

Trombocitopenia inducida por heparina

Ignacio Cruz-González^a, María Sánchez-Ledesma^a, Pedro L. Sánchez^b e Ik-Kyung Jang^a

^aCardiology Division. Massachusetts General Hospital. Harvard Medical School. Boston. Massachusetts. Estados Unidos.

^bServicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

La complicación más común y reconocida del tratamiento con heparina es la hemorragia, pero una complicación potencialmente más peligrosa es el desarrollo de la trombocitopenia inducida por heparina (TIH). Todos los pacientes expuestos a heparina de cualquier tipo y a cualquier dosis están en riesgo de TIH. Se debe a la formación de anticuerpos contra el complejo heparina-factor plaquetario 4, que secundariamente activa las plaquetas y la coagulación y finalmente produce un aumento en la formación de trombina. El síntoma principal es una trombocitopenia brusca, con una caída del 50% en el recuento plaquetario con respecto a los valores basales, y/o complicaciones trombóticas que aparecen 5 a 14 días tras el comienzo del tratamiento con heparina. La monitorización del recuento plaquetario en pacientes que reciben heparina permite el diagnóstico precoz de la TIH. La demostración de la activación plaquetaria dependiente de heparina con métodos antigénicos o funcionales confirma el diagnóstico. Una vez que se confirma serológicamente el diagnóstico de TIH o la sospecha es alta, se debe suspender el tratamiento con heparina y valorar el tratamiento con anticoagulantes alternativos. En esta revisión se discute los aspectos diagnósticos y el manejo de este síndrome.

Palabras clave: Trombocitopenia inducida por heparina. Diagnóstico. Tratamiento.

Heparin-Induced Thrombocytopenia

Hemorrhage is the most common and best-recognized complication of heparin treatment. However, a potentially more dangerous complication is the development of heparin-induced thrombocytopenia (HIT). All patients exposed to heparin, irrespective of the dose and route of administration, are at risk of developing HIT. It is due to the formation of antibodies against the heparin-platelet factor 4 complex, which cause secondary activation of platelets, coagulation and, finally, increased thrombin production. The main symptom is the sudden onset of thrombocytopenia involving a drop in the platelet count to less than 50% of the basal level, with or without the appearance of thrombotic complications some 5 to 14 days after the start of heparin therapy. Heparin-induced thrombocytopenia can be detected early in patients receiving heparin by monitoring the platelet count. Demonstration of heparin-dependent platelet activation using an antigen or functional assay confirms the clinical diagnosis. Once the diagnosis of HIT has been confirmed serologically or there is a high level of suspicion of HIT, heparin must be suspended and treatment with an alternative anticoagulant should be considered. This review contains a discussion of the diagnosis and treatment of this syndrome.

Key words: Heparin-induced thrombocytopenia. Diagnosis. Treatment.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

El Dr. Cruz-González agradece la colaboración de la Sección de Hemodinámica de la Sociedad Española de Cardiología, de Medtronic Iberia S.L. y del Hospital Universitario de Salamanca en la financiación de su estancia en el Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston. La Dra. Sánchez-Ledesma agradece la colaboración de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial y del Hospital Universitario de Salamanca en la financiación de su estancia en el Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston.

Correspondencia: Dr. Ik-Kyung Jang.
Cardiology Division. Massachusetts General Hospital.
Gray/Bigelow 800. 55 Fruit Street. Boston, MA 02114. USA.
Correo electrónico: ijang@partners.org

INTRODUCCIÓN

La heparina es el fármaco anticoagulante más usado en la actualidad. La complicación más habitual y frecuentemente diagnosticada de la utilización de cualquier tipo de heparina es la hemorragia; sin embargo, existe otra complicación potencialmente más grave: la trombocitopenia inducida por heparina (TIH).

La TIH es una complicación autoinmunitaria del tratamiento con heparinas. Clásicamente los pacientes con TIH presentan una trombocitopenia absoluta o un descenso relativo del número de plaquetas, lo que se relaciona con la aparición de fenómenos trombóticos e incremento de su frecuencia relativa (*odds ratio* [OR], 20-40)¹⁻⁵ y absoluta (riesgo de trombosis, 30-75%)¹⁻⁷.

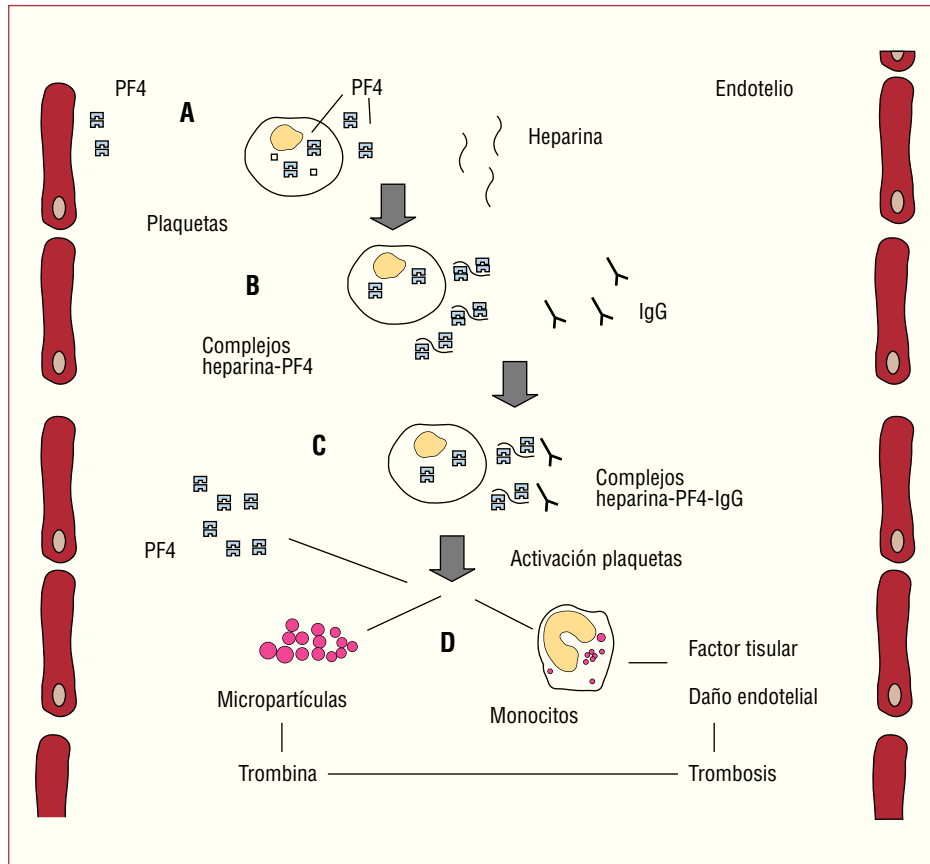


Fig. 1. Patogénesis de la trombocitopenia inducida por heparina. A: el factor 4 plaquetario (PF4) se encuentra en los gránulos alfa de las plaquetas y en la superficie de las plaquetas y las células endoteliales. B: cuando la heparina y el PF4 se unen, forman el complejo heparina-PF4 y exponen nuevos epítomos, que actúan como inmunógenos. C: se produce la unión de anticuerpos IgG al complejo heparina-PF4. D: se activan las plaquetas y se liberan micropartículas y PF4; el complejo heparina-PF4 también interactúa con los monocitos y causa la producción de factor tisular y daño endotelial, todos ellos procesos que favorecen la trombosis.

