

Calibración y validación de la Razón Internacional Normatizada (RIN) en pacientes cirróticos

Autores: Débora Schuster¹, Marisol Do Vale Silva¹, Marianela Balboa¹, Brenda Miller¹, Alejandra Marti², Liliana Paloma Rojas³, Federico Villamil³, Emilia Scandizzo¹

1. Servicio de Laboratorio. Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce Dr. Néstor C. Kirchner, Florencio Varela.
2. Servicio de Hematología. Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce Dr. Néstor C. Kirchner, Florencio Varela.
3. Servicio de Trasplante Hepático. Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce Dr. Néstor C. Kirchner, Florencio Varela.

Contacto: Débora Schuster. Dirección: Av Calchaquí 5401 (1888), Florencio Varela. Teléfono: 4210-9000. Correo electrónico: debyischuster@gmail.com

Resumen El MELD es un modelo pronóstico de score matemático usado para priorizar los pacientes en lista de espera para trasplante hepático, incluye resultados de creatinina, bilirrubina y tiempo de protrombina expresado como RIN. La disparidad en el score MELD como resultado de la variabilidad interlaboratorio de los componentes de la fórmula nos lleva a cuestionar la validez del mismo como herramienta de medición objetiva para la locación del órgano. El motivo de utilizar el MELD se basa en la presunción que el score debería ser igual en distintos lugares, si los métodos utilizados para medir las distintas variables llegaran al mismo resultado numérico. La evidencia muestra que la metodología utilizada para las mediciones puede influenciar en el cálculo del MELD identificando al RIN como la variable más importante. Esta variabilidad está dada por la distinta procedencia biológica de las tromboplastinas y de su ISI el cual refleja la capacidad de respuesta de la tromboplastina a la disminución de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K. El RIN estandariza el tiempo de protrombina durante la anticoagulación oral, su uso se extendió para estandarizar el tiempo de protrombina en la enfermedad hepática y se incluyó en los modelos pronósticos como el MELD. Sin embargo los mecanismos de prolongación del tiempo de protrombina en la enfermedad hepática difieren de aquellos implicados en la anticoagulación oral y las tromboplastinas difieren en su sensibilidad para detectar las variaciones en los diferentes mecanismos. Tripodi y Velez han propuesto que los valores de ISI para las distintas tromboplastinas deberían ser calculados con plasmas de pacientes cirróticos y así calcular el RIN hepático lo que resolvería la variabilidad relacionada al RIN en el cálculo del MELD

Palabras clave: Trasplante de Hígado, Listas de Espera, Clasificaciones en Salud

Introducción

La Razón Internacional Normalizada (RIN) del tiempo de protrombina se utiliza en pacientes bajo tratamiento estable con anticoagulantes orales. Su uso se ha extendido para evaluar severidad en los pacientes con enfermedad hepática crónica o aguda.

Los mecanismos biológicos de prolongación del tiempo de protrombina en pacientes cirróticos difieren de aquellos implicados en la anticoagulación oral, y los reactivos de tromboplastina difieren en su sensibilidad para la detección de estos dos mecanismos. El RIN podría no ser directamente aplicable en pacientes con enfermedad hepática.

Objetivos

Establecer un sistema de calibración de tromboplastina alternativo para pacientes con enfermedad hepática, determinar un índice de sensibilidad (ISI) y estimar un RIN cirrótico. Comparar los valores del MELD calculado en base al RIN-cirrótico y RIN-AVK

Materiales y Métodos

Estudio de corte transversal. Para la calibración se incluyeron 60 sujetos cirróticos con RIN-AVK entre 1.5-4.5, durante la evaluación pre-trasplante y 20 sujetos normales, en el Hospital El Cruce. Con el modelo de calibración de tromboplastina propuesto por la WHO para el ISI en pacientes anticoagulados, se calculó el ISI cirrótico. Se utilizó tromboplastina recombinante humana (Recombiplastin 2G), con valores de ISI específicos para el Instrumento (ACL TOP 300). Se verificó el RIN con kit comercial de plasmas liofilizados certificados (RIN validation) y se calculó el Índice de Sensibilidad local con un kit comercial de plasmas liofilizados certificados (ISI calibration Kit). Se realizó regresión cuadrática para estimar la pendiente correspondiente al ISI cirrótico. En 15 pacientes que ingresaron para evaluación de trasplante hepático se calculó el RIN-cirrótico. Se comparó el RIN-AVK y RIN cirrótico y el score MELD-AVK y MELD-hepático mediante un t-test para datos pareados

Resultados

El ISI-AVK local fue de 1.00, el ISI-cirrótico fue de 0.966. La media del RIN-cirrótico fue de 2.75 (DS: 0.55) y la media del RIN-AVK fue 2.42 (DS: 0.61). La diferencia promedio estimada entre el RIN-cirrótico y AVK es -0.15 ($p < 0,001$; IC95%: -0.11 a -0.17). El MELD promedio calculado a partir del RIN-cirrótico fue 18.73 (DS 4.59) y a partir del RIN-AVK fue de 19.41 (DS: 4.66). La diferencia promedio estimada del MELD-cirrótico vs. MELD-AVK es de -0.676 ($p < 0.001$, IC95%: -0.728 a -0.622)

