

Estudio comparativo entre el método coagulométrico tradicional y un dispositivo portátil en la medición de la razón internacional normatizada y la toma de decisión médica

Comparative study between the traditional coagulometric method and a point-of-care device in the measurement of the international standardized ratio and medical decision-making

Sancassani PE¹, Orтели Tomada GM², González Silva NE³, González FL⁴.

¹ Médico Cirujano. Especialista en Medicina Transfusional.

² Médica Cirujana. Especialista en Medicina Generalista de cabecera familiar de la comunidad. Especialista en Medicina Social y Comunitaria.

³ Médico Cirujano. Especialista en Medicina Transfusional.

⁴ Licenciada en Bioquímica Clínica. Especialista en Hemostasia.

pablosancassani@gmail.com

Fecha recepción: 3/3/2022

Fecha aprobación: 26/4/2022



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 n° 1: xx-xx
Enero - Abril 2022

Palabras claves: dispositivo portátil, RIN, tratamiento anticoagulante oral.

Keywords: point-of-care device, INR, oral anticoagulant therapy.

Resumen

El propósito del tratamiento anticoagulante oral (TAO) es conseguir una protección eficaz frente a determinadas patologías tromboembólicas tanto arteriales como venosas. Enfermedades como la fibrilación auricular o el reemplazo de válvula mecánica conllevan un riesgo significativo de desarrollar trombosis.

El presente es un trabajo retrospectivo que se realizó sobre un total de 304 determinaciones correspondientes a 157 pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular de origen no valvular, tromboembolismo pulmonar o trombosis venosa profunda, que concurren al Departamento de Hemostasia y Trombosis para medir su RIN (razón internacional normatizada)

por estar bajo TAO. El objetivo fue comparar los resultados de RIN obtenidos por método coagulométrico y método de POC, analizando si existen diferencias estadísticamente significativas entre ambas metodologías. A su vez se evaluó si estas diferencias generaban impacto en la toma de decisión médica.

Los resultados mostraron una buena correlación clínica cuando los valores de RIN se encontraban en rango pero cuando los mismos superaban el rango terapéutico las diferencias eran significativas.

Se concluyó que la toma de decisiones en base a los resultados obtenidos por el método POC, cuando se superaba el límite superior del rango terapéutico, podrían ser diferentes y de esta manera impactar sobre la toma de decisión médica.

Abstract

The purpose of oral anticoagulant therapy (OAT) is to achieve effective protection against certain thromboembolic pathologies both arterial and venous. Diseases such as atrial fibrillation or mechanical valve replacement carry a significant risk of developing thrombosis.

This retrospective study was carried out on 304 determinations corresponding to 157 patients with a diagnosis of nonvalvular atrial fibrillation, pulmonary thromboembolism or deep vein thrombosis, who attended the Haemostasis and Thrombosis Department to measure their INR (international normalized ratio) for being under OAT. The objective was to compare the results of INR obtained by coagulometric method and POC method analyzing whether there are statistically significant differences between both methodologies. In addition, we evaluated if these differences generated an impact on medical decision-making.

The results showed a good clinical correlation when the INR values were in normal range but when they exceeded the therapeutic range the differences were significant.

We concluded that decision-making based on the results obtained by the POC method, when the upper limit of the therapeutic range was exceeded, could be different and thus affect medical decision-making.

Introducción

El propósito del tratamiento anticoagulante oral (TAO) es conseguir una protección eficaz frente a determinadas patologías tromboembólicas tanto arteriales como venosas. Enfermedades como la fibrilación auricular (FA) y el tromboembolismo venoso (TEV) conllevan un riesgo significativo de desarrollar trombosis⁽¹⁻²⁾.

La FA es la arritmia cardíaca más frecuente que se encuentra en la práctica clínica y su prevalencia aumenta con la edad constituyendo el principal factor de riesgo para la isquemia cerebral por embolia⁽³⁻⁵⁾. El TEV tiene una incidencia en la población en general de 1-3 casos por cada 1000 individuos/año. Clínicamente se presenta como trombosis venosa profunda (TVP) o como tromboembolismo pulmonar agudo (TEPA). El desarrollo del mismo se debe a la interacción dinámica de factores de riesgo (FR) genéticos y ambientales a lo largo del tiempo. Desde

el punto de vista fisiopatológico, los mismos se relacionan con alguno de los componentes de la tríada de Virchow y su conocimiento permite implementar las medidas de profilaxis y/o evitar riesgos adicionales⁽⁶⁾.

