

Subestimación del dosaje de heparina de bajo peso molecular en una deficiencia adquirida de antitrombina. A propósito de un caso.

Underestimation of dosage of low molecular weight heparin in an acquired antithrombin deficiency. Case report.

Rosa C, Zirpoli M, Colimodio D, Grabow S, Trucco J, Montes de Oca V, Mendizabal M, Chazarreta D, Rojas M, Aris Cancela M.

Laboratorio y Servicio de Hematología del Hospital Universitario Austral.

crosa@cas.austral.edu.ar

Trabajo premiado en el XI Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis

Fecha de recepción: 15/05/2015
Fecha de aprobación: 20/06/2015



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA: 105-111
Volumen 19 n° 2
Mayo - Agosto 2015

Resumen

Datos bibliográficos indican que en pacientes con cirrosis, el monitoreo del tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) midiendo la actividad anti-factor X activado (anti-Xa) con un reactivo sin agregado exógeno de AT, no es confiable. Nuestro objetivo fue demostrar la subestimación del dosaje de HBPM utilizando un ensayo para medir la actividad anti-Xa, con un reactivo sin agregado exógeno de AT, en una paciente oncológica con hipertensión portal no cirrótica: paciente femenina de 29 años con diagnóstico de hepatocolangiocarcinoma que requirió la implantación de 2 stents en vena cava retrohepática y un shunt porto-cava protésico. En el postoperatorio inició anticoagulación con HBPM, no logrando niveles terapéuticos. Aún con dosis supratrapéuticas, no se detectó actividad de HBPM. Por presentar bilirrubina total (BT): 36 mg/dl y AT: 26%, se diluyó la muestra con plasma normal (PN),

para minimizar la posible interferencia de la BT y aportar AT in vitro, pero los dosajes no se modificaron. Al día 7 de tratamiento con la misma dosis, se constató: HBPM: 0.13 UI/ml, AT: 31%, BT: 42 mg/dl. La paciente evolucionó favorablemente y en dos semanas se evidenció: HBPM: 0.42 UI/ml, AT: 54%, BT: 41 mg/dl. Se procesaron diluciones con PN y se informó: HBPM: 0.64 UI/ml. Una semana después los dosajes mostraron: HBPM: 0.68 UI/ml, AT: 68%, BT: 39 mg/dl y diluyendo con PN se obtuvo el mismo dosaje. Demostramos que en esta paciente oncológica, con deficiencia adquirida de AT, medir la actividad anti-Xa con un reactivo sin agregado exógeno de AT, no resultó confiable.

Palabras clave: Heparina de bajo peso molecular, Antitrombina III, Deficiencia

Abstract

Published data indicate that in patients with cirrhosis, monitoring of treatment with low molecular weight heparin (LMWH) by measuring the anti-factor Xa activity (anti-Xa) with a reagent without exogenous addition of AT, is not reliable. Our goal was to demonstrate the underestimation of the dosage of LMWH using an assay to measure anti-Xa activity, with a reagent without exogenous addition of AT in an oncology patient with non-cirrhotic portal hypertension: 29 years old female patient diagnosed with hepatocarcinoma that required the implantation of 2 stents in retrohepatic vena cava and a prosthetic porto-cava shunt. Postoperatively he started anticoagulation with LMWH, not achieving therapeutic levels. Even with supratherapeutic doses, no LMWH activity was detected. By presenting total bilirubin (TB): 36 mg/dl and AT: 26%, the sample

was diluted with normal plasma (NP), to minimize the possible interference of TB and provide AT in vitro, but the dosages were unchanged. On day 7 of treatment with the same dose, it was found: LMWH: 0.13 IU/ml, AT: 31%, TB: 42 mg/dl. The patient improved and in two weeks was evidenced: LMWH: 0.42 IU/ml, AT: 54%, TB: 41 mg/dl. NP dilutions were processed and reported: LMWH: 0.64 IU/ml. A week later the dosages showed: LMWH: 0.68 IU/ml, AT: 68%, TB: 39 mg/dl and diluting with NP the same dosage was obtained. We show that in this oncology patient with acquired AT deficiency, measure anti-Xa activity with a reagent without exogenous addition of AT, was not reliable.