Tabla 1

T promedio Tromb T	Bilirrubina	Creatinina	RIN cirr calc	RIN 1,00	Meld cirrotico	Meld standard
22,85	6,11	0,72	2,05	2,17	18,17576136	18,80468356
20	9,69	0,62	1,80	1,9	17,04663507	17,62869784
23,25	5,8	0,68	2,09	2,21	17,61969162	18,26542916
21,1	7,36	0,56	1,90	2,02	15,61221257	16,30093567
22,6	2,74	1,12	2,03	2,15	19,25363423	19,89787629
21,55	3,04	0,69	1,94	2,05	14,49602616	15,12154766
25,9	6,5	0,46	2,32	2,47	15,47761139	16,201275
20,6	1,52	1,11	1,86	1,95	15,93795377	16,49113939
21,95	5,84	0,57	1,97	2,07	15,33446795	15,86974877
27,65	5,61	0,75	2,47	2,63	20,30665311	21,02590336
36,75	14,48	1,13	3,25	3,52	30,89185369	31,79745033
37	2,99	1,27	3,27	3,5	26,12004237	26,88847039
22,4	5,17	0,5	2,01	2,14	13,83946672	14,52766553
39,3	4,06	0,6	3,46	3,73	20,75285688	21,58164264
20,55	7	0,62	1,85	1,95	16,28868417	16,86816191
23,8	24,64	0,63	2,13	2,27	22,60957993	23,30237767

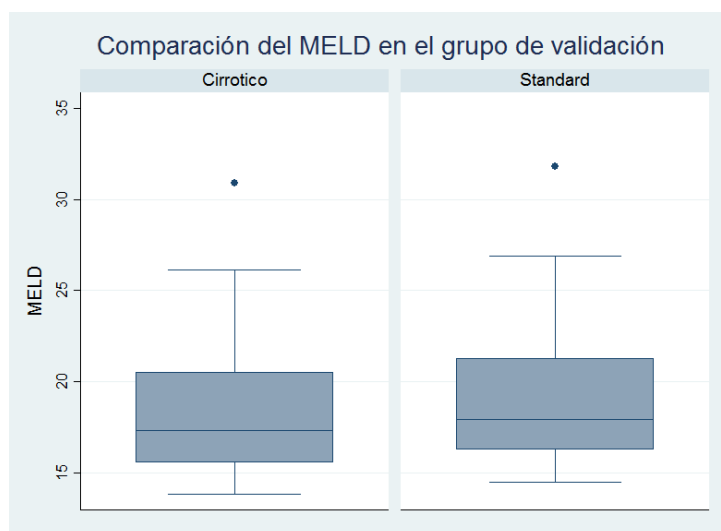


Gráfico 1. Comparación del MELD en grupo de validación

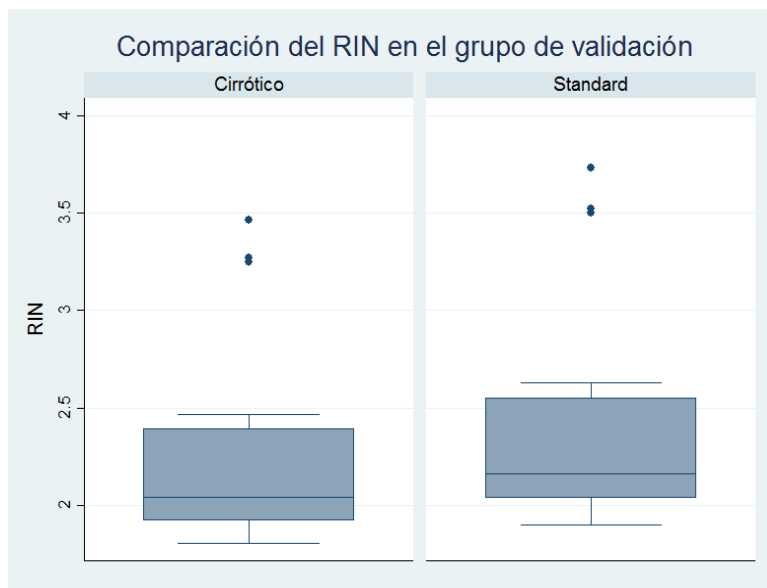


Gráfico 2. Comparación del RIN en grupo de validación

Conclusiones

Si bien existe diferencia entre las medias de los valores de RIN-AVK vs. RIN-cirrótico y MELD-AVK vs. MELD-cirrótico, la magnitud de la variabilidad no se traduce en una diferencia del MELD que cambie la prioridad del paciente cirrótico en lista de espera. El RIN-AVK podría utilizarse como una medida internacional común para la expresión del tiempo de protrombina en pacientes con enfermedad hepática si se realiza la calibración de la tromboplastina descrita.

Bibliografía

1. Bellest L, Eschwège V, Poupon R, Chazouillères O, Robert A. A modified international normalized ratio as an effective way of prothrombin time standardization in hepatology. *Hepatology*. 2007;46(2):528-534. doi:10.1002/hep.21680.
2. Tripodi A. Liver Disease and Hemostatic (Dys) function. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41:462-467.

3. Tripodi A, Chantarangkul V, Mannucci PM. The international normalized ratio to prioritize patients for liver transplantation: problems and possible solutions. *J Thromb Haemost*. 2008;6(2):243-248. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02827.x.
4. Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, et al. The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INR(liver)) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. *Hepatology*. 2007;46(2):520-527. doi:10.1002/hep.21732.
5. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. An Imbalance of Pro- vs Anti-Coagulation Factors in Plasma From Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2009;137(6):2105-2111. doi:10.1053/j.gastro.2009.08.045.
6. Gulati G, Hevelow M, George M, Behling E, Siegel J. International normalized ratio versus plasma levels of coagulation factors in patients on vitamin K antagonist therapy. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(4):490-494. doi:10.1043/2009-0474-OA.1.
7. Ha NB, Regal RE. Anticoagulation in Patients With Cirrhosis : Caught Between a Rock-Liver and a Hard Place. *Ann Pharmacother*. 2016:1-8. doi:10.1177/1060028016631760.