

Monitoreo de la terapia con heparina no fraccionada: el APTT tradicional versus la heparinemia por anti-Xa.

Monitoring of unfractionated heparin therapy: the traditional APTT versus anti-Xa heparinemia.

Rosa CM, Burdet J

Laboratorio de Hematología. Hospital Universitario Austral, Pilar, Bs. As., Argentina.

crosa@cas.austral.edu.ar

Fecha de recepción: 15/03/2017
Fecha de aprobación: 20/04/2017



LABORATORIO
EN HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 n° 1: 86-92
Enero - Abril 2017

Palabras claves: Heparina no fraccionada,
Tiempo de tromboplastina parcial activado,
Anti-Xa.

Keywords: Unfractionated heparin,
Activated partial thromboplastin time,
Anti-Xa.

Introducción

Hace más de 50 años que la heparina no fraccionada (HNF) fue introducida en la práctica clínica y continúa siendo utilizada, por ser un anticoagulante efectivo, de bajo costo y relativamente seguro. Aunque ha sido parcialmente remplazada para varias indicaciones por la heparina de bajo peso molecular (HBPM), aún permanece como el anticoagulante parenteral de elección en grupos seleccionados de pacientes.

Tanto la HNF como la HBPM ejercen su actividad anticoagulante a través de la unión a antitrombina (AT). Inducen un cambio conformacional en la molécula de AT que aumenta su capacidad de inhibición

de la trombina (IIa), factor Xa y en menor medida de los factores IXa, XIa y XIIa. Sin embargo, como la respuesta anticoagulante a la heparina es variable entre distintos pacientes, es una práctica estandarizada monitorear y ajustar la dosis basándose en los tests de coagulación. El objetivo del monitoreo de laboratorio es seleccionar la dosis que logre el efecto anticoagulante óptimo, previniendo la formación de trombos o su progresión mientras se minimiza el riesgo de sangrado. El test ideal para el monitoreo debería cumplir las siguientes condiciones: tener una relación bien definida y preferiblemente lineal con la evolución clínica (trombosis recurrente

y sangrado), buena precisión, estandarización entre laboratorios con los distintos reactivos utilizados, estar fácilmente disponible y ser de bajo costo.

El tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) es actualmente la prueba de laboratorio más frecuentemente utilizada para el monitoreo de la terapia con HNF. En un estudio prospectivo publicado en 1972 por Basu y col, con 234 pacientes en los que el 69% fueron tratados por un tromboembolismo venoso (TEV), los resultados demostraron que la recurrencia fue baja (3%), si la dosis era ajustada para lograr un APTT mayor a 1.5 veces el valor basal y no se encontró correlación entre APTT prolongado y sangrado⁽¹⁾. En 1977, Chiu y col. demostraron que un APTT entre 1.5-2.5 veces del valor basal logró prevenir la extensión de la trombosis en un modelo de conejo, utilizando los mismos reactivos que en el estudio previo⁽²⁾. Basado en la concordancia de hallazgos clínicos y experimentales, el rango terapéutico para el APTT de 1.5 a 2.5 veces el valor basal del paciente ganó amplia aceptación, aunque la evidencia que soporta este rango es débil y la relevancia clínica es incierta porque no ha sido confirmada por estudios clínicos randomizados. La terapia óptima con HNF era lograda con una concentración de 0.2-0.4 UI/ml medida por titulación con protamina, que correspondía a 1.5-2.5 veces el valor del APTT basal. Este rango de titulación con protamina fue posteriormente equiparado al rango de 0.35-0.67 UI/ml de actividad anti-factor Xa (anti-Xa) con un ensayo cromogénico, por Levine y col en 1994⁽³⁾. Posteriormente fue modificado por la ACCP (American College of Chest Physicians) por el rango entre 0.3-0.7 UI/ml anti-Xa⁽⁴⁾.

