

# Trombocitopenia inducida por heparina

Raúl Carrillo-Esper,\* Verónica Zárate-Vega,\* Thania Medrano-del-Ángel,\* Gabriela Andrade-Montes de Oca\*

## RESUMEN

La trombocitopenia inducida por la heparina (TIH) es un estado protrombótico mediado, inmunológicamente asociada a fenómenos tromboembólicos en la circulación arterial y venosa. La predisposición a la trombosis distingue a la TIH de otros tipos de trombocitopenia, como las inducidas por fármacos. El diagnóstico de TIH en pacientes hospitalizados con frecuencia es un reto debido al uso recurrente de heparina, presencia de trombocitopenia secundaria a otras causas y el desarrollo de anticuerpos heparina/PF4 asintomáticos en pacientes tratados con heparina. La determinación de anticuerpos heparina/PF4, anticuerpo polianion-PF4 y el examen de activación plaquetaria inducida por heparina son usados para el diagnóstico de la TIH. Para pacientes con alta sospecha o TIH confirmada, la heparina debe interrumpirse e iniciarse la anticoagulación con una alternativa, como la lepirudina o Danaparoides, en caso de no existir contraindicación. La warfarina no debe usarse hasta la recuperación de la cuenta plaquetaria. Cuando se decide por una anticoagulación combinada con warfarina debe de continuarse hasta que el cociente normalizado internacional (INR) se encuentre en rango terapéutico por dos días consecutivos. Las plaquetas no deben administrarse para profilaxis o tratamiento. La TIH es una enfermedad con elevada morbilidad, pero tratable y prevenible, por lo que se requiere de un elevado índice de sospecha, además de monitoreo y seguimiento estrecho de los enfermos tratados con heparina.

**Palabras clave.** Desórdenes plaquetarios. Cociente Internacional Normalizado. Plaqueta.

## ABSTRACT

Heparin induce thrombocytopenia (HIT) is an immune-mediated transient prothrombotic state with very severe implications determined by thromboembolic phenomena in both the venous and arterial circulation. The propensity for thrombosis distinguishes HIT from other common drug-induced thrombocytopenias. Diagnosing HIT in hospitalized patients is often challenging because of the frequency of heparin use, occurrence of thrombocytopenia from other causes, and development of asymptomatic PF4/heparin antibodies in patients treated with heparin. The heparin-platelet factor 4-antibody assay, polyanion-platelet factor 4-antibody assay and heparin-induced platelet activation test are used for laboratory diagnosis of the immune form of heparin-induced thrombocytopenia. For patients with strongly suspected or confirmed HIT, heparin should be stopped and full-dose anticoagulation with an alternative, such as lepirudin or danaparoid, commenced (in the absence of a significant contraindication). Warfarin should not be used until the platelet count has recovered. When introduced in combination with warfarin, an alternative anticoagulant must be continued until the International Normalized Ratio (INR) is therapeutic for two consecutive days. Platelets should not be given for prophylaxis or treatment. HIT is a potentially fatal but treatable and largely preventable disease. An increased awareness of the signs and symptoms of the disorder is necessary to prevent its potentially devastating complications.

**Key words.** Blood platelet disorders. International Normalized Ratio. Platelet.

## INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es un síndrome clínico-inmunopatológico.<sup>1</sup> Es un evento adverso relacionado con la administración de heparina por vía intravenosa o subcutánea. La TIH es secundaria a anticuerpos IgG contra el complejo heparina-factor plaquetario 4 (FP-4), y se caracteriza por trombocitopenia e incremento en el riesgo de trombosis arterial y venosa.

El objetivo de este trabajo es actualizar a la comunidad médica sobre la entidad respecto a su elevada

prevalencia y la baja sospecha clínica y diagnóstico en México.

## INCIDENCIA

En Estados Unidos de Norteamérica se presentan anualmente 600,000 nuevos casos de TIH; de éstos, 300,000 desarrollan complicaciones trombóticas y 90,000 fallecen.<sup>2</sup> Aproximadamente 0.5-5% de los pacientes tratados con heparina desarrollarán TIH.<sup>3</sup> Su prevalencia es más alta en pacientes qui-

\* Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur.

Correspondencia:

Dr. Raúl Carrillo Esper

Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra, Núm. 150, Col. Toriello Guerra, Del. Tlalpan, México, D.F., C.P. 14050. Tel.: 5424-7200. Correo electrónico: rcarrillo@medicasur.org.mx

**Tabla 1.** Frecuencia de trombocitopenia inducida por heparina.

Población de pacientes	Frecuencia
• Cirugía cardíaca	
Adultos (HNF postoperatoria)	1-2.4%
Pediátricos	1-3%
• Cirugía ortopédica	
HNF postoperatoria	4.80%
HBPM postoperatoria	0.60%
• Médico	
Enfermedad cardíaca cerebrovascular	0.3-2.5%
Cuidados críticos	0.40%
Tratamiento con HNF	0.80%
Nuevo tratamiento con hemodiálisis	3.20%
• Obstetricia	Raro
• Alto riesgo	
Trasplante cardíaco	11%
Neurocirugía	15%
Indígenas	8%
• Población general	
Intrahospitalaria	1-1.2%
HNF (meta análisis)	2.60%
HBPM (meta análisis)	0.20%

rúrgicos que en pacientes tratados médicamente<sup>4</sup> (Tabla 1).