Key words: Heparin, Low-Molecular-Weight, Antithrombin III, Deficiency

Introducción

El ímpetu para el desarrollo de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) como potenciales agentes antitrombóticos derivó de dos observaciones: una publicada a mediados de los años 70 y otra de principios de los 80. La primera fue el hallazgo de que la HBPM, fraccionada a partir de la heparina comercial de grado estándar (HNF), progresivamente perdía su capacidad de prolongar el tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT), mientras mantenía su capacidad de inhibir al factor X activado (Xa). La segunda fue la observación de que un equivalente efecto antitrombótico de las HBPM producía menos sangrados en modelos experimentales que la HNF.⁽¹⁾ Las HBPM representan una familia de polisacáridos sulfatados con pesos moleculares entre 2000 y 9000 Da y son obtenidas por despolimerización química o enzimática de la HNF.² Su efecto anticoagulante o antitrombótico es mediado a través de su unión a ciertas proteínas plasmáticas conocidas como serpinas, siendo la antitrombina (AT) la única que expone su sitio activo, normalmente inaccesible, por unión a heparina. Esta actividad es debida a una secuencia única de pentasacárido en la molécula de heparina, cuyos grupos sulfato específicos se unen con ami-

noácidos básicos de la molécula de AT, induciendo un cambio conformacional en la misma y acelerando marcadamente su habilidad para inactivar trombina (IIa), y en menor medida los factores Xa y IXa. A medida que disminuye el peso molecular de las heparinas, se reduce su actividad antitrombínica (anti-IIa) medida por el APTT, pero no su capacidad antitrombótica medida por su acción inhibitoria sobre el Xa.⁽³⁾ Se ha descrito una gran variación entre las preparaciones comerciales de las HBPM con respecto a su peso molecular y consecuentemente en la relación de actividad anti-Xa/anti-IIa.⁽²⁾ Para el monitoreo de la terapéutica hay que considerar que el nivel plasmático máximo de la HBPM luego de una inyección subcutánea, se alcanza entre las 3 y las 5 horas, por lo cual el momento ideal para realizar la extracción de sangre para el control es a las 4 horas. Los valores esperados para alcanzar niveles óptimos de anticoagulación son de 0.6-1.2 UI anti-Xa. Su vida media es aproximadamente de 3 a 6 horas y debido a su menor unión al factor plaquetario 4 (PF4), a otras proteínas plasmáticas y células endoteliales, su biodisponibilidad es cercana al 90% comparada con 20-30% de la HNF. La variación in-

terindividual de la respuesta anticoagulante ajustada según el peso corporal es menor comparada con la HNF. Las ventajas farmacocinéticas de las HBPM respecto a la HNF son: mayor vida media plasmática, biodisponibilidad subcutánea mejorada y menor variabilidad de respuesta a dosis fija. Esto permite que su administración no requiera de monitoreo de laboratorio con excepción en pacientes pediátricos, con peso mayor a 100 kg o menor de 60 kg, insuficiencia renal y embarazo.

Las pruebas más frecuentemente usadas para el monitoreo de las HBPM son los ensayos de actividad anti-Xa, realizados en plasmas suplementados o no con AT y utilizando sustratos cromogénicos específicos para factor Xa.⁽²⁾ El método amidolítico o cromogénico competitivo consiste en agregar al plasma un exceso de factor Xa, el cual es neutralizado en parte por el complejo AT-heparina cuantificándose posteriormente el factor Xa residual de acuerdo al color desarrollado por hidrólisis de un sustrato cromogénico específico para dicho factor, siendo la liberación de paranitroanilina (pNA) inversamente proporcional a la cantidad de heparina presente en la muestra.⁽³⁾ En los métodos sin agregado exógeno de AT, el complejo AT-heparina se forma a partir de la heparina y de la AT propias del paciente. Algunos reactivos comerciales involucran la adición de AT para optimizar su concentración en el ensayo mientras que otros no. Es posible entonces que la variación de la actividad anti-Xa obtenida con diferentes métodos pueda depender de la variable actividad de AT presente en los plasmas de los pacientes.⁽²⁾ En el método coagulométrico el factor Xa residual se cuantifica agregando una mezcla recalcificadora de cloruro de calcio y fosfolípidos y se registra el tiempo requerido para la formación del coágulo de fibrina que es interpolado en una curva de calibración. Los componentes plasmáticos necesarios son aportados por la dilución del plasma del paciente y por un plasma normal que aporta AT exógena.