Los medicamentos utilizados en el TAO son derivados de la cumarina. Entre los más empleados se encuentran la warfarina sódica y el acenocumarol. Ambos son antagonistas de la vitamina K (AVK) y actúan interfiriendo en la interconversión cíclica de la misma y su 2,3 epóxido. Producen la disminución de la concentración de las formas biológicamente activas de los factores vitamina K dependientes y, de esta manera, dificultan el anclaje de los éstos a las superficies celulares para la formación de los complejos que participan en la génesis del coágulo⁽⁷⁾.

Los pacientes sometidos a TAO están considerados como de riesgo tromboembólico y hemorrágico, pues tienen fluctuaciones espontáneas de sensibilidad al fármaco anticoagulante. El margen terapéutico estrecho de los AVK, así como los cambios en la dieta, la edad avanzada, las interacciones con otros fármacos o el deterioro del estado de salud afectan del mismo modo y obligan a una monitorización muy estrecha.

El tiempo de protrombina expresado como razón internacional normatizada (RIN) se utiliza como unidad de medida. El control de este tratamiento debe mantenerse en un margen terapéutico de RIN comprendido entre 2,00 y 3,00 dependiendo del estado clínico del paciente⁽⁸⁾.

El aumento de la población que recibe este tipo de tratamiento anticoagulante hace necesario contar con estrategias de manejo de éstos. En la actualidad se cuenta con tecnologías como el coagulómetro convencional con el cual obtenemos resultados fiables a la hora de la toma de decisiones terapéuticas, pero con la desventaja del tiempo que se emplea en su uso. La disponibilidad de dispositivos portátiles haría posible una optimización del manejo de estos pacientes, con una reducción significativa en los tiempos de espera del paciente, mayor eficacia en la toma de la muestra en aquellos pacientes con accesos venosos dificultosos, como así también ante posibles urgencias⁽⁹⁻¹⁰⁾.

Existen diversos estudios que demuestran que el tiempo en rango de los pacientes mejora con la utilización del dispositivo portátil (POC) por la mayor frecuencia del monitoreo; hasta el momento no

hay evidencia que la utilización del POC se asocie a menos eventos clínicos pero sí a una mayor adherencia al tratamiento⁽¹¹⁻¹²⁾.

Distintos 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 coeficientes de variación (CV) de los Programas de Evaluación Externa de la Calidad que reportan CV entre 10 y 30% para las diferentes combinaciones reactivo/coagulómetro⁽¹³⁻¹⁵⁾.

El objetivo del trabajo fue comparar los resultados de RIN obtenidos por método coagulométrico y método de POC en pacientes bajo tratamiento con AVK (acenocumarol - warfarina) con diagnóstico de FA no valvular, TEPA, ACV isquémico de causa trombotica o TVP, analizando si existen diferencias estadísticamente significativas entre ambas metodologías. A su vez se evaluó si estas diferencias generaban impacto en la toma de decisión médica basada en los protocolos establecidos en este Departamento de Hemostasia y Trombosis.

Materiales y métodos

Población. Se analizaron un total de 304 determinaciones correspondientes a 157 pacientes que concurren al Departamento de Hemostasia y Trombosis del Servicio de Medicina Transfusional del Hospital Italiano de Córdoba en el período comprendido entre el 1º de enero del 2016 hasta el 31 de diciembre del 2017. Los datos se obtuvieron de los registros. La utilización del POC, por cuestiones de organización en el servicio, se destinaba a un día en la semana, el muestreo se realizó con esos datos.

El protocolo de estudio fue realizado siguiendo los principios bioéticos de autonomía, beneficencia y no maleficencia que establece la declaración de Helsinki y aceptado por el Comité de Ética del hospital. Se incluyeron a los pacientes con diagnóstico de FA no valvular, TVP, TEPA o ACV isquémico de origen tromboembólico con rango de anticoagulación de 2,00 - 3,00.

En la tabla 1 se muestran los datos demográficos de los pacientes.

