

Evaluación del desempeño de un dispositivo portátil para la determinación de la razón internacional normatizada en una clínica de anticoagulación.

Performance of a point of care device for determination of international normalised ratio in an anticoagulation clinic

Duboscq C; Ceresetto JM; Stemmelin G; Shanley C; Rabinovich O; Palmer S; Senatore G; Bullorsky EO

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Británico de Bs. As.

cduboscq58@hotmail.com // cduboscq@hbritanico.com.ar

*Fecha de recepción: 03/11/2014
Fecha de aprobación: 15/11/2014*

HEMATOLOGÍA Volumen 18 n° 3: 204-210
Septiembre-Diciembre 2014



ARTÍCULO ORIGINAL

Resumen

La anticoagulación con antagonistas de la vitamina K es monitoreada con la razón internacional normatizada (RIN). En los últimos años fueron introducidos una gran variedad de dispositivos portátiles (point of care) para determinar el RIN. Los sistemas portátiles para la determinación de RIN ha demostrado ser tan confiables como el método tradicional realizado en el laboratorio. El objetivo de este estudio es comparar el número de visitas promedio, la confortabilidad del paciente mediante una encuesta y la evolución clínica en pacientes con fibrilación auricular no valvular anticoagulados con antagonistas de la vitamina K entre dos grupos a) Grupo POC: monitoreo el RIN con el dispositivo Coaguchek y b) Grupo Tradicional: monitoreo del RIN con el método tradicional de laboratorio. Los pacientes fueron randomizados en dos grupos, 50 por cada grupo. El 94 % de los pacientes prefirieron el dispositivo portátil; la razón

por la cual lo prefirieron fue el menor tiempo de espera. No se encontraron diferencias significativas en el número de visitas para controlar su RIN entre ambos grupos. Los pacientes controlados por el POC mostraron un comportamiento similar a su histórico de los 6 meses previos. En ningún grupo hubo eventos trombóticos y en el grupo POC hubo un hemorragia menor (epistaxis) que no requirió tratamiento.

Los resultados de este estudio muestran una mejora en la satisfacción de los pacientes cuando su RIN es monitoreado por el point of care, principalmente por el menor tiempo de espera.

Palabras claves: anticoagulación
dicumarínicos
RIN
dispositivo portátil

Abstract

Vitamin K antagonists are monitored using the International Normalized Ratio (INR) which is derived from the prothrombin time.

Over the last years point of care (POC) testing devices to measure INR have been introduced. The INR-POC system has been found to be as accurate and reliable as the traditional method if it was managed by specialized laboratories.

The aim of this study was to compare the total number of coagulation visits, patient comfortability with a POC survey and clinical outcome in patients with non-valvular atrial fibrillation who were anticoagulated with vitamin k-antagonists. Patients were randomized in two groups: a) The POC Group with INR determined by the POC testing device (Coaguchek) and b) Traditional Group with INR determined by the laboratory traditional method. One hundred patients were included (50 in each group) in the study.

The survey showed that POC was preferred over the traditional method. The more important reason for this preference was the reduced waiting time.

No significant differences were found in the number of visits to do INR control between the two groups. Patients who were monitored with POC device presented the same historical (6 months) behavior. No thrombotic events during the study in the two groups and only one patient of POC group presented epistaxis as a minor hemorrhage. The results of this study showed an improvement in the patient satisfaction with POC device compared with the traditional method

Keyword: anticoagulated
INR
POC device
comfortability

Introducción

La razón internacional normatizada (RIN) ha demostrado ser una prueba segura para el monitoreo de los pacientes anticoagulados con dicumarínicos. Los dispositivos portátiles (point of care o POC) para la determinación del RIN son una forma segura y eficiente de monitorear a los pacientes anticoagulados con dicumarínicos según numerosos reportes bibliográficos⁽¹⁻³⁾. La utilización del POC minimiza la cantidad de sangre necesaria (punción digital) y disminuye el tiempo en el cual se obtienen los resultados, razones por las cuales mejoran la calidad de atención y la satisfacción del paciente y por ende su adherencia. Estos dispositivos han sido utilizados en distintas situaciones incluyendo clínicas de anticoagulación, médicos clínicos y los propios pacientes. Existen reportes de su utilidad en la población pediátrica⁽¹⁾. Hay diversos estudios que demuestran que el tiempo en rango de los pacientes mejora con la utilización del POC por la mayor frecuencia del monitoreo ya sea en clínicas de anticoagulación o con auto monitoreo; hasta el momento no hay evidencia que la utilización del POC se asocie a menos eventos clínicos pero si a una mayor adherencia al tratamiento⁽¹⁻⁵⁾.