Existen diferencias significativas en los dosajes de heparinemia cuando se utilizan diversos métodos, dependiendo de la fuente de factor Xa, de los diversos equipos de medición y de las distintas preparaciones de heparina utilizadas para realizar las curvas de calibración.⁽³⁾ Esta variabilidad de métodos existe a pesar de que los ensayos fueron estandarizados contra el primer estándar internacional para HBPM de la Organización Mundial de la Salud

(OMS). Han sido reportados resultados de encuestas de Evaluación Externa de la Calidad en el Reino Unido (NEQAS) en coagulación que mostraron coeficientes de variación (CV) interlaboratorio mayores a 20% para los dosajes de actividad anti-Xa.⁽²⁾ La recomendación de la ISTH es utilizar el ensayo para medir actividad anti-Xa equipo específico ya que son los de menor CV%.

Un estudio realizado en una cohorte de pacientes cirróticos ha demostrado que a pesar de que recibían dosis profilácticas o terapéuticas correctas, los niveles de actividad anti-Xa medidos in vitro estaban por debajo de los rangos recomendados para el óptimo control anticoagulante.^(4,5) Sin embargo los niveles disminuidos de anti-Xa en estos pacientes parecen ser un artefacto de laboratorio y no una verdadera medida de efecto anticoagulante.^(6,7) En efecto ha sido demostrado que los niveles de actividad anti-Xa correlacionan positivamente con los niveles de AT, los cuales están disminuidos en pacientes cirróticos.⁽⁵⁾ A pesar de los reducidos valores de anti-Xa, las HBPM han mostrado ser seguras y efectivas en pacientes con cirrosis.^(5,8,9) Ensayos realizados en plasmas de pacientes con enfermedad hepática, han expuesto una reducida recuperación de los denominados anticoagulantes dependientes de AT (incluyendo las HBPM) y esto parece ser una consecuencia directa de la deficiencia adquirida de AT en estos pacientes. De esta forma los autores sugirieron que los niveles de actividad anti-Xa no son confiables para el monitoreo de las HBPM en pacientes cirróticos, a menos que se disponga de pruebas con agregado exógeno de AT.⁽⁴⁾

El objetivo de este trabajo es demostrar la subestimación del dosaje de HBPM utilizando un ensayo para medir la actividad anti-Xa, con un reactivo sin agregado exógeno de AT y además mostrar la utilidad de medir la actividad anti-Xa en una mezcla con plasma normal (PN) utilizado como fuente de AT, en una paciente oncológica con hipertensión portal no cirrótica.

Materiales y métodos

Paciente femenina de 29 años, con antecedente de hepatocolangiocarcinoma, que requirió radioembolización en el año 2013. Durante su seguimiento requirió múltiples paracentesis evacuadoras por disnea funcional 4 e hidrotórax derecho, secundaria a trombosis portal y estenosis de la vena cava retrohe-

pática, que generó hipertensión portal no cirrótica. Evolucionó tórpidamente requiriendo la colocación de 2 stents en vena cava retrohepática y luego un shunt porto-cava con prótesis de Gore-Tex anillada de 8 mm. En el postoperatorio inmediato inició anticoagulación con HBPM, con una dosis de 1 mg/kg cada 12 hs, no detectando niveles adecuados de actividad anti-Xa. Se infundió plasma fresco para aportar AT y progresó dosis de HBPM hasta 1.5 mg/kg cada 12 hs no alcanzando niveles adecuados de actividad anti-Xa. Posteriormente por seguridad, la dosis se disminuyó a 1 mg/kg cada 12 hs.