Se calcula que en 1/100 pacientes que reciben heparina no fraccionada durante al menos 5 días se desarrolla TIH asociada a trombosis⁸; sin embargo, hasta un 58% de los pacientes críticos ingresados en un hospital presentan trombocitopenia no inducida por heparina⁹. Por lo tanto, el diagnóstico de TIH no es sencillo y requiere descartar otros procesos; esto ha determinado que la TIH esté infradiagnosticada pese a su gravedad.

Dada la importancia de esta complicación y el amplio uso de las heparinas, la TIH debería sospecharse en todo paciente tratado con heparina que desarrolle una trombocitopenia asociada o no a un fenómeno trombótico.

PATOGÉNESIS

La heparina tiene una gran afinidad por el factor 4 plaquetario (PF4), una proteína tetramérica cargada positivamente que se encuentra en los gránulos alfa de las plaquetas y en la superficie de algunas células como las endoteliales y las plaquetas. Cuando la heparina y el PF4 se unen forman un complejo heparina-PF4 que sufre un cambio conformacional y expone nuevos epítomos, que actúan como inmunógenos¹⁰.

La TIH se produce por la unión de anticuerpos, habitualmente IgG, al complejo heparina-PF4. Estos anticuerpos anticomplejo heparina-PF4 activan las pla-

quetas, vía receptor FcγIIa, y causan la liberación de micropartículas protrombóticas, consumo de plaquetas y trombocitopenia^{11,12}. La activación plaquetaria también implica la liberación de proteínas PF4 de los gránulos, lo que perpetúa el ciclo formación de complejos-activación de plaquetas. Las micropartículas liberadas aumentan la producción de trombina, causa de los fenómenos trombóticos¹². El complejo antígeno-anticuerpo también interactúa con los monocitos y causa la producción de factor tisular y daño endotelial; ambos procesos favorecen la trombosis^{13,14} (fig. 1). También se ha señalado que el propio PF4 podría neutralizar los efectos anticoagulantes de la heparina y favorecer el estado protrombótico¹⁵. Por lo tanto, todos estos procesos finalizan paradójicamente en el desarrollo de trombosis en pacientes tratados con un anticoagulante como la heparina.

Sin embargo, la aparición de anticuerpos anticomplejo heparina-PF4 tras la exposición a heparina es muy variable^{10,13,16-18} y se han descrito modelos predictivos en situaciones clínicas concretas¹⁹. Los anticuerpos anticomplejo heparina-PF4 están presentes en prácticamente todos los pacientes con diagnóstico de TIH^{20,21}, pero existen pacientes con anticuerpos anticomplejo heparina-PF4 que no desarrollan TIH¹⁷. Todavía no se ha determinado las causas por las que unos pacientes con anticuerpos desarrollan TIH y otros no^{2,22-24}.

TABLA 1. Sistema de puntuación de las 4 T para pacientes con sospecha de trombocitopenia inducida por heparina (TIH)^{25,26}

	2 puntos	1 punto	0 puntos
Trombocitopenia	Descenso relativo > 50% o nadir 20-100 × 10 ⁹ /l	Descenso relativo 30-50% o nadir 10-19 × 10 ⁹ /l	Descenso relativo < 30% o nadir < 10 × 10 ⁹ /l
Tiempo exposición heparina-trombocitopenia	5-10 días o ≤ 1 día si exposición a heparina 30 días previos	> 10 días o ≤ 1 día si exposición a heparina 30-100 días previos	≤ 1 día (sin exposición reciente a heparina)
Trombosis	Confirmada	Dudosa	No
Otras causas de trombocitopenia	No	Dudosa	Confirmada

Los puntos obtenidos en cada categoría se suman y, de la siguiente manera, se obtiene la probabilidad pretest de TIH: 6-8 = alta probabilidad; 4-5 = probabilidad intermedia; 0-3 = probabilidad baja.

DEFINICIÓN

La TIH es un síndrome clínico-inmunopatológico cuyo diagnóstico se basa en aspectos clínicos e inmunológicos. La simple aparición de anticuerpos anti-complejo heparina-PF4 no establece el diagnóstico de TIH. El cuadro típico es el de un paciente tratado con heparina durante al menos 5 días que presenta una trombocitopenia (descenso relativo ≥ 50%, aunque el número total sea > 150 × 10⁹/l) o un fenómeno trombótico asociado a trombocitopenia, una vez excluidas otras causas de trombocitopenia y comprobada la presencia de anticuerpos anticomplejo heparina-PF4.

Ante la sospecha clínica, se debe establecer el tratamiento; se ha descrito un sistema de puntuación (sistema de puntuación de las 4 T)^{25,26} para establecer la probabilidad de TIH antes de la realización de pruebas de detección de anticuerpos (tabla 1).

INCIDENCIA

En general, la incidencia de TIH en pacientes en tratamiento con heparina es de un 0,5-5%¹⁰; sin embargo,

esta incidencia es variable y depende fundamentalmente del tipo de heparina usado y del cuadro clínico (tabla 2).

Tipo de heparina

La TIH se ha descrito en pacientes tratados con cualquier tipo de heparina y a cualquier dosis, incluidos casos de pacientes con catéteres heparinizados y pacientes tratados con pequeños bolos de 250 U de heparina^{27,28}. La incidencia de TIH es hasta 10 veces mayor en los pacientes tratados con heparina intravenosa que en los pacientes tratados con heparina de bajo peso molecular²⁹. También se ha descrito una mayor incidencia de TIH en los pacientes que habían sido tratados con heparina en los 100 días previos a la nueva exposición²⁴. De las heparinas no fraccionadas, se ha descrito una mayor incidencia de TIH con las de origen bovino que con las de origen porcino¹.

Cuadro clínico

La incidencia de TIH es particularmente alta en los pacientes que reciben un trasplante cardíaco³⁰ (11%) y

TABLA 2. Incidencia de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) según el tipo de población y recomendaciones para la monitorización del recuento plaquetario según el American College of Chest Physicians¹⁶

Tipo de población	Ejemplos	Frecuencia recuento plaquetario
Exposición reciente a heparina	Pacientes que hayan sido tratados con heparina en los 100 días previos o de los que se desconozca si ha habido exposición	Basal y en las primeras 24 h
Reacción sistémica aguda	Pacientes que presenten alguna reacción sistémica en los primeros 30 min tras la administración de HNF	Inmediata y comparar con previas
Riesgo de TIH > 1%	Pacientes en tratamiento con HNF a dosis terapéuticas o con HBP a dosis antitrombóticas	Basal y al menos cada 2 días hasta el día 14 tras la exposición o hasta la suspensión de la heparina
Riesgo de TIH 0,1-1%	Pacientes médicos o embarazadas tratadas con HNF a dosis profilácticas o tratadas con HBP tras bolo con HNF; pacientes quirúrgicos tratados con HBP a dosis profilácticas; pacientes tratados con bolos de HNF (catéter intravascular)	Basal y cada 2-3 días desde el día 4 al 14 tras la exposición o hasta la suspensión de la heparina
Riesgo de TIH < 0,1%	Paciente en tratamiento con HBP (dosis profilácticas)	No es necesario (según la clínica)

HBP: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada.

en los pacientes sometidos a cirugía ortopédica²², y en general es más alta en pacientes quirúrgicos que en pacientes tratados médicamente²³. Es infrecuente la aparición de TIH en pacientes pediátricos³¹, obstétricos³² y que están en programas de hemodiálisis³³.

Sin embargo, debemos tener en consideración, a pesar de la gran variabilidad en la incidencia de TIH, que pacientes de cualquier edad con cualquier cuadro clínico y recibiendo cualquier tipo de heparina a cualquier dosis y por cualquier ruta de administración pueden desarrollar TIH.