Existen diversos tipos de POC para monitorear el RIN que difieren en la forma de detectar la formación del coagulo: a) monitoreando la formación de trombina a través de un sustrato cromogénico; b) monitoreando la velocidad de flujo de la sangre c) monitoreando la reflexión de la luz a través del el movimiento de partículas de hierro presentes en la tira de reacción aplicando un campo magnético; d) monitoreando la trombina generada por una detección electroquímica. Todos trabajan con sangre entera⁽⁶⁾. El software de cada equipo convierte la señal observada en un valor de RIN mediante una fórmula establecida por el fabricante para hacer el resultado trazable con el método tradicional de la WHO. Esta calibración se logra midiendo la misma muestra con los POC y un sistema de detección / reactivo predefinido trazable con el método manual de la WHO. La ecuación de conversión obtenida se coloca en el software del equipo⁽¹⁾. Diversos autores han reportado entre un 10 y un 20 % de desacuerdo entre los valores de RIN por el método tradicional y los POC lo cual es similar a los CV de los Programas de Evaluación Externa de la Calidad que reportan CV entre 10 y 30 % para las diferentes combinacio-

nes reactivo/coagulómetro⁽⁶⁻⁸⁾.

En forma similar al método tradicional, los valores de RIN > 5.0 obtenidos con los POC tienen menor exactitud, precisión y linealidad.

Una de las limitaciones de estos dispositivos es que el rango para el cual son comparables al método tradicional está entre 1,8 y 4,5 aunque existen reportes que son confiables hasta valores de RIN 7-8. En un estudio piloto realizado previamente en nuestro laboratorio en el cual 22 pacientes fueron evaluados con el método tradicional usando tromboplastina de conejo y el dispositivo coagucheck simultáneamente, se obtuvo una muy buena correlación ($r=0.96$) hasta RIN de 4.5 pero no se pudo evaluar el comportamiento por encima de un RIN 5,5 por falta de pacientes con esos valores de RIN⁽⁹⁾.

Estos mismos resultados fueron reportados por otros grupos para coagulómetro con distintos sistemas de detección^(10,11).

Otro de los problemas del dispositivo es que en la punción digital se debe obtener un volumen de sangre suficiente, ya que si el volumen no es adecuado hay que repetir el procedimiento utilizando una nueva tira, lo que encarece el estudio^(1,5).

Estos equipos no deben ser utilizados para el control de anticoagulación en pacientes portadores de un inhibidor lúpico, en pacientes con hipertrigliceridemia ($TG > 5$ a 6 umol/l) ni hiperbilirrubinemia ($Bi > 170 \text{ umol/l}$), pacientes que reciben heparina ya que estos dispositivos no tienen inhibidor de heparina, pacientes con hematocrito menor a 25% y superior a 55%⁽⁵⁾. Un trabajo reciente demuestra que no debe utilizarse el POC cuando el nivel de fibrinógeno medido por el método de Clauss está por debajo de 130 mg\% ya que se obtienen un sesgo negativo comparado con el RIN tradicional⁽¹²⁾. Además la mayoría de estos equipos indica RIN y no el valor de APTT que es un dato importante si el paciente suspendió la anticoagulación y va a ser sometido a cirugía; en esos casos se sugiere estudiar al paciente por el método tradicional.

Estos dispositivos disponen de un control interno electrónico pero también es necesaria la utilización de controles internos de calidad y la participación en un programa de evaluación externa. A nivel internacional ya existen programas externos de calidad para POC como el NEQAS que realiza 4 envíos por año de una muestra de pacientes anticoagulados y un material para recalcificar⁽¹³⁾ y el EQAS que rea-

liza 5 envíos por año donde la muestra es la mezcla de plasmas de pacientes anticoagulados con GR positivos lavados el cual se recalcifica con CaCl_2 ⁽¹⁴⁾. Para el NEQAS el CV informado en los distintos años va desde 12 a 15.8% mientras que el EQAS reporta CV que varía entre 4,5 y 2,6%. Otra recomendación internacional es comparar el desempeño del point of care con el método tradicional de laboratorio estudiando al paciente por el método tradicional al menos 2 a 3 veces por año⁽¹⁾.