A su vez el grupo fue subdividido en rangos de anticoagulación basados en cambios en la conducta médica:

I. Rango < 2,00: aumentar dosis (A)

II. Rango $\geq 2,00$; $\leq 3,00$: en rango. No realizar cambios (ER)

III. Rango >3,00; $\leq 3,60$: disminuir dosis (D)

IV. Rango >3,60; <5: suspender (S)

V. Rango ≥ 5 : administrar Vitamina K (K)

La suspensión correspondiente al grupo IV fue de 24 a 48 hs según evaluación clínica del riesgo de sangrado. La administración de vitamina K, en el grupo V, fue de 1 mg vía oral⁽¹⁶⁾.

Del total de determinaciones se excluyeron 23 por presentar resultados de RIN mayores o iguales a 8 por ser este valor el límite de cuantificación del método POC, CoaguChek[®]⁽¹⁷⁾.

Se procedió a elaborar un instrumento de recolección de la información en una planilla de Excel donde se registraron los datos necesarios.

Métodos. Las determinaciones fueron realizadas en paralelo tanto para el método tradicional como para el método POC.

Para el método coagulométrico se utilizaron muestras obtenidas por punción venosa, recolectadas en tubos con citrato de sodio 3,2 g% (1 parte de citrato en 9 partes de sangre entera), centrifugadas 10 minutos a 3500 rpm y procesadas en el momento. Las mismas no presentaban hemólisis ni lipemia⁽¹⁸⁻¹⁹⁾.

El valor de RIN se obtuvo aplicando la fórmula habitual. Las muestras se procesaron por método coagulométrico semiautomatizado en un coagulómetro KC4 Delta (T coag - Diagnostica Stago S.A.S, Asnières sur Seine, Francia) el cual utiliza para la detección método mecánico. El reactivo utilizado fue Thromborel S (Siemens Healthcare Diagnostics GMBH, Marburg, Alemania) de origen humano con un índice de sensibilidad internacional (ISI) entre 1,05 - 1,13. El valor de la media geométrica normal se determinó para cada lote de reactivo acorde con los requerimientos de las guías de la CLSI⁽²⁰⁻²¹⁾.

El laboratorio realizó controles de calidad internos diariamente en dos niveles y a su vez participó de un programa de control de calidad externo.

Para el método POC se utilizó un equipo portátil, CoaguChek[®] XS (Roche, Suiza) que utiliza para la detección electroquímica de la trombina generada y para la determinación una tromboplastina de ISI=1 (factor tisular recombinante humano) con calibración conforme a las recomendaciones de la WHO y que lleva un control de calidad interno. Las muestras fueron tomadas por punción capilar utilizando lancetas Accu-Chek, Safe-T-Pro Plus (Roche, Suiza) siguiendo las indicaciones del fabricante para la toma de las mismas.

Análisis estadístico. Los datos se analizaron con los programas MedCalc e Instat versión demo. Las variables numéricas se expresaron como media \pm desviación estándar y los categóricos como "n" o porcentajes. Para la comparación entre los métodos se utilizaron los gráficos de Bland-Altman, el sesgo promedio observado se comparó con el error sistemático permitido (ESp); se consideró una diferencia aceptable si sesgo < ESp. Para la comparación entre los valores medios se empleó el test no paramétrico de Wilcoxon. Los datos categóricos se compararon con el test chi cuadrado. Se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$. La concordancia entre las mediciones se evaluó de acuerdo a los criterios de decisión médica A, ER, D, S, K utilizando para su evaluación el coeficiente de concordancia Kappa considerándose la siguiente clasificación: $>0,75$ - excelente, $0,4$ a $0,75$ - intermedio, $<0,4$ - malo.

Resultados

Se analizaron 281 pares de datos de RIN provenientes de la comparación entre el método tradicional y el POC CoaguChek® XS. De éstos se eliminaron 4 valores atípicos, dejando un total de 277 determinaciones para analizar.

En la figura 1 se muestra el gráfico de Bland-Altman en donde se puede observar dos grupos de datos de RIN, uno menor a 3,00 ($n=65$) y otro mayor o igual a 3,00 ($n=212$). Debido a este hallazgo se dividieron

y analizaron los datos de RIN en: menores a 3,00 e iguales o mayores a 3,00, en base a los valores obtenidos por el método tradicional.

