


Comparación de la concentración de fibrinógeno por métodos de Clauss y fibrinógeno derivado del tiempo de protrombina en un coagulómetro automatizado

Comparison of fibrinogen concentration by Clauss method and by prothrombin-time-derived method in an automated coagulometer.

Comparação da concentração de fibrinogênio pelo método Clauss e pelo fibrinogênio derivado de tempo de protrombina em coagulômetro automático.

 <https://doi.org/10.35954/SM2024.43.2.7.e301>

Nadia Fusco ^a  <https://orcid.org/0009-0008-7711-9858>

Analía Sosa ^b  <https://orcid.org/0009-0006-9734-7829>

Mariana Testuri ^c  <https://orcid.org/0009-0002-4036-8419>

(a) Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas. Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Departamento Laboratorio Análisis Clínicos. Sector Hematología. Montevideo, Uruguay.

(b) Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas. Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Departamento Laboratorio Análisis Clínicos. Sector Serología. Montevideo, Uruguay.

(c) Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas. Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Departamento Laboratorio Análisis Clínicos. Sector Inmunología. Montevideo, Uruguay.

Cómo citar este artículo / Citation this article / Como citar este artigo

Fusco N, Sosa A, Testuri M. Comparación de la concentración de fibrinógeno por métodos de Clauss y fibrinógeno derivado del tiempo de protrombina en un coagulómetro automatizado. Salud Mil [Internet]. 13 de noviembre de 2024 [citado DD de MM de AAAA];43(2):e301. Disponible en: <https://revistasaludmilitar.uy/ojs/index.php/Rsm/article/view/437> DOI: 10.35954/SM2024.43.2.7.e301.

RESUMEN

Introducción: el fibrinógeno es esencial en la hemostasia y formación de coágulos. Existen varios métodos para su cuantificación, siendo el método de Clauss el recomendado por su precisión, frente al método derivado del tiempo de protrombina, que tiende a sobreestimar los valores.

El propósito de este trabajo es comparar ambos métodos para corroborar si existen diferencias significativas en los resultados de fibrinógeno en los pacientes del Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

Materiales y métodos: se analizaron 153 muestras de pacientes, divididos en tres grupos:

Grupo 1: fibrinógeno elevado (>450 mg/dL) y resto de crisis normal.

Grupo 2: INR >1,4 y fibrinógeno elevado.

Grupo 3: fibrinógeno bajo (<200 mg/dL).

Se compararon los resultados de fibrinógeno derivado y el método de Clauss mediante regresión Passing-Bablok, Deming y Bland Altman.

Resultados: el fibrinógeno derivado mostró un sesgo positivo en todos los grupos. Aunque se confirmó

Recibido para evaluación: marzo 2024.

Aceptado para publicación: junio 2024.

Correspondencia: Av. 8 de Octubre 3020, CP 11600, Montevideo, Uruguay. Tel. +598 24876666 int. 6457.

E-mail de contacto: mtesturi@dnsffaa.gub.uy

una relación lineal entre ambos métodos, el análisis de Bland Altman indicó diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.0001$). El sesgo fue del 33% para los grupos 1 y 3; y 26% para el grupo 2.

Discusión y conclusión: el método derivado sobreestima los niveles de fibrinógeno, lo que puede generar diagnósticos erróneos, particularmente en pacientes con niveles bajos o altos. El método de Clauss es más preciso y confiable, y debe preferirse para pacientes con alteraciones críticas como hipofibrinogenemia o disfibrinogenemias y para su uso correcto como marcador de inflamación sistémica.

PALABRAS CLAVE: Fibrinógeno; Indicadores y Reactivos; Laboratorios; Plasma; Pruebas de Coagulación Sanguínea; Relación Normalizada Internacional; Técnicas de Laboratorio Clínico; Tiempo de Protrombina; Tiras Reactivas.

ABSTRACT

Introduction: Fibrinogen is essential in hemostasis and clot formation. There are several methods for its quantification, being the Clauss method the recommended one due to its precision, as opposed to the method derived from prothrombin time, which tends to overestimate the values.