El objetivo de este trabajo fue estudiar el impacto de la utilización del dispositivo POC Coagucheck para monitorear el RIN en los pacientes anticoagulados por Fibrilación auricular no valvular (RIN 2 – 3) con dicumarínicos que se controlan en el Servicio de Hematología del Hospital Británico Central. Se evaluó el número de visitas, el tiempo que ocuparon los pacientes en controlar su RIN, la confortabilidad del cambio mediante una encuesta (**Figura 1**) los cambios en la conducta médica y los efectos adversos como trombosis o hemorragias durante un lapso de tres meses comparándolos con el histórico del mismo paciente.

Nombre y Apellido:
Edad:
Droga anticoagulante: WARFARINA ACENOCUMAROL
Motivo por el cual esta anticoagulado:
Tiempo que hace que esta anticoagulado:
Uso del point of care
¿Conocía la metodología? SI =1; NO=2
a) ¿Cuál es su opinión global sobre el nuevo método de control del RIN?
b) PEOR=1; IGUAL=2; MEJOR=3
c) Que confianza le merece MENOR =1 ; IGUAL =2 ; MAYOR=3
d) Como es la Rapidez MENOR =1 ; IGUAL =2; MAYOR=3
e) Como califica la percepción del dolor r MENOR =3; IGUAL =2 ; MAYOR=1
f) Tiempo permanencia en la Institución PEOR=1; IGUAL=2; MEJOR=3
g) Lo recomendaría a otros pacientes? NO=1; NS/NC=2; SI=3

Figura 1: Encuesta realizada luego de los tres meses a los pacientes de la Rama POC

Materiales y métodos

Población:

Criterios de inclusión: pacientes que hayan iniciado anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K durante más de 6 meses de duración con buena adherencia al tratamiento. Edad Mayor de 30 años. Fibrilación auricular no asociada a valvulopatía reumática o a reemplazo valvular mecánico.

Criterios de Exclusión: paciente anticoagulado durante menos de 6 meses o pacientes anticoagulados por motivos diferentes de la FA no asociada a valvulopatía.

Se estudiaron 100 pacientes consecutivos con diagnóstico de FA anticoagulados con warfarina o acenocumarol mayores de 30 años. Los pacientes, luego de ser informados y firmado el consentimiento informado fueron aleatorizados (50 para cada rama, estudiados durante tres meses) para realizar el control de RIN en forma tradicional (grupo tradicional) o con el dispositivo portátil CoaguChek (grupo POC) En el caso de que el RIN superara el valor de 4.5 o fuera menor a 1.8 se le tomó una muestra por punción venosa y se le realizó el control tradicional. Los pacientes fueron seguidos con el mismo método durante los siguientes tres meses.

EL proyecto fue aprobado por el Comité de revisión Institucional del Hospital Británico.

Determinación del RIN por point of care: En este estudio se utilizó el CoaguCheck XS, un equipo portátil que utiliza una detección electroquímica de la trombina generada. Este equipo realiza la determinación con una tromboplastina recombinante humana de ISI 1.01 y lleva un control de calidad interno. El operador que utilizó el dispositivo fue el mismo durante todo el estudio.

Determinación de RIN método tradicional: La sangre fue extraída por punción venosa y colocada en un tubo utilizando citrato de sodio 3,2 % como anticoagulante. Las muestras fueron centrifugadas rápidamente por 15 min y luego se determinó el RIN en la forma habitual⁽¹⁵⁾. Se utilizó un tromboplastina específica de equipo (PT-Fibrinogen HS plus de la firma IL) de ISI 1.0 a 1.15 en un coagulómetro automatizado ACL TOP 500 de IL). El valor de la media geométrica normal se determina con cada lote de reactivo acorde a la guía de la CLSI para la determinación del RIN⁽¹⁵⁾. Se realizan diariamente control de calidad interno de 2 niveles y el labora-

torio participa en un programa externo de Calidad.

Evaluación del tiempo de permanencia en la institución del paciente durante el monitoreo de anticoagulación: En la Rama POC se cronometra el tiempo entre que el paciente es recepcionado en la clínica de anticoagulación hasta que es atendido por el médico. En la rama tradicional se evaluó el tiempo medio de permanencia teniendo en cuenta la hora de ingreso de la petición registrado por el software del laboratorio (cuando el paciente es recepcionado) y la hora en que el equipo automatizado informó el estudio (momento en que lo ve el médico).