Determinación de HBPM: Las muestras de la paciente para el dosaje de HBPM fueron tomadas, en todos los casos, a las 4 horas de la inyección del anticoagulante. La HBPM se cuantificó en nuestro laboratorio con el reactivo Rotachrom Heparin de Diagnóstica Stago. En este método se adiciona factor Xa en exceso a la mezcla plasma + sustrato cromogénico y se producen dos reacciones simultáneamente: hidrólisis del sustrato por el factor Xa e inhibición del factor Xa por parte del complejo AT-heparina. Tras el período de tiempo necesario para el establecimiento del equilibrio de la reacción de competición, la liberación de pNA es inversamente proporcional a la concentración de heparina en la muestra. El complejo AT-heparina se forma a partir de la heparina y la AT propias del plasma testeado. Este reactivo no aporta AT y presenta interferencia por la bilirrubina total (BT) mayor a 6.6 mg/dl.

En dos oportunidades se enviaron muestras para su análisis a dos laboratorios de derivación para determinar la actividad anti-Xa, en el primer caso por un método cromogénico alternativo sin agregado exógeno de AT y en el segundo caso utilizando un método coagulométrico con agregado exógeno de AT. El método cromogénico alternativo que se utilizó en el laboratorio de derivación 1 fue Liquid Heparin de Instrumentation Laboratory (IL), con el mismo fundamento que el ensayo utilizado en nuestro laboratorio pero con interferencia por BT mayor a 20 mg/dl y realizado en un coagulómetro automatizado de la familia ACL TOP (IL).

El método coagulométrico que se utilizó en el laboratorio de derivación 2 fue Staclot Heparin de Diagnóstica Stago, con el cual se midió la actividad coagulante del factor Xa residual mediante la adición de fosfolípidos y de calcio en presencia de un plas-

ma sustrato que además de un exceso de AT, aporta también un exceso de los factores necesarios para la coagulación y permite así eliminar la interferencia de los factores aportados por el plasma ensayado. Este ensayo no tiene interferencia por la hiperbilirrubinemia.

Determinación de AT: se cuantificó con el reactivo STA Antithrombin III. Diagnóstica Stago. En este test la muestra es incubada con un exceso de trombina en presencia de heparina. La trombina residual es cuantificada por su acción amidolítica sobre un sustrato sintético cromogénico midiendo la liberación de pNA a 405 nm, que es inversamente proporcional al nivel de AT de la muestra. Este ensayo tiene una interferencia por BT mayor a 20 mg/dl.

Diluciones con plasma normal (PN): Se practicaron distintas diluciones de la muestra de la paciente con PN hasta lograr normalizar los valores de AT en la mezcla y así también disminuir la interferencia por la hiperbilirrubinemia. El PN utilizado es un pool de 20 plasmas de pacientes normales con actividad anti-Xa no detectable y dosaje de AT, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado y fibrinógeno normales.

Todos los reactivos, calibradores y controles utilizados en nuestro laboratorio fueron de la marca Diagnóstica Stago, procesando todas las muestras en un coagulómetro automatizado STA Compact.

Este reporte de un caso clínico fue revisado y aprobado para su presentación académica por el Comité de Evaluación Institucional (CIE) de la Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad Austral.