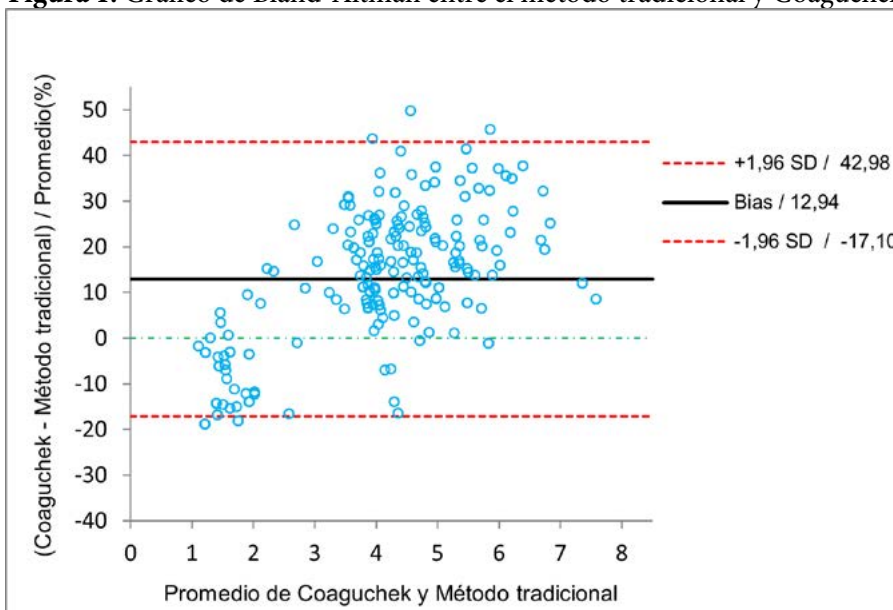
Como se observa en la figura 2, a valores de RIN menores a 3,00, el sesgo absoluto promedio entre ambos métodos es de 4,77%. Para evaluar si la diferencia observada es clínicamente relevante, se comparó dicho valor con el error sistemático permitido (ESp) para el TP, el cual se determinó como el 50% del error total permitido establecido para la determinación (CLIA= 15%). Debido a que 4,77% es menor al ESp (ESp= 7,50%), se establece que la diferencia es no significativa⁽²²⁾.

Con respecto a la comparación de los valores de RIN iguales o mayores a 3,00, el sesgo promedio observado en todo el rango de concentración es de 18,37%, el cual supera el ESp (Figura 3).

A valores menores de 3,00 no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,097$) entre los valores medios del método tradicional ($1,88 \pm 0,49$) y CoaguChek® ($1,84 \pm 0,70$). A diferencia de lo antes mencionado, a valores iguales o mayores a 3,00, sí se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$), con un valor promedio de $4,33 \pm 0,80$ para el método tradicional y $5,23 \pm 1,07$ para CoaguChek® (Figura 4).

En cuanto al cambio de decisión médica, en lo que respecta a valores de RIN menores a 3,00, no se observaron diferencias significativas con respecto a la decisión de aumentar la dosis ($p= 0,829$), mientras

Figura 1. Gráfico de Bland-Altman entre el método tradicional y CoaguChek



que sí se observaron diferencias estadísticamente significativas en las muestras clasificadas como "en rango" por el método tradicional con respecto a CoaguChek® ($p=0,012$). Con respecto a los valores de RIN iguales o mayores a 3,00, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los métodos en la decisión médica de clasificar en "disminuir la dosis" y "suspender" ($p<0,0001$); no se observaron diferencias significativas en las muestras "en rango" y de "administrar vitamina K" ($p=0,798$). En las tablas II y III se puede observar la actitud mé-

dica según los resultados obtenidos por cada método, tomando como referencia el método tradicional. En la evaluación de pruebas de concordancia se obtuvo para el grupo de $RIN<3$ un valor de kappa de 0,62 (IC95%, 0,45-0,78), nivel considerado intermedio y para $RIN \geq 3$ un valor de 0,342 (IC95%, 0,24-0,44) nivel considerado malo.

Discusión

A valores de RIN iguales o mayores a 3,00 los métodos tienen una diferencia significativa comparada al ES_p, no siendo los resultados intercambiables; en

Figura 2. Gráfico de Bland-Altman con valores de RIN menores a 3.