Análisis de los datos: Se analizó el número de visitas; el tiempo de permanencia en el hospital de ambas ramas utilizando un test de Student a dos colas. También se evaluaron el número de visitas del cada uno de los pacientes de la rama POC con su histórico personal utilizando el test no paramétrico Wilcoxon para muestras apareadas.

Resultados

El grupo controlado por el POC (50 pacientes Grupo POC) estaba constituido por 17/50 mujeres, edad media 68 años (59 -88). 42/50 pacientes tomaban acenocumarol y en 8 warfarina. El grupo controlado por el método tradicional (50 pacientes, Grupo Tradicional) estaba constituido por 16/50 mujeres con una edad media de 70 años (61-89). 39/50 anticoagulados recibían acenocumarol y 11 warfarina. Durante los tres meses que se utilizó el POC no hubo necesidad de repetir el estudio por defecto en la técnica o por volumen de sangre insuficiente en la punción digital. Durante los tres meses que duró el estudio, fue necesario tomar una segunda muestra luego de la punción digital en nueve pacientes distintos. En cuatro ocasiones los pacientes presentaron un RIN mayor que 4,5: los resultados de RIN obtenidos comparando el grupo POC vs grupo tradicional fueron respectivamente P1: 6,9 vs 7.01, P2: 8.0 vs 9.6 ; P3: 6.82 vs 8.1; P4: 5.0 vs 4.4. En otros 5 pacientes se repitió el estudio por presentar valores de RIN menores que 1,5. Los resultados de RIN obtenidos fueron: Grupo POC vs grupo tradicional P1:1.3 vs1.6 ; P2: 1.2 vs 1.4; P3:1.5 vs1.4; P4:1.4 vs 1.5; P5:1.3 vs 1.5. Si bien parece haber una discordancia mayor para valores de RIN altos, los datos son insuficientes para obtener una conclusión robusta.

Número de visitas en tres meses: No hubo diferencias significativas en el número mensual de visitas por cada grupo. El número de visitas promedio del

Grupo POC fue de 3.24 (rango 3 a 6) y el número de visitas del grupo tradicional fue de 3,18 (rango 3 - 5) $p=0.855$. (Figura 2).

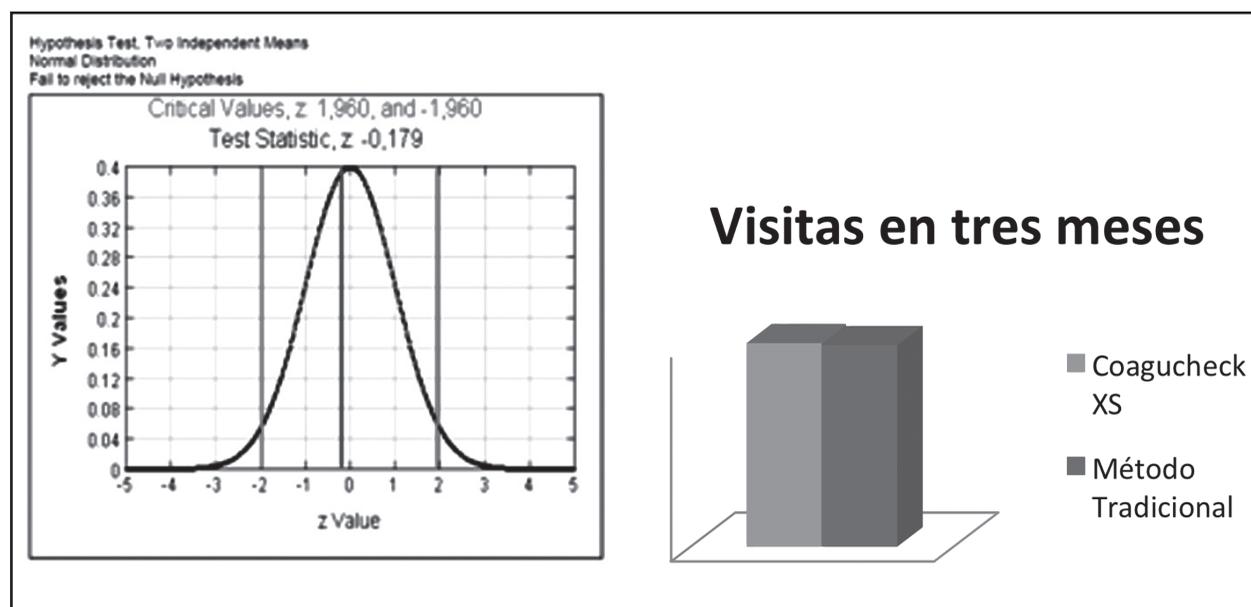


Figura 2: Hipótesis nula fue: el coagucheck es comparable con el método tradicional comparando el número de visitas y el ajuste de dosis. Se rechaza la hipótesis nula $P= 0.858$
Potencia del estudio 0.95, alfa 0.05 .tamaño muestral 105 datos para cada grupo