The purpose of this study is to compare both methods to corroborate whether there are significant differences in fibrinogen results in patients at the Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

Materials and Methods: 153 patient samples were analyzed, divided into three groups:

Group 1: Elevated fibrinogen (>450 mg/dL) and normal remaining crassis.

Group 2: INR >1.4 and elevated fibrinogen.

Group 3: Low fibrinogen (<200 mg/dL).

The results of derived fibrinogen and Clauss method were compared by Passing-Bablok, Deming and Bland Altman regression.

Results: Derived fibrinogen showed a positive bias in all groups. Although a linear relationship between both methods was confirmed, Bland Altman analysis indicated statistically significant differences ($p < 0.0001$). The bias was 33% for groups 1 and 3; and 26% for group 2.

Discussion and Conclusion: The derived method overestimates fibrinogen levels, which can lead to erroneous diagnoses, particularly in patients with low or high levels. The Clauss method is more accurate and reliable, and should be preferred for patients with critical alterations such as hypofibrinogenemia or dysfibrinogenemia and for its correct use as a marker of systemic inflammation.

KEYWORDS: Fibrinogen; Indicators and Reagents; Laboratories; Blood Coagulation Tests; International Normalized Ratio; Clinical Laboratory Techniques; Plasma; Prothrombin Time; Reagent Strips.

RESUMO

Introdução: o fibrinogênio é essencial na hemostasia e na formação de coágulos. Existem vários métodos para sua quantificação, sendo o método de Clauss recomendado por sua precisão, em oposição ao método derivado do tempo de protrombina, que tende a superestimar os valores.

O objetivo deste estudo é comparar os dois métodos para corroborar se há diferenças significativas nos resultados de fibrinogênio em pacientes do Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

Materiais e Métodos: Foram analisadas 153 amostras de pacientes, divididas em três grupos:

Grupo 1: Fibrinogênio elevado (>450 mg/dL) e crase restante normal.

Grupo 2: INR $>1,4$ e fibrinogênio elevado.

Grupo 3: Fibrinogênio baixo (<200 mg/dL).



Os resultados do fibrinogênio derivado e do método de Clauss foram comparados usando a regressão de Passing-Bablok, Deming e Bland Altman.

Resultados: O fibrinogênio derivado apresentou um viés positivo em todos os grupos. Embora tenha sido confirmada uma relação linear entre os dois métodos, a análise de Bland Altman indicou diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,0001$). O viés foi de 33% para os grupos 1 e 3 e de 26% para o grupo 2.

Discussão e conclusão: O método derivado superestima os níveis de fibrinogênio, o que pode levar a um diagnóstico incorreto, principalmente em pacientes com níveis baixos ou altos. O método de Clauss é mais preciso e confiável, e deve ser preferido para pacientes com alterações críticas, como hipofibrinogenemia ou disfibrinogenemia, e para seu uso correto como marcador de inflamação sistêmica.

PALAVRAS-CHAVE: Fibrinogênio; Indicadores e Reagentes; Laboratórios; Coeficiente Internacional Normalizado; Técnicas de Laboratório Clínico; Plasma; Testes de Coagulação Sanguínea; Tempo de Protrombina; Fitas Reagentes.

INTRODUCCIÓN

El fibrinógeno es una glicoproteína plasmática de síntesis hepática imprescindible para los procesos de hemostasia y formación del coágulo.

Es el sustrato de la trombina, la cual cataliza su transformación a fibrina, que conjuntamente con las plaquetas, forman el coágulo. Es también una proteína reactante de fase aguda que se eleva en respuesta a la inflamación y la injuria tisular. Bajas concentraciones de fibrinógeno están asociadas a desórdenes congénitos, enfermedad hepática, hemorragia y coagulación intravascular diseminada, mientras que concentraciones elevadas se observan en condiciones como embarazo, inflamación, enfermedad cardiovascular y cáncer. Las elevaciones del fibrinógeno pueden también anunciar la coagulopatía observada en un subconjunto de pacientes con enfermedad por COVID-19 (1).

Si bien existen varios métodos para su cuantificación no hay consenso sobre el de preferencia. El método gold standard es el llamado "método de formación de coágulo" que se basa en la determinación directa del coágulo de fibrina generado. Este método es altamente preciso y reproducible, pero poco aplicable en la práctica diaria por el tiempo que consume (2).