En lo que respecta al uso del APTT para el monitoreo, Hirsh y col. en 1976, demostraron la gran variación interindividual de este ensayo en pacientes tratados con las mismas dosis de HNF⁽⁵⁾. Son numerosas las variables que impactan en el resultado del APTT, incluyendo variables pre-analíticas (toma de muestra y procesamiento), analíticas (reactivo e instrumento) y factores biológicos (nivel de factores de la coagulación). Existen actualmente en uso en la práctica clínica más de 300 combinaciones reactivo-instrumento. En 1996 Kitchen y Preston demostraron que con niveles de heparinemia terapéutica, entre 0.3-0.7 UI/ml de anti-Xa, los reactivos y coagulómetros modernos producen razones de APTT que van entre 1.6-2.7 y 3.7-6.2 veces el valor basal

dependiendo de la combinación reactivo-coagulómetro⁽⁶⁾. El CAP (College of American Pathologist) y el ACCP recomiendan que cada institución establezca su propio rango terapéutico de APTT⁽⁷⁾.

En respuesta a las numerosas limitaciones del APTT, los investigadores han evaluado monitorear la terapia con HNF midiendo la heparinemia por el ensayo de actividad anti-Xa. Esta prueba está menos influenciada por variables biológicas, pero se ve afectada de igual forma por las variables pre-analíticas y analíticas. Es más costosa, está menos disponible en los laboratorios y los médicos están menos familiarizados con la determinación. De acuerdo a las guías para el manejo práctico de la anticoagulación con heparina para el tratamiento del TEV publicadas en 2016, pueden ser utilizados para el monitoreo tanto el APTT como el anti-Xa. Sin embargo, se recomienda utilizar el anti-Xa en pacientes con resistencia a la heparina, en pacientes con un APTT basal prolongado (anticoagulante lúpico positivo o deficiencia de factores de la fase de contacto), o en pacientes con una respuesta alterada a la heparina (niveles marcadamente elevados de FVIII y/o FBG)⁽⁸⁾.

Fundamento

El APTT es una prueba global que consiste en la recalcificación de plasma en presencia de una cantidad estandarizada de fosfolípidos y un activador de la fase de contacto. Evalúa la actividad de la heparina en el sistema de coagulación reflejando los efectos resultantes sobre los factores. Los reactivos son muy diversos, no estandarizados y se diferencian en el tipo y concentración de fosfolípidos y de activador. Debido a que los distintos reactivos de APTT presentan diferente sensibilidad a la heparina, las guías no recomiendan el uso de intervalos fijos (por ejemplo: de 46-79 seg) o razones fijas de APTT (por ejemplo: 1.5-2.5 veces el basal) para el monitoreo de la terapia con HNF. Como la relación dosis-respuesta del APTT es diferente cuando la heparina es adicionada al plasma *in vitro* que cuando es administrada *in vivo*, se recomienda que la correlación entre el APTT y la concentración de heparina debe ser determinada utilizando muestras de pacientes bajo tratamiento con HNF. En la **figura 1** se observa un ejemplo hipotético de la diferencia entre el rango terapéutico determinado *in vitro*, que es de 79-142 seg y el calculado con muestras de pacientes, que es de 70-119 seg⁽⁹⁾.

Figura 1

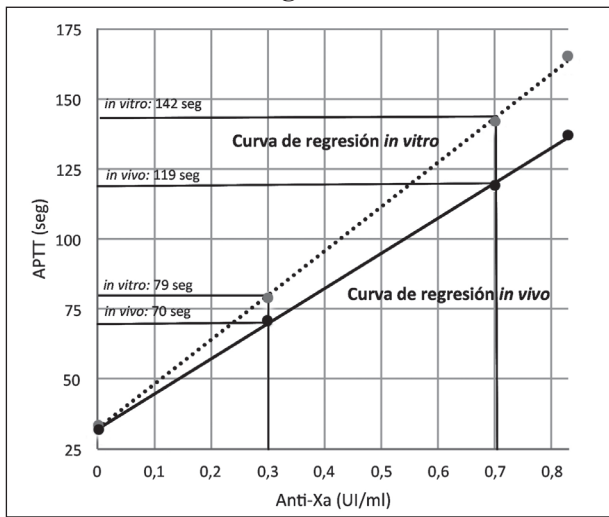
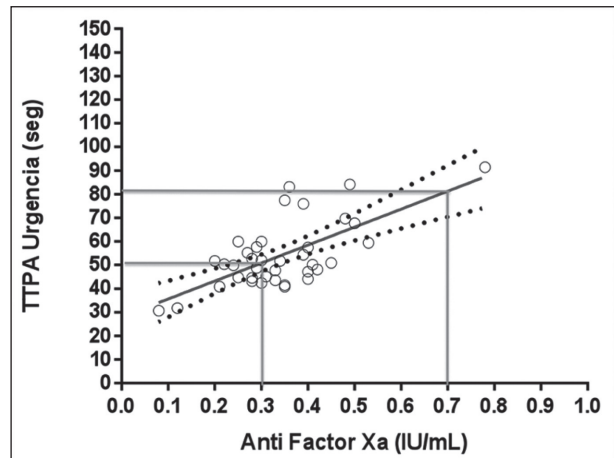