Cuando se evaluó el número de visitas promedio mensual en los tres meses del estudio contra el promedio mensual de visitas históricas de cada paciente (se tomaron los 6 meses últimos de monitoreo de coagulación) en el grupo POC, pudo observarse que

no hubo diferencias significativas (Figura 3). Los pacientes que requirieron más de 1 visita mensual se comportaron de la misma forma, ya sea si son controlados con uno u otro método, señalando un comportamiento individual de cada paciente.

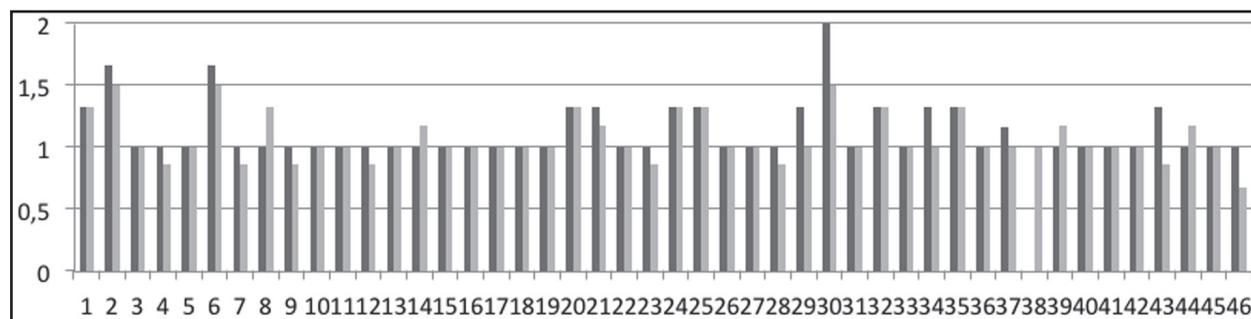


Figura 3: POC número de visitas totales /mes; Número de visitas mensuales históricas.
No hubo diferencias significativas

Eventos clínicos: Los pacientes del Grupo POC presentaron un sólo evento de sangrado menor (epistaxis) durante el cual no fue necesario tomar ninguna conducta médica. En este paciente con manifestaciones de sangrado se realizó la determinación del RIN por ambos métodos. (RIN POC1.4 y RIN tradicional 1.5). Los pacientes controlados por el método tradicional no presentaron manifestacio-

nes hemorrágicas. No hubo eventos trombóticos en ninguno de los dos grupos en los tres meses de seguimiento.

Tiempo de permanencia desde la recepción a la entrevista con el médico: Los pacientes del grupo POC tardaron en promedio 8 minutos (rango 7-12) en obtener su RIN y ver al médico, en cambio los pacientes del grupo tradicional tardaron en prome-

dio 38 minutos (rango 30-45 minutos).
Evaluación de la confortabilidad: El 94 % de los pacientes del grupo POC consideró que la nueva metodología era mejor y que la percepción del do-

lor era menor que el método tradicional con punción venosa. El 86 % de los pacientes no conocía la metodología de punción digital y el 98 % se lo recomendaría a otros pacientes. (Figura 4).