En los coagulómetros automatizados los métodos más utilizados son: el método derivado del tiempo de protrombina y el método de Clauss. El primero se basa en los cambios de absorbancia medidos a 450 nm durante la formación del coágulo en la prueba de tiempo de protrombina mientras que el segundo se basa en la medición del tiempo de coagulación del plasma en estudio, una vez agregado un exceso de trombina (3).

En el Departamento de Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Central de las Fuerzas Armadas (H.C.F.F.A.A.), se emplea como método de rutina el de fibrinógeno derivado, debido a que el resultado se estima con la prueba de tiempo de protrombina y por lo tanto no genera costo adicional. Sin embargo, hay diversos estudios que demuestran que este método sobreestima los valores de esta proteína lo que puede inducir a errores en las decisiones clínicas impactando directamente en el paciente ya que niveles altos de fibrinógeno se relacionan con mayor riesgo trombótico (4).

Por lo antes mencionado, uno de los grupos a estudiar son los que presentan únicamente resultados de fibrinógeno alto con el resto de la crisis (APTT, TP y TT) en rangos de referencia. El algoritmo matemático para cuantificar el

fibrinógeno a partir del tiempo de protrombina está desarrollado en base a muestras de individuos normales por lo que, en los pacientes anticoagulados, dado que la cinética de la reacción está alterada, el resultado puede estar afectado (5,6). Es por eso que se decidió comparar los niveles de fibrinógeno en pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes orales.

Otro grupo de pacientes en los cuales la cuantificación de fibrinógeno cobra importancia son aquellos que presentan hipofibrinogenemia (valores de fibrinógeno bajo) o disfibrinogenemia (alteraciones en la función de la proteína). Aunque la mayoría de los pacientes con disfibrinogenemias son asintomáticos, en caso de sangrado, un diagnóstico y tratamiento inmediato es esencial. El ensayo de fibrinógeno de Clauss es la herramienta de elección para el diagnóstico y seguimiento del tratamiento de pacientes con hipofibrinogenemia. El uso del método fibrinógeno derivado puede suponer potencialmente un mayor riesgo para estos pacientes ya que la concentración plasmática puede informarse erróneamente como normal. Incluso para el screening de pacientes con disfibrinogenemia se recomienda estudiar la relación fibrinógeno derivado/fibrinógeno de Clauss (7).

Por todo lo antes mencionado es que las guías internacionales recomiendan utilizar el método de Clauss como ensayo de elección (8).

El propósito de este trabajo es comparar ambos métodos para corroborar si existen diferencias significativas en los resultados de fibrinógeno en los pacientes del H.C.FF.AA.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para realizar el estudio se seleccionaron 3 grupos de muestras de pacientes con solicitud médica de crisis sanguínea:

Grupo 1: pacientes con el resto de los parámetros de la crisis dentro del rango de referencia, pero con resultado de fibrinógeno derivado superior al rango de referencia (>450 mg/dL).

Grupo 2: pacientes con resultados de índice internacional normalizado (INR)>1,4 y fibrinógeno derivado superior al rango de referencia.

Grupo 3: pacientes con resultados de fibrinógeno derivado por debajo del límite inferior del rango de referencia (<200 mg/dL).

Se recopilaron 153 muestras, 51% de hombres y 49% de mujeres con edades comprendidas entre los 12 y 94 años. El espectro de procedencia de los pacientes abarcó desde ambulatorios hasta internados en CTI, incluyendo pacientes del programa de trasplante hepático.

Todas las muestras fueron obtenidas por punción venosa en tubo citrato sódico 3.2% en proporción 1:9 y centrifugadas a 3500 rpm durante 8 minutos. Fueron analizadas en el coagulómetro automatizado ACL TOP 750 ya instalado en el Departamento de Laboratorio de Análisis Clínicos desde el año 2020 con los reactivos HemoSIL RecombiPlasTin® 2G, APTT-SP, Thrombin Time, y Fib-C.

Todas las pruebas fueron calibradas según las recomendaciones del fabricante y cada corrida fue validada con controles internos provistos por el fabricante de reactivos.