Figura 1. Comparación hipotética de rangos terapéuticos establecidos con muestras de pool de plasma normal adicionado con HNF *in vitro*: 79-142 seg, y el rango establecido con muestras *in vivo*: 70-119 seg.

Para calcular el rango terapéutico de APTT por el método recomendado se deben obtener entre 30 y 50 muestras *ex vivo* de pacientes recibiendo dosis terapéuticas de HNF, que cubran todo el rango de concentraciones. Las mismas se procesan para APTT, TP y heparinemia por actividad anti-Xa. Para evitar interferencias de otros anticoagulantes, los pacientes no deberán estar recibiendo antagonistas de la vitamina K (RIN <1.3), inhibidores directos de trombina (por ejemplo: dabigatrán) o inhibidores de factor Xa (por ejemplo: rivaroxabán o apixabán). No se deben incluir más de dos resultados del mismo paciente. Se grafican en el eje x los resultados de anti-Xa en UI/ml y en el eje y los resultados de APTT en segundos. Se traza la curva que mejor ajusta a los datos utilizando un análisis de regresión lineal. El rango terapéutico resulta de los valores de APTT que correspondan a 0.3 y 0.7 UI/ml de HNF por anti-Xa, calculados de la ecuación de la curva. En la **figura 2** se observan dos casos como ejemplo. En el caso 1, el rango terapéutico es de 50 a 80 seg, para un reactivo de APTT con fosfolípidos sintéticos y sílica coloidal y un ensayo cromogénico para anti-Xa en un coagulómetro con detección fotoóptica⁽¹⁰⁾. En el caso 2, el rango terapéutico es de 87 a 129 seg, para un reactivo de APTT con cefalina y sílica, un ensayo cromogénico de anti-Xa en un coagulómetro con detección electromecánica⁽¹¹⁾.

Figura 2

Caso 1. Rango terapéutico: 50-80 seg.



Caso 2. Rango terapéutico: 87-129 seg.

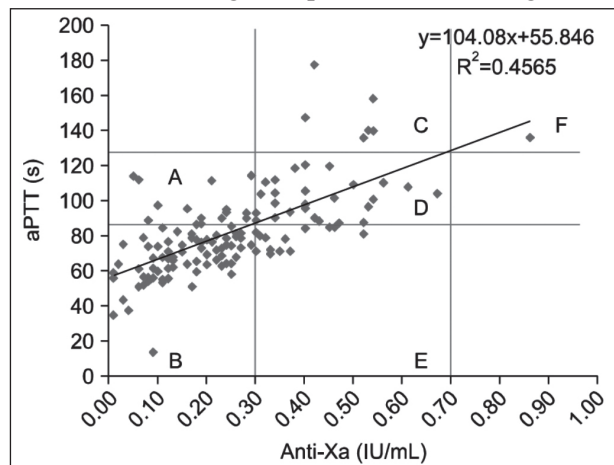


Figura 2. Ejemplos de rangos terapéuticos obtenidos con dos pares reactivo-coagulómetro diferentes.
Caso 1: Reactivos HemosIL APTT-SP / HemosIL Liquid Anti-Xa / Coagulómetro ACL TOP⁽¹⁰⁾.
Caso 2: Reactivos STA-PTT A 5 / STA Liquid Anti-Xa / Coagulómetro STA-R Evolution⁽¹¹⁾.