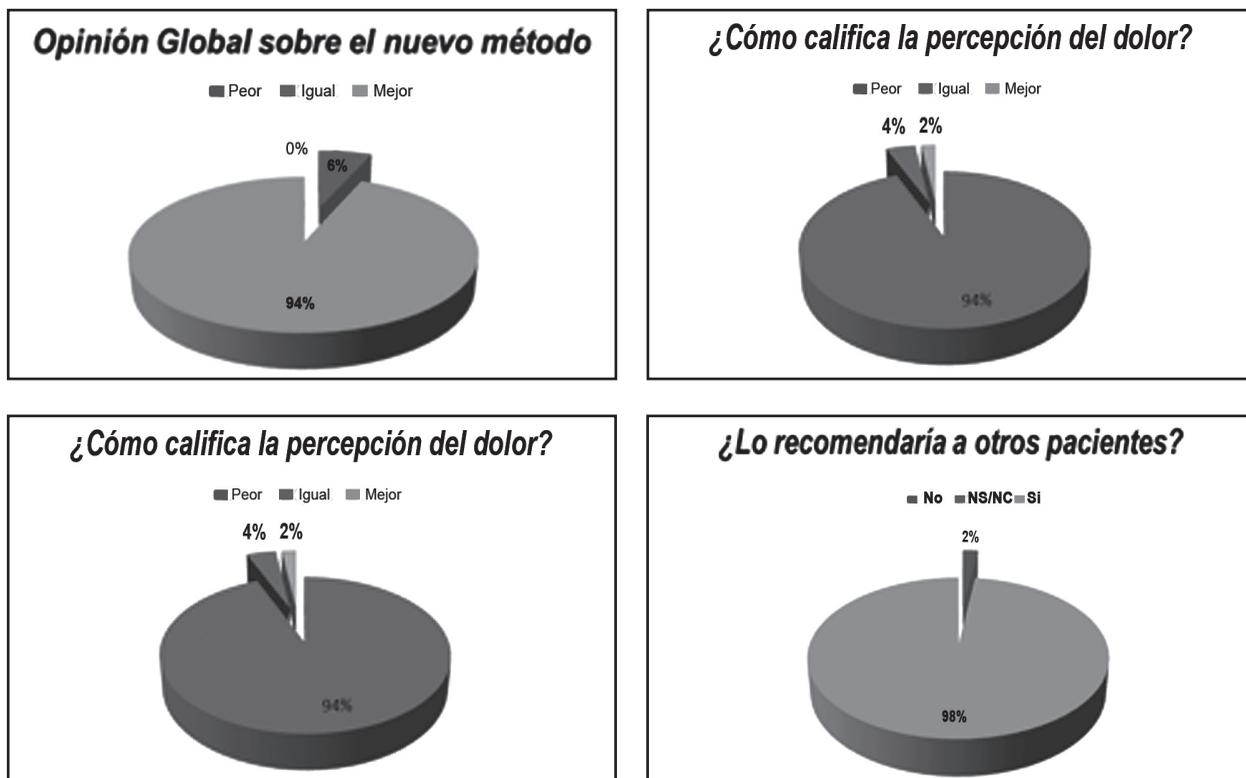


Figura 4: Resultados obtenidos de las encuestas de los pacientes del grupo POC

Conclusiones

Existen varios beneficios al utilizar el dispositivo portátil en el control de anticoagulación. Lo más significativo es que mejora la satisfacción global del paciente, lo cual es crítico para asegurar una buena adherencia. El factor más importante es la disminución del tiempo que le insume al paciente controlar su RIN en la clínica de anticoagulación. Diversos trabajos han reportado que hay una mayor adherencia al tratamiento y una mejoría en el tiempo en rango adecuado a partir de la implementar el control de anticoagulación con estos dispositivos portátiles. Acorde a los resultados obtenidos en este trabajo con el nuevo dispositivo de punción digital podemos concluir:

- Que el dispositivo portátil Coaguchek resultó igual de efectivo que el método tradicional para controlar el RIN durante los tres meses evaluados.

- Que en los tres meses evaluados con el POC cada paciente mostró un comportamiento similar a su histórico de 6 meses previos, período en que era controlado por el método tradicional.
- Que los pacientes de la rama POC refirieron un mayor grado de confortabilidad respecto a la rama tradicional, debido a una menor percepción del dolor y al menor tiempo de permanencia en la institución.

Estos resultados están de acuerdo con los reportados por otros autores cuando implementaron la utilización de dispositivos portátiles para el control de anticoagulación⁽¹⁶⁻²⁰⁾.

Resumiendo, la implementación de estos dispositivos parecería ser una buena alternativa al monitoreo tradicional del RIN, que insume un mayor tiempo en la práctica habitual de una clínica de anticoagulación.

Declaración de conflictos de interés:

La Dra. Duboscq ha recibido honorarios de parte de la firma ROCHE S.A. por concepto de actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores manifiesta no tener conflictos de interés.