Dado que la estabilidad del vial de Fib-C es de 3 días luego de la reconstitución, para maximizar el rendimiento del mismo, algunas de las muestras fueron freezadas a -8 °C y procesadas conjuntamente el mismo día, previo descongelado en baño a 37 °C por 5 minutos. En estas muestras se reanalizaron los fibrinógenos derivados luego del ciclo de congelamiento.

Los resultados obtenidos fueron analizados con el complemento de análisis de datos de Microsoft Excel denominado XSLSTAT 2024. Con este sistema se realizaron todos los gráficos y los estudios recomendados por la The Clinical &



Laboratory Standards Institute (CLSI) para la comparación de métodos de laboratorio: estudio de regresión con el modelo Passing Bablock y Deming y el estudio estadístico de Bland Altman (9).

RESULTADOS

Las muestras se distribuyeron en los distintos grupos de la siguiente forma: Grupo 1: 96 muestras (63%); Grupo 2: 47 muestras (31%); Grupo 3: 10 muestras (6%). Se observó un sesgo positivo en todas las medidas obtenidas del fibrinógeno derivado respecto al fibrinógeno de Clauss lo cual se refleja en los diagramas caja (figura 1).

El primer modelo de regresión estudiado es el de Passing Bablok que a su vez permite determinar si la relación entre las dos variables es lineal según un nivel de significación $\alpha = 0.05$. Para ello se grafican los resultados obtenidos por cada método para cada grupo (figura 2).

Los estadísticos obtenidos para los tres grupos fueron: grupo 1: $p=0,59$; grupo 2: $p=0,124$ y grupo 3: $p=0,819$, los cuales comprueban que la relación es efectivamente lineal.

En segunda instancia, se usó el método de comparación según el modelo Deming (estudio de regresión lineal) el cual mostró una buena correlación entre ambos métodos para todos los grupos ya que todos los coeficientes de correlación son cercanos a 1 (tabla 1).

Por último, se realizó el estudio estadístico de Bland Altman. Los gráficos que se muestran en la figura 3, se construyen representando en el eje de las abscisas el promedio de los resultados obtenidos para ambos métodos y en el eje de las ordenadas la diferencia entre los mismos, logrando visualizar el comportamiento de ambos métodos a distintas concentraciones.

Este estudio numérico también permite determinar si hay diferencia estadísticamente significativa entre las medias de ambos métodos, lo cual se cumple para los tres grupos del estudio ($p < 0.0001$

en todos los casos). A su vez, permite calcular el **bias** entre ensayos, lo cual se grafica como línea continua azul. Los resultados de **bias** obtenidos para cada grupo, comparándolos con la media de los resultados para fibrinógeno derivado fueron: grupo 1: 33%, grupo 2: 26%, grupo 3: 33%.