En comparación con el APTT que mide en forma indirecta los efectos de la heparina, el ensayo de anti-Xa es una forma directa y más específica de medir heparinemia. Los ensayos de anti-Xa empleados para el monitoreo de heparina, utilizan un sustrato peptídico cromogénico. El plasma del paciente es agregado al sustrato cromogénico junto con un exceso de factor Xa, con o sin agregado exógeno de AT. La heparina presente en el plasma cataliza la inhibición del factor Xa mediada por AT. El factor Xa residual cataliza el clivaje del sustrato peptídico, se libera el grupo cromogénico y se genera un producto

coloreado en forma inversamente proporcional a la cantidad de heparina. Las principales diferencias que existen entre los distintos métodos comerciales son: a) si tienen adición exógena de AT: miden concentración de heparina y sin AT exógena: miden actividad de heparina, ya que se utiliza la AT del paciente; b) con adición de sulfato de dextran, que libera la heparina unida a las proteínas unidoras. Este ensayo puede ser calibrado contra HNF o se puede utilizar una curva híbrida de HNF y HBPM. Existen en el mercado calibradores liofilizados preparados a partir de plasma citratado humano, con concentraciones de 0, 0.8 y 2.0 UI/ml, que son trazables a los estándares internacionales de la WHO para HBPM y HNF. Los ensayos cromogénicos de anti-Xa miden niveles de heparina entre 0.1 y 1.5 UI/ml. El rango terapéutico para el ensayo de anti-Xa es 0.3-0.7 UI/ml.

Características pre-analíticas

La toma de muestra y su procesamiento pueden afectar el resultado de la prueba utilizada para el monitoreo de heparina, sea APTT o anti-Xa. En el control de la infusión continua con HNF, para la toma de la muestra deben haber transcurrido entre 4-6 horas de haber aplicado el bolo inicial y después de cada cambio de dosis. La muestra debe ser tomada de un brazo diferente del que se está usando para la infusión de HNF, para evitar un resultado de heparinemia falsamente aumentado. Después del bolo inicial se controla cada 6 horas hasta obtener dos valores consecutivos en rango y luego se pasa a controlar cada 24 horas. Se ha demostrado que el APTT presenta una variación diurna. En el procesamiento se debe evitar la activación de plaquetas de la muestra para que no se libere el factor plaquetario 4 (PF4), el cual es capaz de neutralizar la heparina presente y provocar un nivel falsamente disminuido, medido tanto por APTT como por anti-Xa. Por este motivo las muestras deben ser centrifugadas dentro de la hora de la extracción y procesadas dentro de las 4 horas, o congeladas a -70°C . Si la muestra va a ser congelada para un futuro procesamiento, deberá ser conservado el plasma pobre en plaquetas (con un recuento de plaquetas menor a 10.000/ul) para prevenir la liberación de PF4 durante el ciclo de congelación/descongelación. Las muestras deben ser recolectadas en tubos con citrato de sodio 3.2% en una relación de 9 partes de sangre a 1 parte de anticoagulante. Otra concentración o relación sangre/

anticoagulante puede afectar los resultados, particularmente del APTT y entonces impactar en el grado de anticoagulación percibido.

Para el ensayo de anti-Xa también se deben tener en cuenta otros factores pre-analíticos como la hemólisis, la hiperlipemia y la hiperbilirrubinemia, ya que pueden producir valores falsamente disminuidos utilizando el método cromogénico.

Características analíticas

Las distintas combinaciones reactivo-coagulómetro varían significativamente en las pendientes de las curvas dosis-respuesta del APTT a la heparina, de acuerdo al tipo y concentración de fosfolípidos del reactivo y si el método de detección del coagulómetro es electromecánico o fotoóptico. En cuanto a las variables biológicas que afectan al APTT es importante tener en cuenta que la dosis-respuesta del APTT a la heparina también se ve afectada con una concentración elevada de FVIII y/o FBG como reactivos de fase aguda, una concentración disminuida de AT congénita o adquirida (tratamiento excesivo o prolongado con HNF, trombosis aguda, enfermedad hepática) o una concentración disminuida de proteínas de la coagulación (coagulopatía por consumo o enfermedad hepática). Por ejemplo, en los pacientes con TEV agudo que reciben infusión continua con HNF los niveles de FVIII están comúnmente elevados y entonces el APTT puede ser más corto que lo esperado para una concentración de heparina. Este efecto del FVIII es dependiente del reactivo y del instrumento en el que se realiza la prueba.