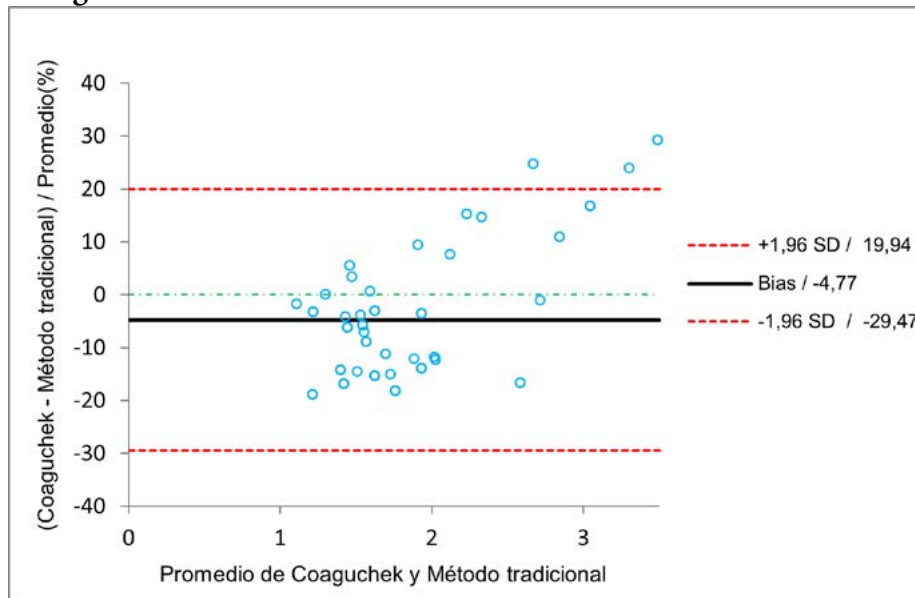


Figura 3. Gráfico de Bland-Altman con valores de RIN mayores o iguales a 3.

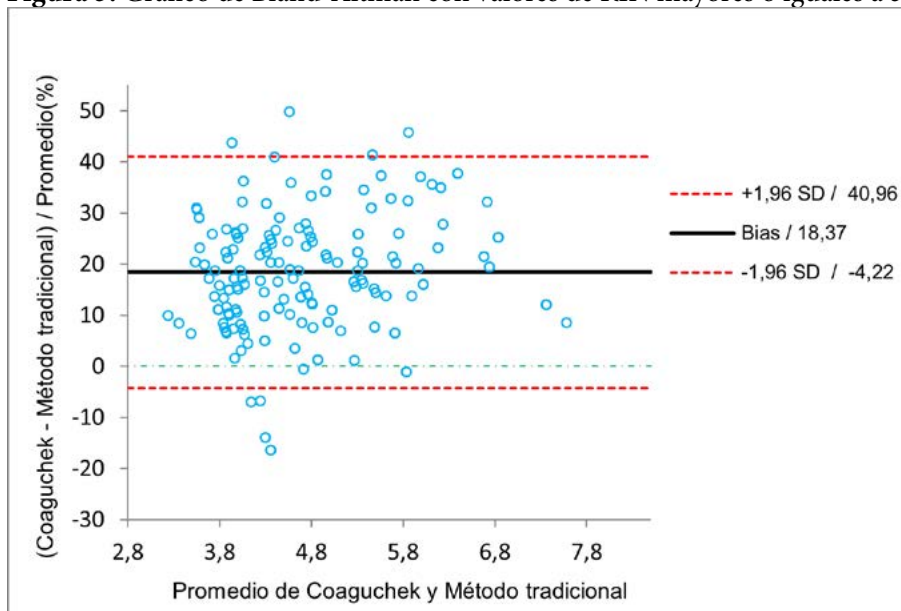
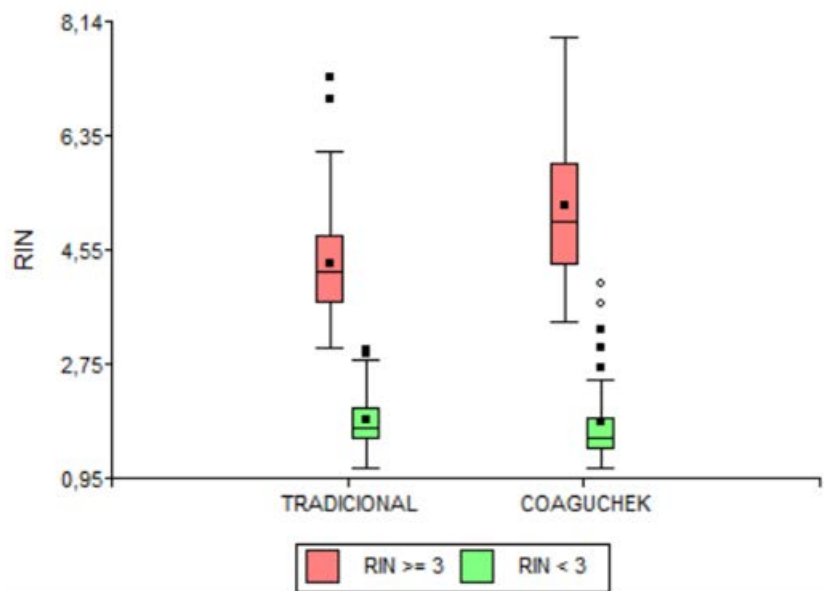