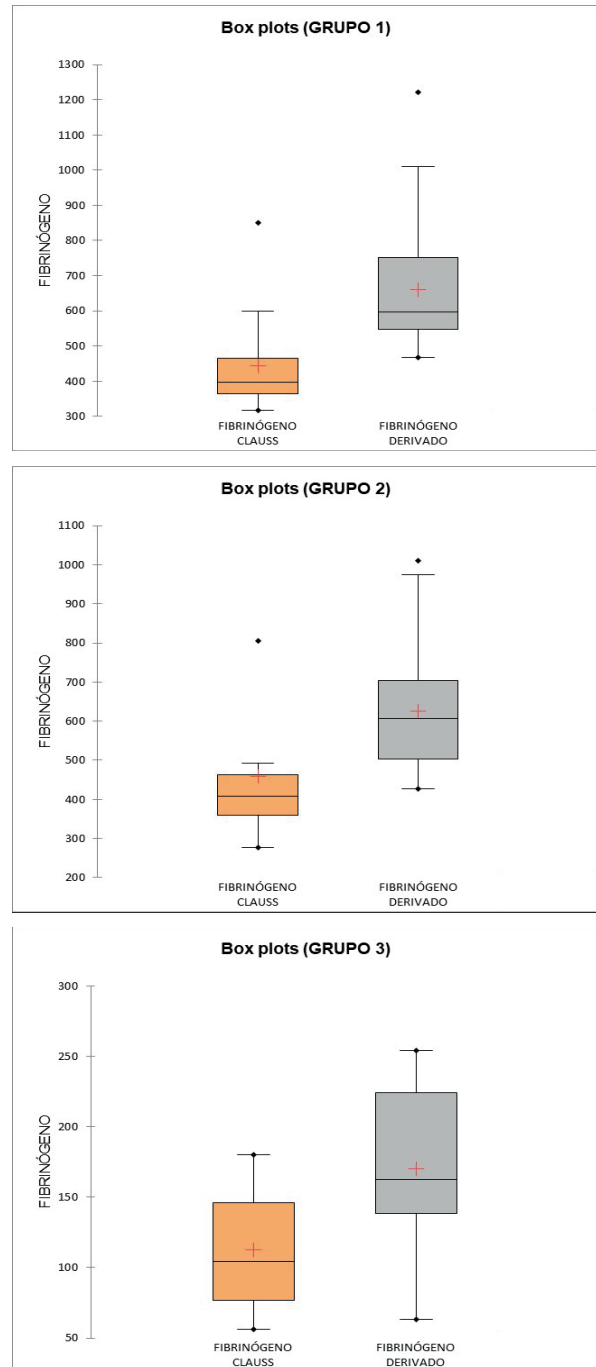


Figura 1. Diagrama de cajas para los tres grupos en estudio. Se grafica la mediana (línea horizontal) y media (cruz) de la concentración de fibrinógeno expresada en mg/dL.