Resultados

En el postoperatorio del shunt porto-cava protésico se inició anticoagulación con HBPM que se ajustó progresivamente a una dosis de 1 mg/kg cada 12 hs. Se generó una alarma en el laboratorio cuando los primeros dosajes de HBPM de la paciente fueron no detectables (ND). Los datos de laboratorio se describen en la Tabla I. Se objetivó que aún recibiendo una dosis supratrapéutica de 1.5 mg/kg cada 12 hs (60 mg/12 hs) la actividad anti-Xa era indetectable. En primer lugar se intentó descartar una interferencia en los métodos de medición por la intensa ictericia que presentaba el plasma de la paciente. El dosa-

je de HBPM por el método cromogénico empleado tiene interferencia para BT mayor a 6.6 mg/dl y el dosaje de AT por el método cromogénico empleado presenta interferencia para BT mayor a 20 mg/dl. Luego se dosaron los niveles de AT para evaluar un posible déficit adquirido de AT. Por presentar BT de 36 mg/dl (VN: 0.2-1.0 mg/dl) y AT de 26% (VN: 80-120%), se realizaron ensayos de mezcla de la muestra de la paciente en distintas diluciones con plasma normal (PN), para eliminar la posible interferencia de la BT y aportar AT in vitro, pero los dosajes de HBPM de la paciente fueron ND. En la tabla II se muestran los resultados de las pruebas de mezclas con PN.

Al día 7 de tratamiento con la misma dosis, se evidenció: HBPM: 0.13 UI/ml con una AT: 31% y una BT: 42 mg/dl. Se envió una muestra de la paciente a un laboratorio de derivación 1 y se procesó utilizando un método cromogénico alternativo sin agregado exógeno de AT y se obtuvo el resultado: HBPM: 0.20 UI/ml diluyendo la muestra para eliminar la interferencia por la hiperbilirrubinemia. No encontramos diferencias significativas con el valor obtenido en nuestro laboratorio. Se envió una nueva muestra a un laboratorio de derivación 2, que utilizó un método coagulométrico con agregado exógeno de AT, para evitar la interferencia por la hiperbilirrubinemia de la paciente y además corregir la deficiencia

de AT in vitro, siendo el dosaje de HBPM: 0.65 UI/ml. Este dato mostró una diferencia significativa con los obtenidos por los dos métodos cromogénicos sin agregado exógeno de AT y más coherente con la dosis que recibía la paciente.

La paciente evolucionó favorablemente y dos semanas más tarde se constató en nuestro laboratorio una HBPM: 0.42 UI/ml con una AT: 54% y una BT: 41 mg/dl. Se procesaron diluciones con PN y se informó el resultado de la dilución 1/4, en la cual se logró normalizar el valor de AT en la mezcla, arrojando el resultado para HBPM: 0.64 UI/ml. En el próximo control, una semana después, se constató HBPM: 0.68 UI/ml, AT: 68%, BT: 39 mg/dl y diluyendo con PN se obtuvo el mismo dosaje. A la semana siguiente se obtuvo: HBPM: 0.66 UI/ml con AT: 72% y BT: 37 mg/dl y practicando la dilución 1/4 con PN, se corrige el valor obtenido a 0.88 UI/ml. Por seguridad se descende la dosis de HBPM a 1 mg/kg cada 12 hs (40 mg/12 hs). En el último control realizado a la paciente se obtuvo: HBPM: 0.70 UI/ml, AT: 77% con BT: 33 mg/dl. Practicando la dilución 1/4 con PN no hubo diferencias en el resultado obtenido. En el gráfico I y la tabla III se observa la correlación entre los resultados de actividad anti-Xa y los niveles de AT obtenidos en nuestro laboratorio, a lo largo de la buena evolución de la paciente en el postoperatorio.

Tabla I: Evolución de los resultados de laboratorio en el postoperatorio de la paciente

Fecha	Dosis HBPM (mg/12 hs)	anti-Xa (UI/ml)	AT (%)	BT (mg/dl)	TP (%)	APTT (seg)	Fib (mg/dl)	TT/ PN (seg/ seg)	V (%)	VII (%)
19/05	40	ND	-	29	63	47	-	-	-	-
21/05	60	0.06	24	36	46	63	-	-	-	-
22/05	60	ND	28	34	55	49	274	15/15	53	-
28/05	60	0.13♣	26	41	44	56	313	-	71	29
30/05	60	*	31	41	52	55	257	-	-	-
12/06	60	0.42	54	41	61	54	277	25/16	-	-
19/06	60	0.68	68	39	73	56	295	30/16	-	-
26/06	60	0.66	72	37	78	54	311	34/16	-	-
10/07	40	0.70	77	33	94	50	-	-	-	-
21/07	0				99	41	277		117	