Figura 4. Box-plot de los valores de RIN para el método tradicional y Coaguchek.**Tabla 1.** Datos demográficos de la población en estudio

Cantidad de pacientes	157 (100%)
Mediana de edad (años)	75 [47 - 93]
Sexo (M/F)	79/ 78 (50,3% / 49,7%)
Tipo de anticoagulante (warfarina/acenocumarol)	65 / 92 (41,4% / 58,6%)
Causas de anticoagulación	
FA	125 (79,6%)
Otras causas	32 (20,4%)

NOTA. Entre corchetes se muestra el rango. Entre paréntesis el porcentaje respecto al total de pacientes

Tabla 2. Decisión médica según valores de RIN y métodos evaluados para RIN menor a 3 (n=65).

Decisión médica	Método tradicional	Coaguchek	
Aumentar (A)	41 (63%)	A=40 (61%)	ER=1
		D=0	S=0
		K=0	
En rango (ER)	24 (37%)	A=40 (61%)	ER=1
		D=0	S=0
		K=0	
Disminuir (D)	0	0	
Suspender (S)	0	0	
Administrar vitamina K (K)	0	0	

Tabla 3. Decisión médica según valores de RIN y métodos evaluados para RIN igual o mayor a 3 (n=212).

Decisión médica	Método tradicional	Coaguchek	
Aumentar (A)	0	0	
En rango (ER)	1	A=0	ER=1
		D=0	S=0
		K=1	
Disminuir (D)	36 (17%)	A=0	ER=0
		D=6 (3%)	S=28
		K=2	
Suspender (S)	137 (58%)	A=0	ER=0
		D=2	S=88 (41%)
		K=47	
Administrar vitamina K (K)	38 (18%)	A=0	ER=0
		D=0	S=0
		K=38(18%)	

este rango de valores CoaguChek® mide en promedio 18% más que el método tradicional.

Las tromboplastinas presentan variaciones en cuanto a su método de preparación, origen y composición de fosfolípidos. Las guías recomiendan el uso de ISI reactivo-instrumento específico pero aun así la variabilidad encontrada en estudios comparativos y en los reportes de controles de calidad externos para RIN, principalmente en valores mayores a 4,50, sigue siendo elevada⁽²³⁾.

Por el contrario, a valores menores a 3,00, el sesgo observado es menor a lo permitido y los resultados son comparables e intercambiables. Si bien la bibliografía es bastante variada en cuanto a los rangos en los cuales ambos métodos son comparables, generalmente este está entre 1,70 y 4,50, según lo expresan diferentes autores⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Con respecto a la decisión médica para RIN<3 las pruebas tienen una concordancia intermedia. Teniendo en cuenta los diferentes escenarios posibles, podemos observar que, como se muestra en tabla 2, existe una buena correlación entre ambos métodos en la decisión de aumentar la dosis. En este punto se observa también que, por el método CoaguChek®, se obtuvo un resultado valorado en rango (tabla 2), constituyendo el mismo un valor sin significancia clínica, ya que para el punto de corte que establece los protocolos no cambia el criterio de decisión médica (T:1,82 vs C: 2,00).

La diferencia significativa en las muestras clasificadas como “en rango” con RIN<3,00 por el método tradicional con respecto a CoaguChek®, teniendo en cuenta el criterio de decisión médica de aumentar dosis, creemos que puede deberse a que se obtuvieron resultados con diferencias mínimas (T: 2,00 vs C: 1,89 - T: 2,04 vs C: 1,90 - T: 2,07 vs C: 1,91 - T: 2,14 vs C: 1,90 - T: 2,15 vs C: 1,91) para realizar cambios en la conducta terapéutica de acuerdo al protocolo establecido para dicho cambio, no presentando significancia clínica.