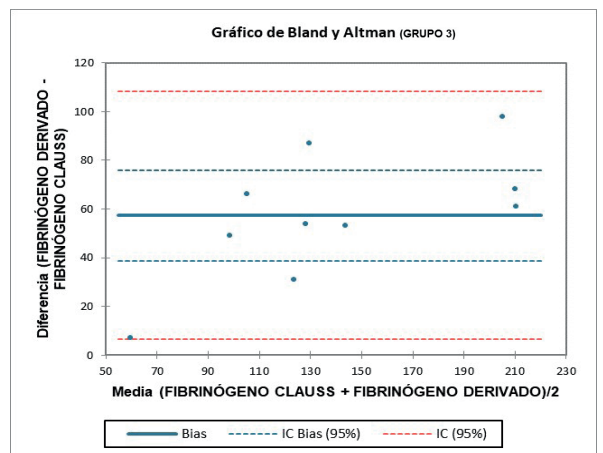
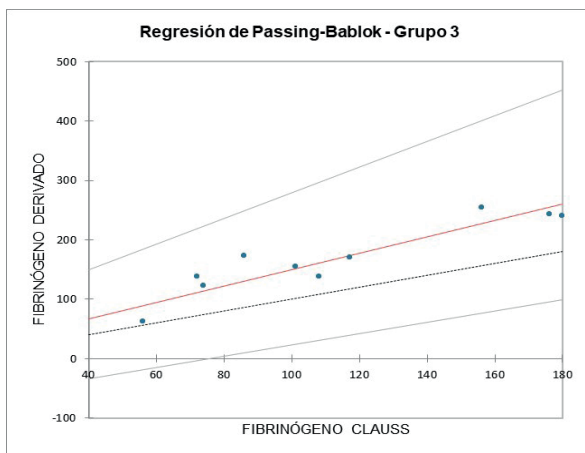
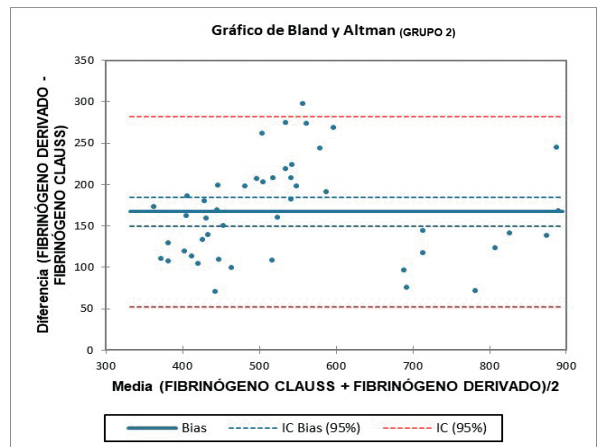
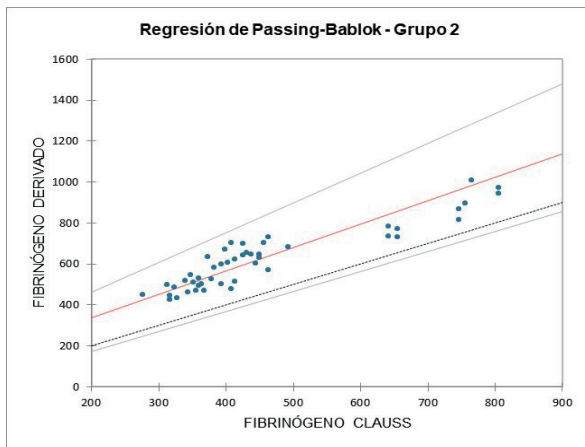
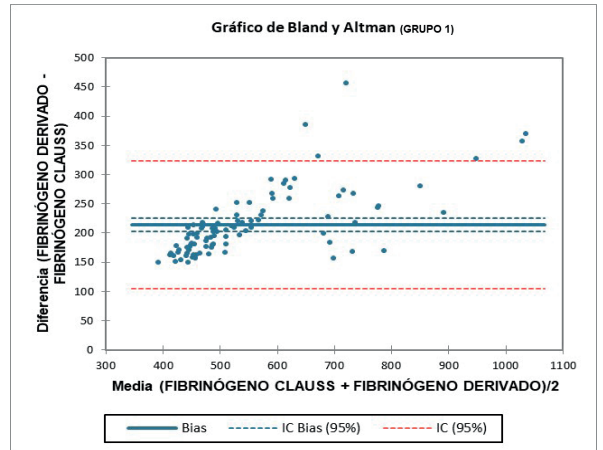
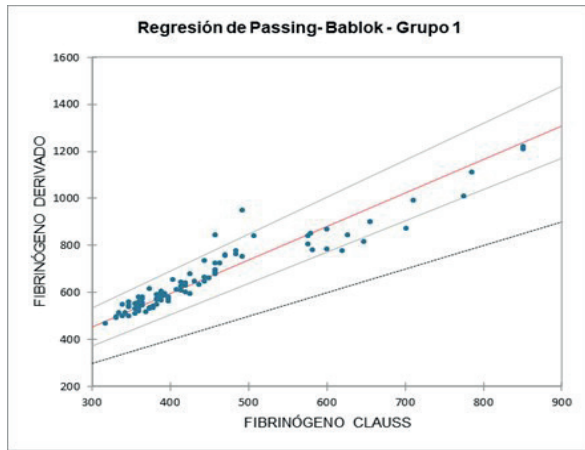


Figura 2. Gráficos de Passing Bablok para los tres grupos. En rojo se muestra el modelo lineal y en gris el intervalo de confianza respectivo de la concentración de fibrinógeno expresada en mg/dL.

Figura 3. Gráficos de Bland y Altman para los tres grupos.

Tabla 1. Ecuaciones de regresión lineal y coeficiente de correlación según modelo Deming para los tres grupos en estudio.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Ecuación de regresión lineal	$y = 1,331x + 67,746$	$y = 1.013x + 161.080$	$y = 1.410x + 11.262$
Coefficiente de correlación	0,954	0.923	0,927



DISCUSIÓN

La cuantificación de fibrinógeno es parte esencial en el perfil coagulométrico pero debido a la variabilidad de métodos disponibles, su estimación puede no ser comparable entre técnicas.

Un método ideal para medir la concentración de fibrinógeno debe caracterizarse por ser exacto, preciso, sensible y específico. De esta manera, se puede garantizar que los resultados emitidos sean de calidad y reflejen su condición real de salud del paciente, aportando al clínico datos confiables para establecer un diagnóstico o seguimiento (5).

El método derivado es una medida indirecta de la proteína, rápida, poco costosa y sencilla de implementar en la rutina, pero tiene sus limitaciones. Entre ellas se destaca cualquier anomalía que afecte la turbidez de la muestra como la ictericia, la lipemia y la hemólisis.