Otra variable biológica es la farmacocinética de la HNF, que se ve afectada si el volumen intravascular está alterado (obesidad, edad avanzada), la vida media está alterada (enfermedad hepática o renal) o existe un aumento de las proteínas de fase aguda (TEV agudo, infección, inflamación, malignidad). En este último caso, varias de estas proteínas se unen a la heparina neutralizando su efecto anticoagulante y funcionando como *buffers*. Consecuentemente se requieren dosis mayores de HNF para compensar el efecto de las proteínas unidoras de heparina. Este efecto y la estrecha ventana terapéutica son dos razones importantes por las cuales la terapia con HNF debe ser monitoreada por el laboratorio. Como última variable biológica, también el valor basal de APTT puede presentarse espontáneamente prolongado debido a la presencia de un inhibidor

del tipo anticoagulante lúpico, por deficiencias de factores congénitas o adquiridas (precalicreínas, quinínógenos de alto peso molecular, factores XII, XI, IX y/o VIII), terapia con anticoagulantes orales y concentración disminuida de proteínas de la coagulación (coagulopatía por consumo o enfermedad hepática)⁽¹²⁾.

En cuanto al ensayo de anti-Xa se recomienda generalmente que se utilicen los métodos sin agregado de AT, pero hay que tener en cuenta que niveles disminuidos de AT en el paciente pueden producir valores falsamente disminuidos de actividad anti-Xa. Este efecto puede ser significativo en una población de pacientes del Servicio de Terapia Intensiva que reciben HNF. El APTT va a mostrar esta deficiencia por un fallo en su prolongación aún con una dosis adecuada de heparina. En la población pediátrica podemos encontrar valores fisiológicamente más bajos de AT, pero se requieren mayores investigaciones para dar una recomendación acerca de cuál ensayo de anti-Xa es más apropiado.

Un método alternativo para los laboratorios que no cuentan con el ensayo de actividad anti-Xa, o que tienen dificultad para obtener muestras *ex vivo* de pacientes tratados, consiste en utilizar muestras fabricadas con un *pool* de plasmas normales adicionado con HNF *in vitro* para obtener concentraciones finales entre 0 y 1 UI/ml. En este caso se grafican los resultados de APTT en segundos en el eje *y* versus la concentración de HNF en UI/ml en el eje *x*. Para obtener el rango terapéutico se deberá calcular de la ecuación de la curva de regresión lineal el valor de APTT que corresponde a 0.2 y 0.4 UI/ml de concentración de heparina.

Utilidad clínica

En el monitoreo de la terapia con HNF hay numerosas variables pre-analíticas, analíticas y biológicas asociadas al uso del APTT, por lo que el tradicional rango de 1.5-2.5 veces el valor basal puede conducir a una heparinización inadecuada, resultando en trombosis.

Consecuentemente, cada laboratorio debe determinar con su equipamiento el rango de APTT, reactivo específico y lote específico, que corresponda a concentraciones de heparina entre 0.3 y 0.7 UI/ml medidas con un ensayo de actividad anti-Xa, o entre 0.2 y 0.4 UI/ml de concentración de heparina si utiliza el método alternativo *in vitro*. Las guías recomien-

dan que el rango terapéutico sea validado utilizando muestras *ex vivo* de pacientes bajo infusión continua con heparina, ya que cuando se utilizan plasmas adicionados con HNF *in vitro*, no se tienen en cuenta los efectos que ejercen *in vivo* las proteínas que se unen a heparina, así como tampoco los efectos de su depuración y se puede conducir a una sobrestimación del rango terapéutico. Esta calibración del APTT debe realizarse cuando se comienza a trabajar con un nuevo par reactivo-coagulómetro. Cuando hay un cambio de lote de reactivo de APTT o anti-Xa puede utilizarse un método de comparación de resultados de pacientes obtenidos con el lote de reactivo viejo y nuevo que se denomina suma acumulada de diferencias para validar el rango que se venía utilizando⁽⁴⁾. De lo contrario se debe realizar todo el estudio de calibración del APTT de nuevo con muestras *ex vivo*. El objetivo final de obtener un rango terapéutico de APTT correcto es prevenir dosificaciones inadecuadas, especialmente subterapéuticas.