Para el caso de las muestras con RIN>= 3,00, la concordancia encontrada es de un nivel bajo. Los resultados que se obtuvieron muestran diferencias estadísticamente significativas entre ambos métodos en la decisión médica de disminuir y suspender la dosis. Consideramos que se debe a que no son comparables los métodos en estos rangos.

Para el caso de los que arrojaron valores de RIN>5 la decisión médica es similar para ambos métodos, administrar vitamina K y control a las 24 hs decidiendo según el resultado cómo proseguir. Si bien en esos valores los métodos no son comparables, la forma de proceder es la misma en ambos métodos.

La toma de decisión médica se basa en protocolos establecidos en nuestra institución con los cuales se ha logrado obtener un TRT de 64% en un estudio de 495 pacientes⁽²⁷⁾. Actualmente se está trabajando para implementar las recomendaciones fijadas en el

“Consenso Argentino en Gestión Efectiva de Clínicas de Anticoagulación para uso de Antagonistas de la Vitamina K” publicado en el 2020 donde, por ejemplo, se sugiere que cuando el anticoagulante es acenocumarol, dada su corta vida media, la suspensión es suficiente para bajar el rango en el control del día siguiente⁽²⁷⁻³⁰⁾.

Similar a lo que muestran otros estudios en este trabajo, se demostró una buena correlación, tanto metodológica como clínica, entre ambos métodos cuando los valores de RIN son menores a 3,00. Sin embargo, a niveles superiores se observó baja concordancia en los resultados y en la conducta médica a seguir, exceptuando la administración de Vitamina K, donde por ambos métodos se llegó a la misma toma de decisión⁽³¹⁻³²⁾.

Este trabajo presentó ciertas limitaciones, como el hecho de que no se tuvo en cuenta el hematocrito a la hora de la toma de la muestra, sino que se basó en los antecedentes reportados en las historias clínicas. Fue un trabajo retrospectivo y, si bien la selección de los pacientes fue aleatoria, hay que tener en cuenta que el dispositivo sólo se utilizaba una vez por semana.

Conclusión

Existen varios beneficios al utilizar los dispositivos POC en el control de anticoagulación. Uno de los factores más importantes es la disminución del tiempo que le insume al paciente controlar su RIN en la clínica de anticoagulación y para aquellos pacientes con malos accesos venosos. Sin embargo, el desafío es poder encontrar si el método resulta útil a la hora de la toma de decisiones en cuanto a los resultados obtenidos, redundando de esta manera en un beneficio para el paciente aparte del ya mencionado.

Se concluye, mediante los datos obtenidos de esta investigación, que el método POC resultó igual de efectivo que el método tradicional para controlar el RIN cuando los resultados de las muestras están en rango, pero cuando los valores obtenidos se encuentran ligeramente por sobre el límite superior del rango terapéutico, las decisiones basadas en los resultados de RIN obtenidos por CoaguChek® podrían ser diferentes a las basadas en resultados de laboratorio, impactando de esta manera en la toma de decisión médica.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB y col. Prevention of a first stroke: a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA*. 1999;281:1112-20.
2. Mehta NN, Greenspon AJ. Atrial Fibrillation: rhythm versus rate control. *Geriatrics*. 2003;58:39-54.
3. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G y col. Characteristics, Outcome, and Care of Stroke Associated With Atrial Fibrillation in Europe Data From a Multicenter Multinational Hospital-Based Registry (The European Community Stroke Project). *Stroke*. 2001;32:392-8.
4. Go AS, Hylek EM, Phillips KA y col. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370-5.
5. Sacco RL, Adams R, Albers G y col. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37:577-61.
6. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol*. 2007;44(2):62-9.
7. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR y col. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*. 1998;114(5):445-469.
8. WHO. Expert Committee on Biological Standardization. Thirty-third Report. World Health Organ Tech Rep Ser. 1983:81-105.
9. van den Besselaar AM, Breddin K, Lutze G y col. Multimember evaluation of a new capillary blood prothrombin time monitoring system. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1995;6:726-32.
10. Roco A, Nieto E, Quintana M, Muñoz J, Ortíz V y col. Comparison of point of care capillary international normalized ratio (INR) with INR measured in venous samples. *Rev Med Chil*. 2019 Oct;147(10):1273-1282.
11. CLSI. Point of Care Monitoring of anticoagulation Therapy; Approved Guideline. CLSI document POC14-A. ISBN 1-56238-540-2) USA,2004.