Además, en los pacientes con anticoagulación oral en donde hay una disminución en la cantidad de trombina producida, se observa una mayor generación de fibras más gruesas de fibrina lo que determina un error sistemático por el mayor grado de turbidez en la muestra (7,8).

A su vez, este método tiene la desventaja de sobreestimar los niveles de esta proteína en valores bajos y altos. Esto puede conducir a un sub-diagnóstico de pacientes con hipofibrinogenemia o disfibrinogenemia, así como alertar falsamente al clínico de un mayor riesgo trombotico en un paciente sano. Es por ello que la CLSI recomienda el método de Clauss para estos casos. El método de Clauss implica un costo adicional por la adquisición de un nuevo reactivo, pero permite determinar la concentración de fibrinógeno de forma más fiable. Entre sus limitaciones resalta que los resultados pueden estar subestimados en la presencia de altas concentraciones de productos de degradación de fibrinógeno o anticoagulantes como la heparina, así como en pacientes que presenten una polimerización anormal de la fibrina por defectos en el fibrinógeno (10).

Dado que el propósito de este trabajo es comparar ambos métodos para corroborar si existen diferencias significativas en los resultados de fibrinógeno en los pacientes del H.C.F.F.AA., se estudiaron 153 muestras de pacientes: 10 con fibrinógeno bajo, 96 con fibrinógeno alto y resto de los parámetros de la crisis normal y 47 con fibrinógeno alto e INR alto.

En todos los casos se obtuvieron concentraciones de fibrinógeno derivado significativamente superior a los obtenidos con el método de Clauss como se puede observar en los diagramas de cajas de la figura 1. Esto también se demuestra en el estudio estadístico de Bland Altman, donde se observa un error sistemático en los tres grupos en estudio (figura 3). Se comprobó que la correlación entre ambas variables es lineal según el modelo de Deming (tabla 1).

En las gráficas de Passing-Bablok (figura 2), se observa que todos los puntos se encuentran por encima de la regresión 1:1, lo que confirma la sobre-estimación del método derivado.

La desviación es tan importante que entre el 75% y el 80% de los resultados del método Clauss para los grupos 1 y 2, se encuentran dentro del rango de referencia definido por el fabricante para esta técnica (238-498 mg/dL). Esto determina que la concentración estimada por el método derivado en esos pacientes fue erróneamente catalogada como excesiva.

Aún con lo descrito en la bibliografía, en este estudio no se encontró mayor diferencia entre los métodos en los pacientes anticoagulados, con respecto a los que sólo tienen alterado el fibrinógeno (3).

Para finalizar, una de las alternativas para evaluar los métodos analíticos en el laboratorio es comparándolos con las especificaciones de variabilidad biológica. Si consideramos que la variabilidad biológica intraindividual para el fibrinógeno de Clauss en el analizador estudiado es de 10.2%, la diferencia entre los resultados obtenidos en este trabajo (aproximadamente 30%) no podría

ser explicada por la fluctuación fisiológica de esta proteína. Esto determina que los resultados serían clínicamente diferentes pudiendo derivar en decisiones médicas inapropiadas (11).

CONCLUSIONES

El presente estudio confirma que, aunque ambos métodos muestran una correlación aceptable, el método derivado presenta un sesgo positivo considerable.

Dado el impacto clínico potencial de esta sobreestimación, la vasta literatura científica que lo respalda y los resultados obtenidos en el presente trabajo es que consideramos importante la implementación del método de Clauss en el H.C.FF.AA., al menos en pacientes con niveles de fibrinógeno derivado por encima y por debajo del rango de referencia.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al proveedor de reactivos Werfen por la colaboración en la donación de un kit Fib-C para poder llevar a cabo el presente trabajo.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Las autoras no reportan ningún conflicto de interés. El estudio se realizó con recursos propios de las autoras y/o la institución a la que representan.

REFERENCIAS

(1) Guven B, Can M, Tekin A. Comparison of Fibrinogen Concentrations Determined by the Clauss Method with Prothrombin-Derived Measurements on an Automated Coagulometer. *J Appl Lab Med* 2022 Aug 22; jfac066. DOI: 10.1093/jalm/jfac066.