ND: no detectable, anti-Xa: actividad anti-Xa por método cromogénico sin agregado exógeno de AT, AT: dosaje de AT, BT: Bilirrubina total, TP: Tiempo de protrombina, APTT: tiempo parcial de tromboplastina activado, Fib: dosaje de fibrinógeno, TT(seg)/PN(seg): tiempo de trombina paciente/tiempo de trombina de plasma normal. V: dosaje de factor V, VII: dosaje de factor VII.

♣Se realizó dosaje de HBPM por método cromogénico alternativo en un laboratorio de derivación 1, arrojando el resultado: HBPM: 0.20 UI/ml, con otro reactivo sin agregado exógeno de AT e interferencia por la BT mayor a 20 mg/dl.

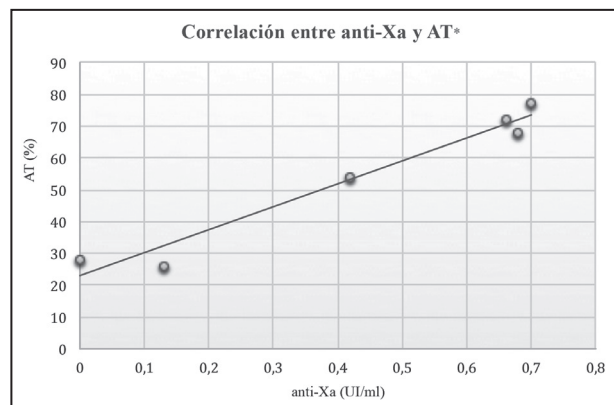
*Se realizó dosaje de HBPM por método coagulométrico en un laboratorio de derivación 2, arrojando el resultado: HBPM: 0.65 UI/ml. Este método es con agregado de AT en exceso y no tiene interferencia por la hiperbilirrubinemia.

Tabla II: Pruebas de mezclas con plasma normal

Fecha	anti-Xa (UI/ml)	AT (%)	Dil	anti-Xa mezcla (UI/ml)	anti-Xa mezcla x dil (UI/ml)	AT mezcla (%)	AT PN (%)
22/05	ND	28	1/2	ND	ND	68	103
			1/4	ND	ND	83	103
			1/10	ND	ND	101	103
12/06	0.42	54	1/2	0.30	0.60	74	101
			1/4	0.16	0.64	87	101
			1/6	0.10	0.60	87	101
19/06	0.68	68	1/4	0.15	0.60	89	93
26/06	0.66	72	1/4	0.22	0.88	97	107
10/07	0.70	77	1/4	0.18	0.72	93	98

anti-Xa: actividad anti-Xa, AT: antitrombina, Dil: dilución realizada a la muestra de la paciente con PN, anti-Xa mezcla: actividad anti-Xa de la mezcla, anti-Xa mezcla x dil: resultado final de la actividad anti-Xa multiplicando por el factor de dilución.

Gráfico I



*Nota: Dosis de HBPM de 60 mg cada 12 hs salvo en el último punto que se disminuyó a 40 mg cada 12 hs.

Discusión

Describimos a una paciente con antecedentes de hepatocolangiocarcinoma, que posterior a la radioembolización del tumor evolucionó con hipertensión portal no cirrótica asociada a trombosis portal y de vena cava inferior. Con la intención de disminuir la presión portal se implantaron 2 stents en la vena cava retrohepática y se realizó un shunt quirúrgico porto-cava. En el postope-