DIAGNÓSTICO

Clínica

A pesar de la trombocitopenia característica de la TIH, las hemorragias son infrecuentes; el dato clínico fundamental en la TIH es la aparición de fenómenos trombóticos^{1,6}. En estos pacientes está aumentada de forma significativa la frecuencia relativa (OR, 20-40)¹⁻⁵ y absoluta (riesgo de trombosis, 30-75%) de trombosis¹⁻⁷. En los pacientes diagnosticados de TIH que se trata sólo con el cese de la heparina, la incidencia de trombosis es de un 38-76%^{6,7,34,35}. En los pacientes diagnosticados de TIH sin trombosis en el momento del diagnóstico, el riesgo de trombosis en los días posteriores al cese de la heparina es de un 19-52%^{6,7,34,35}; este riesgo persiste incluso si el recuento plaquetario se recupera a valores normales³⁴⁻³⁶.

Las complicaciones tromboembólicas pueden aparecer en el territorio arterial, el venoso o ambos. La trombosis en estos pacientes conlleva una elevada morbimortalidad, hasta un 9-11% requiere la amputación de la pierna^{37,38} y la mortalidad llega a un 8-20% a pesar del tratamiento^{37,38}. Todavía no se ha determinado las razones por las que algunos pacientes con TIH desarrollan trombosis y otros no, en estudios transversales se ha observado que las manifestaciones trombóticas se correlacionan con marcadores bioquímicos de activación plaquetaria y con el aumento de producción de trombina³⁹, y en estudios retrospectivos se ha señalado que el riesgo de trombosis es mayor en pacientes con más cantidad de anticuerpos anticomplejo heparina-PF4 y en aquellos con una trombocitopenia relativa > 70%^{40,41}.

Desde el punto de vista cardiológico, se han descrito complicaciones trombóticas como las siguientes: oclusión de injertos venosos (no arteriales), trombosis venosa en pacientes con catéteres centrales, formación de trombos auriculares o ventriculares, trombosis protésica, infarto de miocardio y embolias pulmonares^{32,37,42-49}. La presencia de cualquiera de estas complicaciones en pacientes que hayan recibido heparina obliga a descartar una TIH.

Otras complicaciones de la TIH más infrecuentes son las lesiones cutáneas y las reacciones sistémicas agudas. Hasta un 20% de los pacientes que desarrollan

anticuerpos presentan lesiones necróticas o eritematosas en el punto de punción de la heparina de bajo peso molecular⁵⁰. Un 25% de los pacientes con anticuerpos circulantes presentan reacciones sistémicas agudas como taquicardia, fiebre, escalofríos, hipertensión, disnea o dolor torácico tras una nueva administración intravenosa de heparina¹⁰.

Trombocitopenia

Junto con la sospecha clínica el descenso en el recuento plaquetario es, en la mayoría de los casos, el dato fundamental en el diagnóstico de TIH. En la TIH la trombocitopenia habitualmente alcanza valores absolutos de $50-80 \times 10^9/l$ o descensos relativos $\geq 50\%$, y característicamente vuelven a la normalidad una semana después del cese del tratamiento con heparina. En general, se recomienda utilizar el descenso relativo y no el descenso absoluto como método para valorar la trombocitopenia¹⁶.

La trombocitopenia aparece típicamente de 5 a 14 días después del inicio del tratamiento con heparina^{16,51}, pero también se han descrito comienzos tardíos y precoces. En pacientes con anticuerpos anticomplejo heparina-PF4 por una exposición reciente previa a heparina, la trombocitopenia puede desarrollarse incluso minutos después de la nueva exposición a heparina^{51,52}. Por otra parte, se han observado trombocitopenias hasta 3 semanas después del cese del tratamiento con heparina^{53,54}. La monitorización del recuento plaquetario estaría indicado en todos los pacientes que reciben heparina, pero la frecuencia de esos recuentos está en función del riesgo.

El desarrollo de trombocitopenia en pacientes que reciben heparina no es exclusivo de la TIH, lo que obliga a realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades (tabla 3).

Se ha descrito una trombocitopenia inducida por heparina no inmunitaria (llamada en algunos casos trombocitopenia inducida por heparina tipo I para diferenciarla de la inmunitaria, que se denominaba tipo II, aunque esta nomenclatura está en desuso), en cuyo caso no hay manifestaciones clínicas, la trombocitopenia se suele presentar de 1-4 días tras la exposición de heparina, es menos marcada y se resuelve espontáneamente tras el cese de la heparina¹⁰. Se ha indicado que el mecanismo en este tipo de trombocitopenia sería la activación directa de las plaquetas por la heparina^{55,56}.

De particular importancia desde el punto de vista del cardiólogo es la aparición de trombocitopenia en pacientes tratados conjuntamente con heparina e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, dado que ambos puede causar trombocitopenia, y en pacientes tras cirugía cardíaca.

Los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa causan trombocitopenia por destrucción de plaquetas por anticuerpos preformados contra ellos⁵⁷. En pacientes trata-

TABLA 3. Diagnóstico diferencial de la trombocitopenia

	Comentario
Seudotrombocitopenia	
Dilución	Hemodilución, transfusión concentrados de hematíes, secuestro plaquetario en hiperesplenismo
Cuestiones técnicas	Mala anticoagulación de la muestra. Sujetos con EDTA (véase frotis)
Disminución de la producción (médula ósea)	
Infecciones virales	Inmunodeficiencia humana, Epstein-Barr, rubéola, hepatitis C, etc.
Quimioterapia y radioterapia	
Aplasia o hipoplasia medular adquirida	Anemia de Fanconi
Síndrome TAR	
Deficiencia B ₁₂ , ácido fólico	
Toxicidad directa alcohol	
Aumento en la destrucción plaquetas	
Inmunitario	Postransfusional, neonatal, postrasplante
Infecciones/inflamación	Citomegalovirus, mononucleosis infecciosa
Mecánicos/dispositivos	Balón de contrapulsación, catéteres, asistente ventricular, respiradores
Fármacos	Heparina por mecanismo no inmunitario Heparina por mecanismo autoinmunitario Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa Otros: quinina, quinidina, ácido valproico
Otros: síndrome antifosfolipídico, síndrome HELLP, lupus, PTI, PTT, SHU, CID	

CID: coagulación intravascular diseminada; PTI: púrpura trombocitopénica idiopática; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; SHU: síndrome hemolítico urémico; TAR: síndrome de trombocitopenia y aplasia radial.

dos con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, la incidencia de trombocitopenia moderada es del 4,2% y la de trombocitopenia grave, el 1%⁵⁸. A diferencia de la TIH, si la trombocitopenia la han inducido los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, no se debe instaurar tratamiento anticoagulante alternativo, ya que se favorecería el sangrado. La trombocitopenia inducida por inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa aparece inmediatamente (minutos-horas) tras la administración y el nadir suele ser más bajo ($3-5 \times 10^9/l$)⁵⁷.

En pacientes intervenidos con cirugía cardíaca la incidencia de TIH es alta, especialmente en pacientes sometidos a trasplante³⁰. La trombocitopenia asociada a TIH en estos pacientes suele aparecer entre los días 5 y 10 después de la cirugía; se recomienda realizar un recuento plaquetario basal y después a días alternos entre los días 4 y 14 posquirúrgicos¹⁶. Cualquier fenómeno trombótico tras cirugía debe hacer sospechar una TIH, especialmente si aparece tras el día 5 posquirúrgico⁴². La aparición de TIH en los primeros 4 días posquirúrgicos es rara, incluso en los pacientes que reciben heparina antes de la cirugía⁴²; la trombocitopenia en los primeros días posquirúrgicos debe hacer sospechar hemodilución o consumo de plaquetas⁴².