(2) Miesbach W, Schenk J, Alesci S, Lindhoff-Last E. Comparison of the fibrinogen Clauss assay and the fibrinogen PT derived method in patients with dysfibrinogenemia. *Thromb Res* 2010; 126:e428-e433. DOI:10.1016/j.thromres.2010.09.004.

(3) Llamas P, Santos AB, Outeriño J, Soto C, Tomás JF. Diagnostic utility of comparing fibrinogen Clauss and prothrombin time derived method. *Thromb Res* 2004; 114(1):73-4. DOI:10.1016/j.thromres.2004.05.008.

(4) Chekol E, Asmamaw T, Tenaw D, Asmamaw M, Atnafu N, Asmare G, *et al.* Diagnostic performance of plasma D-dimer, fibrinogen, and D-dimer to fibrinogen ratio as potential biomarkers to predict hypertension-associated acute ischemic stroke. *Heliyon* 2024; 10:e27192. DOI:10.1016/j.heliyon.2024.e27192.

(5) Echenagucia M, Higuera D, Ruiz M, Bustamante Y. Comparación de los valores de fibrinógeno obtenidos por el método derivado del tiempo de protrombina (dPT) con el método de referencia gravimétrico. *Academia Biomédica Digital Oct-Dic* 2009; 40. ISSN 1317-987X. Disponible en: https://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE_405_3.pdf [Consulta 09/03/2024].

(6) Duboscq C, Martinuzzo M, Ceresetto J, Lopez M, Palmer S, Barrera L, *et al.* Efecto de las diferentes drogas anticoagulantes sobre el ensayo de fibrinógeno derivado del tiempo de protrombina. *Acta Bioquímica Clín Latinoam [Internet]*. 2021 Jul [citado 09 de marzo de 2024]; 55(3):303-309. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572021000300303&lng=es&nrm=iso&tlng=es

(7) Bajo E. Comparison of the Clauss and prothrombin time-derived fibrinogen methods in patients with dysfibrinogenemia, and verification of their reference interval. *Int J Bio Res* 2021; 2(1). DOI:10.31579/IJBR-2021/025.



(8) Mackie I, Casini A, Pieters M, Pruthi R, Reilly-Stitt C, Suzuki A. International council for standardisation in haematology recommendations on fibrinogen assays, thrombin clotting time and related tests in the investigation of bleeding disorders. *Int J Lab Hematol* 2024; 46(1):20-32. DOI:10.1111/ijlh.14201.

(9) Pérez de Algaba Fuentes I, Batthikhi Vilar B. Comparación de métodos. *Estadística Básica Aplicada al Laboratorio Clínico*. *Ed Cont Lab Clin* 2017; 30:71-76. Disponible en: <https://www.seqc.es/download/tema/17/4490/6279335/697814/cms/tema-9-comparacion-de-metodos.pdf> [Consulta 14/03/2024].

(10) Xiang L, Luo M, Yan J, Liao L, Zhou W, Deng X, *et al.* Combined use of Clauss and prothrombin time-derived methods for determining fibrinogen concentrations: Screening for congenital dysfibrinogenemia. *J Clin Lab Anal* 2018 May; 32(4):e22322. DOI: 10.1002/jcla.22322.

(11) Aarsand AK, Kristoffersen AH, Sandberg S, Støve B, Coşkun A, Fernandez-Calle P, *et al.* The European Biological Variation Study (EuBIVAS): Biological Variation Data for Coagulation Markers Estimated by a Bayesian Model. *Clin Chem* 2021 Sep 1; 67(9):1259-1270. DOI: 10.1093/clinchem/hvab100.

CONTRIBUCIONES AL MANUSCRITO:

- (a) Concepción, adquisición de datos, interpretación y discusión de resultados, redacción y revisión crítica.
- (b) Análisis de datos, adquisición de datos, interpretación y discusión de resultados, redacción y revisión crítica.
- (d) Diseño, adquisición de datos, interpretación y discusión de resultados, aprobación de la versión final.

NOTA: este artículo fue aprobado por el Comité Editorial.