La actividad anti-Xa es el método alternativo preferido para monitorear la terapia con HNF. Aunque hasta la actualidad no han sido desarrollados estudios randomizados controlados comparando el APTT y el anti-Xa en un amplio rango de pacientes, el estudio realizado por Levine y col. demostró superioridad del monitoreo con anti-Xa en pacientes resistentes a la heparina con TEV agudo. Se demostró una disminución de la dosis de heparina (1690 UI/h versus 1884 UI/h), tendencia a reducir TEV recurrente (4.6% versus 6.1%) y tendencia a reducir sangrados mayores (1.5% versus 6.1%)⁽³⁾. Un estudio observacional reciente de una cohorte en un único centro comparó el tiempo en alcanzar el rango terapéutico midiendo la HNF con anti-Xa. Demostró que monitoreando con anti-Xa se alcanza el rango de anticoagulación en menor tiempo (28 h versus 48 h), con mayor porcentaje de resultados dentro del rango terapéutico (66% versus 42%) y con una cantidad de tests realizados cada 24 h similares⁽¹³⁾. Al igual que en el caso del monitoreo con APTT, no existen datos suficientes que soporten una asociación de resultados supraterapéuticos de anti-Xa con sangrado. Un estudio de cohorte prospectivo y randomizado de un único centro desarrollado para comparar costos del monitoreo terapéutico de HNF con APTT y con anti-Xa, resultó que el monitoreo en 96 h teniendo en cuenta los cambios de dosis, con

anti-Xa es 16% más costoso⁽¹⁴⁾.

Sin embargo, otro estudio institucional de costos realizado por Vandiver y col. comparando los dos métodos de seguimiento, concluyó que si se tienen en cuenta los gastos de enfermería y de técnicos de laboratorio para las flebotomías que se reducen utilizando el anti-Xa, se obtienen costos similares con ambos métodos⁽¹⁵⁾. Price y col. han reportado casos de resultados discordantes entre las dos pruebas en donde los pacientes pueden tener APTT relativamente elevados para su actividad anti-Xa, como así también resultados relativamente bajos para su anti-Xa⁽¹⁶⁾. En la **figura 3** se observan tres ejemplos: 1) APTT en rango con anti-Xa subterapéutico, 2) APTT subterapéutico con anti-Xa en rango terapéutico y 3) APTT subterapéutico con anti-Xa suprate-

rapéutico.

En la **tabla 1** observamos una síntesis de la comparación entre las dos pruebas utilizadas para el monitoreo de HNF. El ensayo de anti-Xa no está disponible en todos los laboratorios. Los que actualmente lo utilizan para los dosajes de HBPM, no lo realizan en las urgencias y los médicos no están familiarizados con la determinación. Si bien la prueba de anti-Xa es más costosa que el APTT, existen evidencias de que puede ser costo-efectiva si se tiene en cuenta que se reducen los cambios de dosis, el número de pruebas y el número de transfusiones asociadas a los tratamientos con HNF. A diferencia del APTT, el ensayo de anti-Xa evalúa en forma directa el nivel de heparina presente y no necesita establecer ni validar un rango terapéutico.

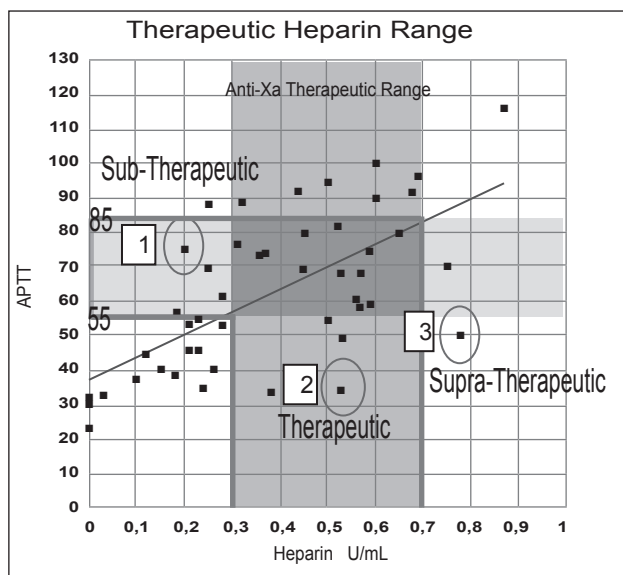


Figura 3. Rango terapéutico de APTT: 55-85 seg. Rango terapéutico de anti-Xa: 0.3-0.7 UI/ml. Resultados discordantes
 1. APTT en rango con anti-Xa subterapéutico.
 2. APTT subterapéutico con anti-Xa en rango terapéutico.
 3. APTT subterapéutico con anti-Xa suprate-

Tabla 1. Comparación entre APTT y heparinemia por anti-Xa para el monitoreo de HNF.