Además, la trombocitopenia se puede presentar en otros contextos clínicos, como sepsis, coagulación intravascular diseminada, tromboembolia pulmonar o trastornos primarios de la médula ósea, o en pacientes con balón de contrapulsación aórtico o sometidos a técnicas de hemofiltración^{10,16} (tabla 3).

En general, el diagnóstico diferencial se debe realizar con base en la sospecha clínica al momento de

aparición de la trombocitopenia (en TIH sobre el día 5-14 tras el tratamiento con heparina) y en las cifras de recuento plaquetario (típicamente en torno a $50-80 \times 10^9/l$).

Detección de anticuerpos

No se recomienda realizar sistemáticamente pruebas de detección de anticuerpos a todos los pacientes en tratamiento con heparina, dado que su sensibilidad y su especificidad para predecir la aparición de TIH es baja¹⁶. La realización de pruebas de detección de anticuerpos debe basarse en una sospecha clínica y no debe retrasar la instauración del tratamiento apropiado cuando la clínica lo indica⁵⁹. Se recomienda realizar las pruebas de detección de anticuerpos heparina-PF4 en todos los pacientes tratados con heparina en los que se sospecha TIH por el patrón temporal del descenso plaquetario o por la aparición de trombosis⁵⁹.

Existen diversos tipos de pruebas para la detección de anticuerpos TIH, pero no existe una prueba definitiva con sensibilidad y especificidad del 100%. Los métodos inmunológicos que detectan IgG, IgA e IgM circulantes tienen una sensibilidad cercana al 97%, a costa de una baja especificidad (un 74-86%, más alta en los métodos que sólo detectan IgG) especialmente en pacientes sometidos a cirugía cardíaca^{21,22,60}, lo que resulta en un alto valor predictivo negativo (> 95%). Los métodos funcionales como la medición de la agregación plaquetaria o la liberación de serotonina de plaquetas activadas aumentan la especificidad y el valor predictivo positivo (89-100%)⁶⁰ (tabla 4).

TABLA 4. Métodos de laboratorio para la detección de anticuerpos anticomplejo heparina-factor 4 plaquetario

Métodos	Técnica	Ventajas	Desventajas
Funcionales			
Liberación de serotonina	Cuantificación de serotonina liberada por granulos plaquetarios mediante radiomarcadores o detección química	Sensibilidad más alta (> 95%)	Se requiere donantes de plaquetas. Método radiactivo. Uso limitado a laboratorios de investigación
Activación plaquetaria	Visualización directa de la agregación plaquetaria		
Liberación de adenosintrifosfato	Detección mediante luminografía		
Micropartículas plaquetarias	Detección mediante citometría de flujo		Uso limitado a laboratorios de investigación
Test de agregación	Medición de la agregación plaquetaria mediante un agregómetro convencional	Disponibilidad	Escasas sensibilidad y especificidad; se requiere donantes de plaquetas
Unión a anexina V	Cuantificación mediante citometría de la anexina V unida a plaquetas activadas		
Inmunológicos			
Electroinmunoanálisis PF4/polianión	Detecta PF4 polivinil sulfonato	Disponibilidad; alta sensibilidad	Especificidad baja
Electroinmunoanálisis PF4/heparina	Detecta complejos PF4/heparina/IgG	Alta sensibilidad y mejor especificidad (detecta sólo IgG)	Escasa disponibilidad (laboratorios investigación)

Modificado de Napolitano et al¹⁵.

La utilización de ambos métodos de detección puede ser complementaria; dado su alto valor predictivo negativo, se recomienda la realización de una prueba serológica en los casos de sospecha clínica intermedia o alta: si el resultado es negativo, invita a pensar en diagnósticos alternativos^{21,26}. En los pacientes con una sospecha intermedia y prueba serológica positiva se recomienda confirmarlo con una prueba funcional si está disponible⁶⁰.

En la figura 2 se propone un algoritmo diagnóstico y tratamiento de la TIH.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de la TIH es reducir la activación plaquetaria y la formación de trombina para disminuir el riesgo de trombosis. Cuando hay una sospecha intermedia-alta de TIH, se debe suspender cualquier clase de tratamiento con heparina, inclusive heparinas de bajo peso molecular y catéteres heparinizados, y se debe valorar el tratamiento con un anticoagulante alternativo. Esta recomendación incluye tanto a los pacientes con fenómenos trombóticos como a los pacientes en los que la TIH sólo se ha manifestado con trombocitopenia¹⁶.

En ausencia de un tratamiento anticoagulante alternativo, el riesgo de trombosis es de un 5-10% diario en los primeros días tras el cese del tratamiento con heparina y el riesgo total alcanza un 38-76% en el primer mes³⁵. No se debe considerar las heparinas de bajo peso molecular como anticoagulante alternativo, ya que presentan reactividad cruzada con los anticuerpos anticomplejo heparina-PF4¹⁶. Tampoco es una alterna-

tiva válida la warfarina/acenocumarol, puesto que paradójicamente puede empeorar la trombosis y causar gangrena de extremidades y necrosis cutánea^{16,61,62}. Si un paciente se encuentra en tratamiento con warfarina/acenocumarol cuando se diagnostica la TIH, se recomienda la administración de vitamina K para revertir sus efectos¹⁶.

Existen 2 clases de anticoagulantes admitidos para el tratamiento de la TIH: los inhibidores directos de la trombina y los heparinoides. Los inhibidores directos de la trombina actúan fundamentalmente reduciendo la actividad de la trombina, mientras que los heparinoides actúan disminuyendo su formación (tabla 5).

No existen estudios comparativos directos entre los distintos tipos de anticoagulantes alternativos. La elección del anticoagulante alternativo debe basarse en su disponibilidad, la experiencia en su uso, los métodos de monitorización disponibles y la situación clínica del paciente, considerando especialmente su función renal y hepática.

Inhibidores directos de la trombina

Lepirudina

Es un derivado, de origen recombinante de la hirudina, obtenido de células de levadura. Es un inhibidor directo altamente específico de la trombina que bloquea la actividad trombogénica de la trombina mediante la formación de un complejo con ella. Como consecuencia, se produce una inhibición directa de todas las acciones de la trombina, de la libre y de la ligada a los coágulos, a diferencia de la heparina³⁸.