12. Perry DJ1, Fitzmaurice DA y col. Point-of-care testing in haemostasis. *Br J Haematol*. 2010;150(5):501-14.
13. McGlasson DL. A comparison of INRs after local calibration of thromboplastin international sensitivity indexes. *Clin Lab Sci*. 2002;15(2):91-5.
14. Owings JT, White RH, Hutchinson R y col. Comparison of point-of-care instruments designed for monitoring oral anticoagulation with standard laboratory methods. *Thromb Haemost*. 2000;83(5):698-703.
15. Moiz B, Rashid A, Hasan M y col. Prospective comparison of Point-of-Care device and standard analyzer for monitoring of International Normalized Ratio in outpatient oral anticoagulant clinic. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018 Oct;24(7):1153-1158.
16. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6):160S-198S.
17. CoaguChek [Internet]. Suiza: 2019. Disponible en: http://www.coaguchek.com/coaguchek_patient/en/home/products/xs-system.html#2.
18. Lippi G, Plebani M, Favalaro EJ. Interference in coagulation testing: focus on spurious hemolysis, icterus, and lipemia. *Semin Thromb Hemost*. 2013 Apr;39 (3):258-66.
19. Duboscq C, Kordich L. Efecto de la concentración de citrato de sodio sobre las pruebas de hemostasia. *Acta Bioquím. Clín Latinoam*. 2005 Mar; 39(1):87-92.
20. CLSI H54-A Procedure for validation of INR and local calibration of PT/INR system: approve guideline. ISBN 1-56238-580-1, USA 2005.
21. Baccouche H, Chakroun A et al. The international normalized ratio (INR): What reagent, what instrument? The assessment of the agreement between INR values according to different reagent/instrument combinations. *J Clin Pharm Ther*. 2018 Feb;43(1):52-58.
22. Duboscq C, Ceresetto JM, Shanley C y col. Comparación de la detección foto óptica vs. electromecánica del coágulo. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* [Internet]. 2016;50(2):205-213.
23. Mullier F, Paridaens MS, Evrard J, Baudar J, Guldenpfennig M, Devroye C y col. Evaluation of a new thromboplastin reagent STA-NeoPTimal on a STA R Max analyzer for the measurement of prothrombin time, international normalized ratio and extrinsic factor levels. *Int J Lab Hematol*. 2020 Oct;42(5):650-660.
24. Baker WS, Albright KJ, Berman M, Spratt H, Mann PA, Unabia J y col. POCT PT INR — Is it adequate for patient care? A comparison of the Roche CoaguChek XS vs. Stago Star vs. Siemens BCS in patients routinely seen in an anticoagulation clinic. *Clinica Chimica Acta*. 2017 Sep;472:139-145.
25. Hur M, Kim H, Min Park C y col. Comparison of international normalized ratio measurement between CoaguChek XS Plus and STA-R coagulation analyzers. *Biomed Res Int*. 2013;(2013):1-6.
26. Kalçık M, Yesin M, Gürsoy MO y col. Comparison of the INR Values Measured by CoaguChek XS Coagulometer and Conventional Laboratory Methods in Patients on VKA Therapy. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017 Mar;23(2):187-194.
27. González FL, González Silva NE, Ortelli Tomada GM, Sancassani PE, Mathieu ME. Valoración del tiempo en rango terapéutico en pacientes bajo tratamiento con antagonistas orales de la vitamina K en un centro de anticoagulación. *Hematología*. 2020 Ene-Abril;24 (1):32-39.
28. Wieloch M, Hillarp A, Strandberg K y col. 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 Jul;124(3):344-8.
29. Vazquez SR, Fleming RP, Johnson SA. Comparison of two point-of-care international normalized ratio devices and laboratory method. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017 Oct;28(7):534-539.
30. Fondevila CG, Grosso SH, Santarelli MT, Pinto MD. Reversal of excessive oral anticoagulation with a low oral dose of vitamin K1 compared with acenocoumarine discontinuation. A prospective, randomized, open study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001;12:9-16.
31. Ansell J. Point-of-care patient self-monitoring of oral vitamin K antagonist therapy. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;35(3):339-41.
32. Pagliaro ME, Cuello R. Correlación entre valores de Razón internacional normalizada (RIN) obtenidos con coagulómetro portátil y con automatizado en zona de incertidumbre Clínica. *Hematología*. 2016;20(Número Extraordinario del XII Congreso del Grupo CAHT):2299-330.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.