	APTT	Heparinemia por Anti-Xa
Ensayo lineal	No	Sí
Buena precisión	No	Sí
Estandarizado	No	Sí
Automatizable	Sí	Sí
Afectado por variables pre-analíticas y analíticas	Sí	Sí
Afectado por variables biológicas	Sí	No
Familiarización con los médicos	Sí	No
Fácilmente disponible	Sí	No*
Bajo costo	Sí	No**

*Con una línea de reactivos líquidos y una curva híbrida para HNF y HBPM puede ser fácilmente disponible.

**Puede ser costo-efectiva si se tiene en cuenta el manejo global del paciente.

En conclusión, aunque se requirieron más estudios prospectivos para confirmar las diferencias entre el monitoreo con APTT y anti-Xa, ya existen evidencias de las ventajas en la utilización de anti-Xa: a) tiempos más cortos para alcanzar el rango terapéutico; b) menor variabilidad que resulta en menos cambios de dosis y menor cantidad de ensayos solicitados; c) no hay confusiones en pacientes con deficiencias de factores, anticoagulantes lúpicos o reactantes de fase aguda aumentados y d) el resultado es menos afectado por variables biológicas.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

- Basu D, Gallus A, Hirsh J y col. A Prospective Study of the Value of Monitoring Heparin Treatment with the Activated Partial Thromboplastin Time. *N Engl J Med*. 1972; 287(7):324-327.
- Chiu HM, Hirsh J, Yung WL y col. Relationship Between the Anticoagulant and Antithrombotic Effects of Heparin in Experimental Venous Thrombosis. *Blood*. 1977; 49(2):171-184.
- Levine MN, Hirsh J, Gent M y col. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med*. 1994; 154:49-56.
- Olson JD, Arkin CF, Brandt JT y col. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: laboratory monitoring of unfractionated heparin therapy. *Arch Pathol Lab Med*. 1998; 122:782-798.
- Hirsh J, Van Aken WG, Gallus AS y col. Heparin kinetics in venous thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation* 1976; 53(4):691-695.
- Kitchen S, Preston FE. The therapeutic range for heparin therapy: relationship between six activated partial thromboplastin time reagents and two heparin assays. *Thromb Haemost*. 1996 May; 75(5):734-9.
- College of American Pathologists (CAP). Heparin Therapeutic Range. HEM.23453. Phase I. Revised 07/29/2013.
- Smythe MA, Priziola J, Dobesh P y col. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41: 165-186.
- Lehman CM, Frank EL. Laboratory monitoring of heparin therapy: partial thromboplastin time or anti-Xa assay? *Labmedicine.com*. CE Update Jan 2009; 40: 47-51.
- Mariné L, Sánchez G, Vargas J.F. y col. Correlación de valores de TTPa con anti factor Xa para establecer rango terapéutico en tratamiento anticoagulante con heparina sódica. *Rev Med Chile*. 2014;142: 1392-1397.
- Byun J-H, Jang I-S, Kim JW y col. Establishing the heparin therapeutic range using aPTT and anti-Xa measurements for monitoring unfractionated heparin therapy. *Blood Res*. 2016; 51: 171-4.
- Eikelboom JW, Hirsh J. Monitoring unfractionated heparin with the aPTT: time for a fresh look. *Thromb Haemost*. 2006; 96:547-552.
- Guervill DJ, Rosenberg AF, Winterstein AG y col. Activated Partial Thromboplastin Time Versus Antifactor Xa Heparin Assay in Monitoring Unfractionated Heparin by Continuous Intravenous Infusion. *Ann Pharmacother* 2011; 45:861-8.
- Rosborough TK. Monitoring unfractionated heparin therapy with antifactor Xa activity results in fewer monitoring tests and dosage changes than monitoring with the activated partial thromboplastin time. *Pharmacotherapy*. 1999; 19(6):760-766.
- Vandiver JW, Vondracek TG. Antifactor Xa Levels versus Activated Partial Thromboplastin time for monitoring Unfractionated Heparin. *Pharmacotherapy*. 2012; 32(6):546-558.
- Price EA, Jin J, Nguyen H y col. Discordant aPTT and Anti-Xa values and Outcomes in Hospitalized Patients Treated with Intravenous Unfractionated Heparin. *Ann Pharmacother*. 2013; 47:151-158.