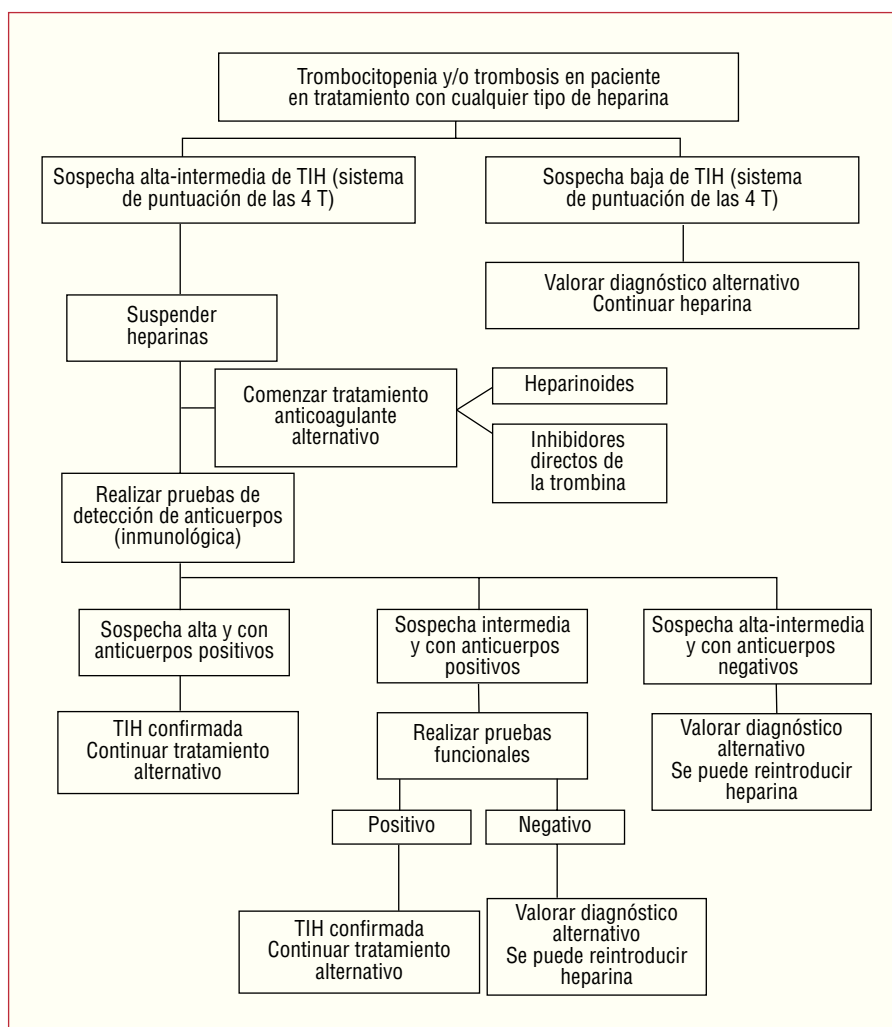


Fig. 2. Algoritmo diagnóstico y de manejo de la trombocitopenia inducida por heparina (TIH).

Los efectos anticoagulantes de la lepirudina se monitorizan con el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), de la que se recomienda mantener unas concentraciones de 1,5 a 2,5 veces las basales³⁸. La eliminación de la lepirudina es por vía renal. Se debe monitorizar sus valores de forma estrecha en pacientes con creatinina sérica > 1,6 mg/dl y se debe evitarla en pacientes en programas de hemodiálisis o con insuficiencia renal aguda⁶³.

Tres estudios multicéntricos prospectivos con diseños similares^{31,47,48} evaluaron la eficacia y la seguridad de la lepirudina para el tratamiento de pacientes con TIH. Considerados en general, los 3 estudios incluyeron a 403 pacientes y 120 controles históricos; los pacientes con TIH y trombosis recibieron una dosis de carga de 0,4 mg/kg seguida de una perfusión de 0,15 mg/kg/h, y los pacientes con TIH sin trombosis fueron tratados con una perfusión de 0,1 mg/kg/h. En cualquier caso, las dosis se ajustaron para alcanzar un TTPA 1,5-2,5 veces el valor basal. La tasa de muerte, amputación y trombosis a 35 días fue menor en los pacientes que recibieron lepirudina que en los controles

(el 29,7 y el 52,1%; $p = 0,0473$). La tasa de hemorragia fue mayor en los pacientes tratados con lepirudina que en los controles (el 29,4 y el 9,1%; $p = 0,0148$) y el sangrado fue la causa de muerte en el 1,2% de los pacientes tratados con lepirudina³⁸. La tasa de hemorragias observadas en estos estudios han llevado a recomendar la disminución de la dosis inicial a 0,1 mg/kg/h, en especial en pacientes ancianos o con insuficiencia renal^{31,38}, e incluso algunos autores recomiendan dosis iniciales de 0,05-0,075 mg/kg/h⁶⁴.

Un 30% de los pacientes tratados por primera vez con lepirudina desarrollan anticuerpos contra la lepirudina, y llegan al 70% si hay una reexposición a este fármaco. Se han descrito anafilaxis mortales en pacientes sensibilizados a lepirudina, por lo que no se recomienda el tratamiento con este fármaco en más de una ocasión^{38,42}.

Argatroban

El argatroban es un inhibidor directo de la trombina derivado de la arginina que se une reversiblemente al

TABLA 5. Fármacos para el tratamiento de la trombocitopenia inducida por heparina (TIH)

Fármaco	Dosis	Aclaramiento	Monitorización	Comentario
Inhibidores directos de la trombina				
Lepirudina	Bolo 0,4 mg/kg; perfusión 0,15 mg/kg/h (reducir en insuficiencia renal)	Renal	TTPA (ajustar a 1,5-2,5)	No usar en insuficiencia renal aguda. Algunos autores recomiendan dosis inicial a 0,1 mg/kg/h ^{31,38} y 0,05-0,075 mg/kg/h ⁶⁴
Argatroban	2 µg/kg/min (máximo 10 µg/kg/min). ACTP: 25 µg/kg/min (bolo 350 µg/kg)	Hepática	TTPA (ajustar a 1,5-3). En ACTP, ajustar ACT a 300-450 s	Se puede usar en repetidas ocasiones. Ensayado en combinación con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa
Bivalirudina	ACTP: bolo 0,75 mg/kg; infusión 1,75 mg/kg/h. Tras procedimiento, infusión a 1,75 mg/kg/h durante 4 h o 0,2 mg/kg/h 20 h	Enzimática (80%) y renal (20%)	ACT, TTPA	Experiencia en ACTP
Heparinoides				
Danaparoides	Bolo 2.250 U; infusión 400 U/h durante 4 h, 300 U/h 4 h y 150-200 U/h 5 días	Renal	No es necesario. Factor Xa 0,5-0,8 U/ml	
Fondaparinux	2,5 mg/24 h subcutáneo	Renal	No es necesario. Factor Xa 0,5-0,8 U/ml	Escasa experiencia en TIH

ACT: tiempo de coagulación activado; ACTP: angioplastia coronaria; TTPA: tromboplastina parcial activada.

sitio activo de la trombina. El argatroban no necesita del cofactor antitrombina III para ejercer su actividad antitrombótica, ya que ejerce sus acción anticoagulante inhibiendo las reacciones inducidas o catalizadas por la trombina: formación de fibrina, activación de los factores de coagulación V, VIII, y XIII; activación de la proteína C y agregación plaquetaria. A las concentraciones terapéuticas, el argatroban no tiene ningún efecto en otras serinproteasas que actúan en la coagulación de la sangre (tripsina, factor Xa, plasmina y calicreína), pero inhibe la acción de la trombina libre y asociada al coágulo sin interferir con los anticuerpos inducidos por la heparina^{65,66}.

El argatroban prolonga basalmente el tiempo de protrombina (TP), por lo que los efectos anticoagulantes del argatroban deben ser monitorizados mediante el TTPA⁶⁶. La eliminación del argatroban es por vía hepática^{66,67}.

La eficacia y la seguridad del argatroban fue evaluada en 2 estudios multicéntricos prospectivos (Argatroban 911 y Argatroban 915) que incluyeron a 722 pacientes^{34,37} con TIH. Los pacientes recibieron una dosis de argatroban de 3 µg/kg/min, ajustada para un TTPA 1,5-3 veces el valor basal. En ambos estudios se compararon los resultados con controles históricos. Los pacientes con TIH sin trombosis tratados con argatroban presentaron menor incidencia del evento combinado de muerte, amputación y nueva trombosis a 37 días (el 25,6 y el 28%, contra el 38,8% de los controles; p

< 0,04); en los pacientes con TIH y trombosis la incidencia del evento combinado fue del 43,8 y el 41,5%, frente al 56,5% de los controles. Las tasas de sangrado fueron similares en el grupo de pacientes tratados con argatroban y en los controles (el 6,9 y el 5,7%, contra el 7%).

No se ha descrito el desarrollo de anticuerpos al argatroban incluso en pacientes sometidos a tratamientos repetidos con argatroban y tampoco se han descrito reacciones anafilácticas, por lo que su uso puede ser repetido⁶⁸.