Tabla III: Datos del gráfico I

Fecha	anti-Xa (UI/ml)	AT (%)
22/05	ND	28
28/05	0,13	26
12/06	0,42	54
19/06	0,68	68
26/06	0,66	72
10/07	0,70	77

ratorio fue muy importante descubrir la deficiencia adquirida de AT para explicar los niveles no detectables de actividad anti-Xa, a pesar de que la misma recibía dosis anticoagulantes de HBPM. En este caso también se sumó la marcada ictericia que tenía el plasma de la paciente. El dato obtenido utilizando un método coagulométrico con agregado de AT en exceso, sin interferencia por la hiperbilirrubinemia,

puso en evidencia la subestimación en el dosaje de HBPM utilizando un método cromogénico sin agregado exógeno de AT, en una paciente con deficiencia adquirida de AT. En nuestro laboratorio practicamos pruebas de mezcla con PN para minimizar la interferencia de la BT elevada y normalizar la AT in vitro y de esta forma conseguimos cambios significativos en los valores de actividad anti-Xa obtenidos con respecto a la muestra original. Se requerirán estudios con mayor número de pacientes con deficiencia adquirida de AT para validar la utilización de estas pruebas de mezcla con PN midiendo la actividad anti-Xa con métodos cromogénicos sin agregado de AT y comparando los resultados contra métodos coagulométricos o con métodos cromogénicos con agregado de AT.

En este trabajo evidenciamos en nuestro laboratorio, utilizando el ensayo cromogénico sin agregado exógeno de AT, una correlación positiva entre los dosajes de HBPM midiendo actividad anti-Xa y los valores de AT, asociado a la buena evolución de la paciente en el postoperatorio. Esto fue descrito por Bechmann y col en 2011 en una cohorte de pacientes cirróticos.⁵

Demostremos asimismo que en esta paciente oncológica, con deficiencia adquirida de AT, medir la actividad anti-Xa con un reactivo sin agregado exógeno de AT, no resultó confiable. En este caso, la falta de detección de la deficiencia de AT pudo conducir a un aumento progresivo de la dosis de HBPM y a un potencial riesgo de sangrado.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

- Hirsh J, Levine M. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992;79(1):1-17.
- Tripodi A, Van den Besselaar A. Laboratory monitoring of anticoagulation: where do we stand? *Semin Thromb Hemost* 2009;35:34-41.
- Nakkache M, Martinuzzo M. Control de terapia anticoagulante con heparina. Fundamentos para el manejo práctico en el laboratorio de hemostasia. Blanco A, Kordich L. 2013;346-356. Segunda edición. Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis (CAHT). Buenos Aires.
- Potze W, Arshad F, Adelmeijer J y col. Routine coagulation assays underestimate levels of antithrombin-dependent drugs but not of direct anticoagulant drugs in plasma from patients with cirrhosis. *British Journal of Haematology* 2013;163:666-673.
- Bechmann LP, Sichau M, Wichert M, Gerken G, Kroger K, Hilgard P. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cirrhosis. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver* 2011;31:75-82.
- Lisman T, Porte RJ. Towards a rational use of low-molecular-weight heparin in patients with cirrhosis. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver* 2011;31:1063-3231
- Senzolo M, Rodriguez-Castro KI, Rossetto V y col. Increased anticoagulant response to low-molecular-weight heparin in plasma from patients with advanced cirrhosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2012;10:1823-1829.
- Delgado MG, Seijo S, Yepes I y col. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology. The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 2012;10:766-783.
- Villa E, Camma C, Marietta M y col. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012;143:1253-1260.
- Kitchen S, Iampietro R, Woolley A, Preston F. Anti-Xa monitoring during treatment with low molecular weight heparin or danaparoid: inter-assay variability. *Thromb Haemost* 1999;82:1289-1293.
- Connors JM. Prophylaxis against venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2014;370:2515-9
- Lisman T, Caldwell S, Burroughs A y col. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: The ups and downs. *Journal of Hepatology* 2010;53:362-371.
- Northup P, Caldwell S. Coagulation in liver disease: a guide for the clinician. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013;11:1064-1074.
- Tripodi A, Primignani M, Lemma L, Chantarangkul V, Mannuccio Mannucci P. Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2013;59:265-270.
- Tripodi A, Fracanzani A, Primignani M y col. Procoagulant imbalance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* 2014;61:148-154.