Bibliografía

- 1-CLSI.Point of Care Monitoring of anticoagulation Therapy;Approved Guideline.CLSI document POC14-A. ISBN 1-56238-540-2),USA,2004.
- 2- Sunderji R1, Gin K, Shalansky K et al Fung Clinical impact of point-of-care vs laboratory measurement of anticoagulation.Am J Clin Pathol. 2005 ;123(2):184-8.
- 3- van den Besselaar AM, Péquériaux NC, Ebben M, et al. Point-of-care monitoring of vitamin K-antagonists: validation of CoaguChek XS test strips with International Standard thromboplastin. J Clin Pathol. 2012 ;65(11):1031-5.
- 4- Jacobson AK. Warfarin monitoring: point-of-care INR testing limitations and interpretation of the prothrombin time.J Thromb Thrombolysis. 2008 ;25(1):10-1.
- 5-Perry DJ1, Fitzmaurice DA, Kitchen S, Mackie IJ, Mallett S. Point-of-care testing in haemostasis.-Br J Haematol. 2010 ;150(5):501-14.
- 6- McGlasson DL. A comparison of INRs after local calibration of thromboplastin international sensitivity indexes. Clin Lab Sci. 2002;15(2):91-5
- 7-Jacobson AK, Petersen M,Gunneman T et al. Magnitude of INR variation attributable to differences between point of care testing device. J Am College of Cardiology 2002;39:5,234A.
- 8- Owings JT, White RH, Hutchinson R et al. Comparison of point-of-care instruments designed for monitoring oral anticoagulation with standard laboratory methods. Thromb Haemost. 2000;83(5):698-703
- 9- Duboscq C, Ujhelly C Mainetti G et al . Estudio Comparativo multicéntrico del RIN en Coagucheck XS vs equipos automatizados. XI Congreso del Grupo Argentino de Hemostasia. Set 2014, Buenos Aires, Argentina. Poster Nro 37.
- 10- Hur M, Kim H, Park CM, La Gioia A, Choi SG, Choi JH, Moon HW, Yun YM. Comparison of international normalized ratio measurement between CoaguChek XS Plus and STA-R coagulation analyzers. Biomed Res Int. 2013; (2013):1-6 .
- 11- Wieloch M, Hillarp A, Strandberg K, Nilsson C, Svensson PJ. Comparison and evaluation of a Point-of-care device (CoaguChek XS) to Owren-type prothrombin time assay for monitoring of oral anticoagulant therapy with warfarin. Thromb Res. 2009;124(3):344-8.
- 12- Kim SJ, Lee EY, Park R, Kim J, Song J. Comparison of Prothrombin Time Derived From CoaguChek XS and Laboratory Test According to Fibrinogen Level. J Clin Lab Anal. 2014;28:1-4
- 13- Kitchen DP, Kitchen S, Jennings I et al . Point of Care INR testing devices: performance of the Roche CoaguChek XS and XS Plus in the UK NEQAS BC external quality assessment programme for healthcare professionals: four years' experience. J Clin Pathol. 2012 ;65(12):1119-23.
- 14- van den Besselaar AM, Abdoel CF, Ardanary D, van de Kamp G, Versluijs FA.Preparation of control blood for external quality assessment of point-of-care international normalized ratio testing in the Netherlands.Am J Clin Pathol. 2014 ; 141(6):878-83.
- 15-CLSI H54-A. procedure for validation of INR and Local calibration of PT/INR systems: approve guideline.ISBN 1-56238-580-1,USA 2005
- 16 -Thompson AM, Ragucci KR, Fermo JD, Whitley HP. Evaluation of patient perceptions and outcomes related to anticoagulation point-of-care testing in ambulatory care clinics. Pharmacy Practice (Internet) 2009; 7(4):213-217.
- 17- Caroline O Laurence, Angela Gialamas, Tanya Bunner et al Point of Care Testing in General Practice Trial Management Group Patient satisfaction with point-of-care testing in general practice. British journal of general practice March 2010 :e98-e104
- 18- Greck B, PharmD, Angela K. Porter, PharmD, ; and Pentecost A , PharmD Transition From Venipuncture to Point-of-Care International Normalized Ratio Testing in a VA Anticoagulation Clinic .Federal Practitioner 2010:24-29.
- 19-Ansel J, Hirsh J,Dalen J et al. managing oral anticoagulation Therapy. Chest 2001;22S-38 s
- 20-. Ansell J.Point-of-care patient self-monitoring of oral vitamin K antagonist therapy. J Thromb Thrombolysis. 2013;35(3):339-41. Review