Bivalirudina

Es un inhibidor selectivo directo de la trombina, análogo a la hirudina. La bivalirudina inhibe de forma reversible la trombina neutralizando los efectos de ésta, también de la trombina atrapada en los coágulos ya formados. Interfiere con la formación de fibrina, la agregación plaquetaria, la activación del factor XII y otras actividades relacionadas con la coagulación de la sangre. Al unirse reversiblemente a la trombina, los efectos anticoagulantes de la bivalirudina desaparecen poco después de la interrupción del tratamiento. La bivalirudina tiene una eliminación mixta renal y enzimática. Aunque en pacientes en programas de hemodiálisis su eliminación disminuye un 80%, ha sido empleado, a dosis bajas, eficazmente en pacientes con insuficiencia hepática y renal combinada^{10,69}.

La bivalirudina ha sido aceptada para su uso en pacientes con sospecha de TIH remitidos a angioplastia, y sus efectos anticoagulantes se monitorizan con el tiempo de coagulación activado (ACT); sin embargo, hay escasa experiencia sobre su uso en TIH fuera del contexto del intervencionismo percutáneo, pero los datos iniciales son esperanzadores^{54,70-72}.

Un 51% de los pacientes tratados con bivalirudina que previamente habían sido tratados con lepirudina desarrollaron anticuerpos antihirudina, lo que indica una reacción cruzada entre ambos inhibidores de la trombina⁷³.

La complicación más importante del tratamiento anticoagulante alternativo con inhibidores directos de la trombina es el sangrado. Los inhibidores directos de la trombina no tienen un antídoto específico. En caso de anticoagulación excesiva, con o sin sangrado asociado, se debe suspender el tratamiento con estos fármacos. Sus efectos anticoagulantes desaparecen habitualmente en horas, de acuerdo con su vida media y con su vía de eliminación. Específicamente la vida media del argatroban (39-51 min) está aumentada en casos de insuficiencia hepática⁶⁷ y las vidas medias de la lepirudina (1,7 h) y la bivalirudina (36 min) aumentan en la insuficiencia renal^{37,63}. En algunos casos se ha descrito una disminución de concentraciones de lepirudina y bivalirudina con hemodiálisis o hemofiltración; sin embargo, las características de esta eliminación son variables según los filtros usados⁷⁴, y la eliminación de argatroban con filtración es insignificante⁶⁷. No hay gran experiencia en el uso de factor VIIa recombinante con antídoto no específico en pacientes con TIH y sangrado grave, aunque se ha señalado su utilidad^{75,76}.

Heparinoides

Danaparoide

Es una mezcla sintética de heparansulfato, dermatansulfato y condroitinsulfato que actúa de forma análoga a la heparina inhibiendo el factor Xa. La monitorización de la anticoagulación con danaparoide se realiza con la concentración plasmática de antifactor Xa, ya que no modifica los valores de TTPA o ACT. La eliminación del danaparoide se realiza por vía renal³⁶.

Se realizó un ensayo clínico en el que se aleatorizó a los pacientes a danaparoide+warfarina o un agente antitrombótico (dextransulfato)+warfarina en pacientes con TIH, la resolución del trombo fue mejor en los pacientes tratados con danaparoide³⁶. No existen comparaciones directas con los inhibidores directos de la trombina, pero en un estudio retrospectivo en el que se comparó danaparoide a dosis profilácticas y lepirudina a dosis terapéuticas, no se encontraron diferencias en la eficacia, aunque el danaparoide se asociaba con un menor riesgo de sangrado⁴¹.

Recientemente se han publicado los datos de 1.418 pacientes tratados con danaparoide por diferentes indicaciones y a distintas dosis; muestran una incidencia de nueva trombosis del 9,7% y una tasa de hemorragia del 8,1%³⁶. La tasa de reacción cruzada con heparina se sitúa en el 3,2%³⁶.

Fondaparinux

Fondaparinux es un inhibidor sintético y selectivo del factor Xa con mayor especificidad que las heparinas no fraccionadas o las heparinas de bajo peso molecular. La actividad antitrombótica de fondaparinux es consecuencia de la inhibición selectiva del factor Xa mediada por la antitrombina III. Fondaparinux no inactiva la trombina y no tiene efectos en las plaquetas. Tiene una vida media de 15 h, por lo que permite la administración única diaria. Su efecto es reversible con el tratamiento con factor VIIa. A las dosis recomendadas el fondaparinux no modifica los valores de TTPA, ACT o TP. La eliminación es renal y no debe administrarse a pacientes con aclaramiento de creatinina 20 ml/min²³.

La experiencia con fondaparinux en el tratamiento del TIH es escasa, pero los resultados publicados no refieren sangrados ni eventos tromboembólicos⁷⁷⁻⁷⁹. No se han descrito casos de TIH en pacientes tratados con fondaparinux, aunque sí se ha detectado anticuerpos anticomplejo PF4-heparina⁸⁰. Fondaparinux no produce reacciones cruzadas con sueros de pacientes con trombocitopenia inducida por heparina.

OTRAS CONSIDERACIONES DEL TRATAMIENTO

– La transfusión de plaquetas no debe ser usada como profilaxis de la TIH. La TIH es un fenómeno autoinmunitario y el aumento del número de antígenos puede aumentar el estado de hipercoagulabilidad y causar fenómenos trombóticos¹⁶.

– Los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa no tienen un efecto anticoagulante directo y no inhiben la activación plaquetaria por los anticuerpos TIH; por lo tanto, no son un grupo de fármacos eficaces usados aisladamente para el tratamiento de la TIH. Sin embargo, la combinación de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa junto con anticoagulantes alternativos se ha usado eficazmente en el contexto de la angioplastia coronaria y ha conseguido una reducción indirecta de la formación de trombina y una inhibición de la agregación plaquetaria^{81,82}, lo que indica que se podría emplearlos como tratamiento complementario en casos seleccionados.

– Anticoagulación crónica: se recomienda anticoagulación oral durante al menos 3-6 meses en los pacientes que han presentado TIH y trombosis^{10,13,16}. En estos casos o en pacientes que precisan anticoagula-

ción crónica por cualquier otra causa, se presenta la duda de cuándo reintroducir el tratamiento con acenocumarol o warfarina. Se recomienda suspender el tratamiento con warfarina o acenocumarol cuando se sospecha TIH y revertir sus efectos con vitamina K. Se debe tratar al paciente con alguno de los anticoagulantes alternativos antes comentados y reiniciar el tratamiento con warfarina o acenocumarol una vez que el recuento plaquetario se encuentre en cifras normales ($\geq 100 \times 10^9/l$ o preferiblemente $150 \times 10^9/l$)¹⁶. El acenocumarol o la warfarina deben reintroducirse sin dosis de carga y deben superponerse al tratamiento con anticoagulantes alternativos al menos 5 días^{10,13,16}. En el caso de pacientes tratados con un inhibidor directo de la trombina (bivalirudina, argatroban o lepirudina), la monitorización debe ser estrecha, ya que estos fármacos pueden prolongar el TP⁸³. Durante el tratamiento con inhibidores directos de la trombina la relación entre TP y riesgo de sangrado no es la habitual, y en muchas ocasiones los pacientes tratados con inhibidor directo de la trombina y warfarina presentan TP bajos sin sufrir ningún tipo de sangrado¹⁰.

– Manejo del paciente con historia de TIH. No siempre los pacientes con historia de TIH presentan una nueva TIH por reexposición a heparina⁵¹; sin embargo, el riesgo es mayor. Por lo tanto, y dadas las complicaciones potencialmente graves de la TIH, se recomienda el uso de anticoagulantes alternativos en este tipo de pacientes siempre que sea posible^{16,51,84}.

CONCLUSIONES

La TIH es una complicación grave de un tratamiento tan habitual como la heparina. La TIH es una entidad infradiagnosticada y se debe sospechar ante cualquier paciente tratado con heparina que presente trombocitopenia y/o un fenómeno trombótico. Antes de establecer el diagnóstico de TIH se debe descartar otras causas habituales de trombocitopenia. Cuando haya sospecha clínica de TIH, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con heparinas y valorar el tratamiento con anticoagulantes alternativos (inhibidores directos de la trombina o heparinoides).

BIBLIOGRAFÍA

- Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med*. 1995;332:1330-5.
- Warkentin TE, Roberts RS, Hirsh J, Kelton JG. An improved definition of immune heparin-induced thrombocytopenia in postoperative orthopedic patients. *Arch Intern Med*. 2003;163:2518-24.
- Hong AP, Cook DJ, Sigouin CS, Warkentin TE. Central venous catheters and upper-extremity deep-vein thrombosis complicating immune heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2003;101:3049-51.
- Girolami B, Prandoni P, Stefani PM, Tanduo C, Sabbion P, Eichler P, et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study. *Blood*. 2003;101:2955-9.
- Warkentin TE. Management of heparin-induced thrombocytopenia: a critical comparison of lepirudin and argatroban. *Thromb Res*. 2003;110:73-82.
- Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med*. 1996;101:502-7.
- Wallis DE, Lewis BE, Walenga JM. Failure of current strategies in the prevention of thrombosis in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a clinician's perspective. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25 Suppl 1:3-7.
- Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a ten-year retrospective. *Annu Rev Med*. 1999;50:129-47.
- Strauss R, Wehler M, Mehler K, Kreutzer D, Koebnick C, Hahn EG. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Crit Care Med*. 2002;30:1765-71.
- Jang IK, Hursting MJ. When heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation*. 2005;111:2671-83.
- Chong BH, Fawaz I, Chesterman CN, Berndt MC. Heparin-induced thrombocytopenia: mechanism of interaction of the heparin-dependent antibody with platelets. *Br J Haematol*. 1989;73:235-40.
- Warkentin TE, Hayward CP, Boshkov LK, Santos AV, Sheppard JA, Bode AP, et al. Sera from patients with heparin-induced thrombocytopenia generate platelet-derived microparticles with procoagulant activity: an explanation for the thrombotic complications of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 1994;84:3691-9.
- Arepally GM, Mayer IM. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia stimulate monocytic cells to express tissue factor and secrete interleukin-8. *Blood*. 2001;98:1252-4.
- Cines DB, Tomaski A, Tannenbaum S. Immune endothelial-cell injury in heparin-associated thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 1987;316:581-9.
- Napolitano LM, Warkentin TE, Almahameed A, Nasraway SA. Heparin-induced thrombocytopenia in the critical care setting: diagnosis and management. *Crit Care Med*. 2006;34:2898-911.
- Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:S311-37.
- Everett BM, Yeh R, Foo SY, Criss D, Van Cott EM, Laposata M, et al. Prevalence of heparin/platelet factor 4 antibodies before and after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:592-7.
- Foo SY, Everett BM, Yeh RW, Criss D, Laposata M, Van Cott EM, et al. Prevalence of heparin-induced thrombocytopenia in patients undergoing cardiac catheterization. *Am Heart J*. 2006;152:290 e291-7.
- Yeh RW, Everett BM, Foo SY, Dorer DJ, Laposata M, Van Cott EM, et al. Predictors for the development of elevated anti-heparin/platelet factor 4 antibody titers in patients undergoing cardiac catheterization. *Am J Cardiol*. 2006;98:419-21.
- Amiral J, Bridey F, Dreyfus M, Vissoc AM, Fressinaud E, Wolf M, et al. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 1992;68:95-6.
- Warkentin TE, Sheppard JA, Moore JC, Moore KM, Sigouin CS, Kelton JG. Laboratory testing for the antibodies that cause heparin-induced thrombocytopenia: how much class do we need? *J Lab Clin Med*. 2005;146:341-6.
- Warkentin TE, Sheppard JA, Horsewood P, Simpson PJ, Moore JC, Kelton JG. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2000;96:1703-8.
- Lindhoff-Last E, Nakov R, Misselwitz F, Breddin HK, Bauersachs R. Incidence and clinical relevance of heparin-induced anti-

- bodies in patients with deep vein thrombosis treated with unfractionated or low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol*. 2002;118:1137-42.
24. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood*. 2005;106:3049-54.
 25. Warkentin TE, Aird WC, Rand JH. Platelet-endothelial interactions: sepsis, HIT, and antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003:497-519.
 26. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost*. 2006;4:759-65.
 27. Heeger PS, Backstrom JT. Heparin flushes and thrombocytopenia. *Ann Intern Med*. 1986;105:143.
 28. Laster J, Silver D. Heparin-coated catheters and heparin-induced thrombocytopenia. *J Vasc Surg*. 1988;7:667-72.
 29. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood*. 2005;106:2710-5.
 30. Hourigan LA, Walters DL, Keck SA, Dec GW. Heparin-induced thrombocytopenia: a common complication in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21:1283-9.
 31. Klenner AF, Lubenow N, Raschke R, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in children: 12 new cases and review of the literature. *Thromb Haemost*. 2004;91:719-24.
 32. Fausett MB, Vogtlander M, Lee RM, Esplin MS, Branch DW, Rodgers GM, et al. Heparin-induced thrombocytopenia is rare in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185:148-52.
 33. O'Shea SI, Sands JJ, Nudo SA, Ortel TL. Frequency of anti-heparin-platelet factor 4 antibodies in hemodialysis patients and correlation with recurrent vascular access thrombosis. *Am J Hematol*. 2002;69:72-3.
 34. Lewis BE, Wallis DE, Leya F, Hursting MJ, Kelton JG. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med*. 2003;163:1849-56.
 35. Hirsh J, Heddle N, Kelton JG. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a critical review. *Arch Intern Med*. 2004;164:361-9.
 36. Chong BH, Gallus AS, Cade JF, Magnani H, Manoharan A, Oldmeadow M, et al. Prospective randomised open-label comparison of danaparoid with dextran 70 in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: a clinical outcome study. *Thromb Haemost*. 2001;86:1170-5.
 37. Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, Matthai WH, Fareed J, Walenga JM, et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation*. 2001;103:1838-43.
 38. Lubenow N, Eichler P, Lietz T, Greinacher A. Lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia — results of the third prospective study (HAT-3) and a combined analysis of HAT-1, HAT-2, and HAT-3. *J Thromb Haemost*. 2005;3:2428-36.
 39. Kelton JG. The pathophysiology of heparin-induced thrombocytopenia: biological basis for treatment. *Chest*. 2005;127:S9-20.
 40. Fabris F, Luzzatto G, Soini B, Ramon R, Scandellari R, Randi ML, et al. Risk factors for thrombosis in patients with immune mediated heparin-induced thrombocytopenia. *J Intern Med*. 2002;252:149-54.
 41. Greinacher A, Farner B, Kroll H, Kohlmann T, Warkentin TE, Eichler P. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost*. 2005;94:132-5.
 42. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:2121-31.
 43. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a clinicopathologic syndrome. *Thromb Haemost*. 1999;82:439-47.
 44. Spiess BD. Update on heparin-induced thrombocytopenia and cardiovascular interventions. *Semin Hematol*. 2005;42:S22-7.
 45. Burke AP, Mezzetti T, Farb A, Zech ER, Virmani R. Multiple coronary artery graft occlusion in a fatal case of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest*. 1998;114:1492-5.
 46. Morgan JA, Kherani AR, Vigilance DW, Cheema FH, Colletti NJ, Sahar DI, et al. Off-pump right atrial thrombectomy for heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:615-7.
 47. Greinacher A, Volpel H, Janssens U, Hach-Wunderle V, Kemkes-Matthes B, Eichler P, et al. Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study. *Circulation*. 1999;99:73-80.
 48. Greinacher A, Janssens U, Berg G, Bock M, Kwasny H, Kemkes-Matthes B, et al. Lepirudin (recombinant hirudin) for parenteral anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Heparin-Associated Thrombocytopenia Study (HAT) investigators. *Circulation*. 1999;100:587-93.
 49. Vazquez-Jimenez JF, Janssens U, Sellhaus B, Hermanns B, Huegel W, Hanrath P, et al. Thrombosis of a mitral valve prosthesis in a patient with heparin-induced thrombocytopenia type II. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;118:751-3.
 50. Warkentin TE. Heparin-induced skin lesions. *Br J Haematol*. 1996;92:494-7.
 51. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2001;344:1286-92.
 52. Lubenow N, Kempf R, Eichner A, Eichler P, Carlsson LE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: temporal pattern of thrombocytopenia in relation to initial use or reexposure to heparin. *Chest*. 2002;122:37-42.
 53. Warkentin TE, Kelton JG. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med*. 2001;135:502-6.
 54. Rice L, Attisha WK, Drexler A, Francis JL. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med*. 2002;136:210-5.
 55. Chong BH, Castaldi PA. Platelet proaggregating effect of heparin: possible mechanism for non-immune heparin-associated thrombocytopenia. *Aust N Z J Med*. 1986;16:715-6.
 56. Greinacher A. Antigen generation in heparin-associated thrombocytopenia: the nonimmunologic type and the immunologic type are closely linked in their pathogenesis. *Semin Thromb Hemost*. 1995;21:106-16.
 57. Said SM, Hahn J, Schleyer E, Muller M, Fiedler GM, Buerke M, et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor-induced thrombocytopenia: Diagnosis and treatment. *Clin Res Cardiol*. 2007;96:61-9.
 58. Dasgupta H, Blankenship JC, Wood GC, Frey CM, Demko SL, Menapace FJ. Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: a pooled analysis. *Am Heart J*. 2000;140:206-11.
 59. Warkentin TE. Platelet count monitoring and laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126:1415-23.
 60. Pouplard C, Amiral J, Borg JY, Laporte-Simitsidis S, Delahousse B, Gruel Y. Decision analysis for use of platelet aggregation test, carbon 14-serotonin release assay, and heparin-platelet factor 4 enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol*. 1999;111:700-6.
 61. Warkentin TE, Elavathil LJ, Hayward CP, Johnston MA, Russett JI, Kelton JG. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med*. 1997;127:804-12.
 62. Srinivasan AF, Rice L, Bartholomew JR, Rangaswamy C, La Perna L, Thompson JE, et al. Warfarin-induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med*. 2004;164:66-70.
 63. Vanholder R, Camez A, Veys N, Van Loo A, Dhondt AM, Ringoir S. Pharmacokinetics of recombinant hirudin in hemodialyzed end-stage renal failure patients. *Thromb Haemost*. 1997;77:650-5.
 64. Tardy B, Lecompte T, Boelhen F, Tardy-Poncet B, Elalamy I, Morange P, et al. Predictive factors for thrombosis and major bleeding in an observational study in 181 patients with heparin-induced

- ced thrombocytopenia treated with lepirudin. *Blood*. 2006;108:1492-6.
65. Clarke RJ, Mayo G, FitzGerald GA, Fitzgerald DJ. Combined administration of aspirin and a specific thrombin inhibitor in man. *Circulation*. 1991;83:1510-8.
 66. Yeh RW, Jang IK. Argatroban: update. *Am Heart J*. 2006;151:1131-8.
 67. Murray PT, Reddy BV, Grossman EJ, Hammes MS, Trevino S, Ferrell J, et al. A prospective comparison of three argatroban treatment regimens during hemodialysis in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2004;66:2446-53.
 68. Walenga JM, Ahmad S, Hoppensteadt D, Iqbal O, Hursting MJ, Lewis BE. Argatroban therapy does not generate antibodies that alter its anticoagulant activity in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res*. 2002;105:401-5.
 69. Kiser TH, Fish DN. Evaluation of bivalirudin treatment for heparin-induced thrombocytopenia in critically ill patients with hepatic and/or renal dysfunction. *Pharmacotherapy*. 2006;26:452-60.
 70. Berilgen JE NP, Baker KR, Rice L. Bivalirudin treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2003;102:537a.
 71. Koster A, Dyke CM, Aldea G, Smedira NG, McCarthy HL 2nd, Aronson S, et al. Bivalirudin during cardiopulmonary bypass in patients with previous or acute heparin-induced thrombocytopenia and heparin antibodies: results of the CHOOSE-ON trial. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:572-7.
 72. Klein M, Tomer A, Swartz A, Koyffman L, Weksler N. Bivalirudin for anticoagulation in mechanical aortic valve replacement and heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2006;17:331-3.
 73. Eichler P, Lubenow N, Strobel U, Greinacher A. Antibodies against lepirudin are polyspecific and recognize epitopes on bivalirudin. *Blood*. 2004;103:613-6.
 74. Fischer KG. Hirudin in renal insufficiency. *Semin Thromb Hemost*. 2002;28:467-82.
 75. Alsoufi B, Boshkov LK, Kirby A, Ibsen L, Dower N, Shen I, et al. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in pediatric cardiac surgery: an emerging cause of morbidity and mortality. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2004;7:155-71.
 76. Stratmann G, DeSilva AM, Tseng EE, Hambleton J, Balea M, Romo AJ, et al. Reversal of direct thrombin inhibition after cardiopulmonary bypass in a patient with heparin-induced thrombocytopenia. *Anesth Analg*. 2004;98:1635-9.
 77. Wester JP, Leyte A, Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Van der Spoel JJ, Haak EA, et al. Low-dose fondaparinux in suspected heparin-induced thrombocytopenia in the critically ill. *Neth J Med*. 2007;65:101-8.
 78. Harenberg J, Jorg I, Fenyvesi T. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia with fondaparinux. *Haematologica*. 2004;89:1017-8.
 79. Fulco PP. Treatment dosage recommendation for fondaparinux in a patient with heparin induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;22:69.
 80. Warkentin TE, Cook RJ, Marder VJ, Sheppard JA, Moore JC, Eriksson BI, et al. Anti-platelet factor 4/heparin antibodies in orthopedic surgery patients receiving antithrombotic prophylaxis with fondaparinux or enoxaparin. *Blood*. 2005;106:3791-6.
 81. Jang IK, Lewis BE, Matthai WH Jr, Kleiman NS. Argatroban anticoagulation in conjunction with glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, nonrandomized pilot study. *J Thromb Thrombolysis*. 2004;18:31-7.
 82. Pinto DS, Sperling RT, Tu TM, Cohen DJ, Carrozza JP Jr. Combination platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor and lepirudin administration during percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;58:65-8.
 83. Gosselin RC, Dager WE, King JH, Janatpour K, Mahackian K, Larkin EC, et al. Effect of direct thrombin inhibitors, bivalirudin, lepirudin, and argatroban, on prothrombin time and INR values. *Am J Clin Pathol*. 2004;121:593-9.
 84. Maloney JP. Lessening the punch of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest*. 2002;122:5-6.