Pocos estudios han evaluado la frecuencia de TIH en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI). Dos reportes indicaron que es poco frecuente en la UTI; uno de ellos es un estudio de 267 pacientes posquirúrgicos con sospecha clínica de TIH, donde sólo 32 tuvieron un perfil serológico que indicó probable TIH. El segundo estudio, prospectivo, sobre factores de riesgo para trombosis venosa profunda (TVP) incluyó 261 pacientes, de los cuales 85% recibió heparina no fraccionada (HNF) y 4% recibió heparina de bajo peso molecular (HBPM). A 31 pacientes con sospecha de TIH se les realizaron pruebas, ninguno tuvo evidencia serológica de TIH.<sup>5</sup> Se calcula que en 1/100 pacientes que reciben heparina no fraccionada durante al menos cinco días se desarrolla TIH asociada a trombosis.<sup>6</sup>

Stein<sup>7</sup> realizó un estudio retrospectivo (1979-2005) con una muestra de 10,554,000 pacientes de la base de datos del *National Hospital Discharge Survey*. Reportó que la incidencia de TIH es aproximadamente de 0.5%. Es poco frecuente en pacientes menores de 40 años, se relaciona más con la duración que con la dosis administrada de heparina y con el empleo de HNF en relación con la HBPM.

De los pacientes heparinizados 8% desarrolla anticuerpos, de los cuales 1-5% desarrollará trombocitopenia y una tercera parte presentará trombosis arterial o venosa. Los anticuerpos persisten por un largo periodo (hasta de tres años), esto asociado a trombosis.<sup>8</sup> La incidencia de TIH es particularmente alta en pacientes que reciben un trasplante cardíaco (11%) y los anticuerpos de TIH son más frecuentes en pacientes que reciben HNF (aproximadamente 20%) que en aquéllos tratados con HBPM (8%); sin embargo, los anticuerpos que se forman por la exposición a HNF presentan reacción cruzada con HBPM.<sup>9</sup>

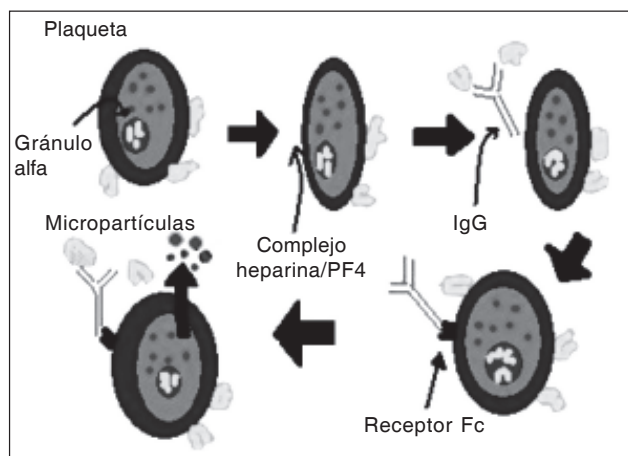
Los factores de riesgo asociados a la TIH son:

- Tipo de heparina usada (HNF de origen bovino  $\geq$  origen porcino  $\geq$  HBPM).
- Tiempo de exposición a la heparina (4-14 días).
- Antecedentes de exposición reciente a heparina (100 días previos).
- Tipo de escenario médico (posquirúrgico  $\geq$  no quirúrgico  $\geq$  embarazo).
- Género del paciente (1.5-2 veces mayor riesgo en mujeres).<sup>10</sup>

## FISIOPATOLOGÍA

La heparina es un glucosaminoglucano con peso molecular de 3,000-30,000 Daltons. Su mecanismo de acción es a través de la unión y activación de la antitrombina. Sólo 30% de las cadenas de HNF contienen la secuencia necesaria para activar la antitrombina. Las cadenas restantes permanecen inactivas, pero se unen inespecíficamente a otras proteínas plasmáticas, células endoteliales y FP-4.<sup>11</sup> Tiene una alta afinidad por FP-4, una proteína tetramérica 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 FP-4 se unen forman un complejo heparina-FP-4 que sufre un cambio conformacional y expone nuevos epítopes crípticos que actúan como inmunógenos.

La TIH se produce por la unión de anticuerpos (habitualmente IgG) al complejo heparina-PF4. Estos anticuerpos anticomplejo heparina-FP4 activan las plaquetas, vía receptor Fc $\gamma$ IIa, y causan la liberación de micropartículas protrombóticas, consumo de plaquetas y trombocitopenia. La activación plaquetaria implica la liberación de proteínas FP-4 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 trombóticos. El complejo antígeno-anticuerpo también interactúa con los monocitos y causa



**Figura 1.** Patogénesis de la trombocitopenia inducida por heparina. La heparina y el PF-4 se unen, exponiendo nuevos epítopes en PF-4, los cuales conducen a la formación de anticuerpos. La heparina-PF-4 y la IgG forman complejos inmunes. Los anticuerpos en el complejo inmune unen los receptores Fc en la plaqueta, causando la activación plaquetaria. La activación plaquetaria libera micropartículas protrombóticas.

la producción de factor tisular y daño endotelial; ambos procesos favorecen la trombosis<sup>12</sup> (Figura 1).

### Clasificación

La TIH se divide en dos tipos

- **Tipo I.** Evolución benigna, no inmune. Se presenta en 25% de los pacientes uno a cuatro días después de iniciar la terapia con heparina, en particular en el escenario postoperatorio (se asocia con conteos plaquetarios de 100,000-130,000). Es transitoria, asintomática y secundaria a aglutinamiento plaquetario. Esta forma se autolimita y generalmente se resuelve sin tratamiento.
- **Tipo II.** Es un síndrome mediado inmunológicamente. Se caracteriza por una disminución en el conteo

plaquetario de 30-50% respecto a los valores basales. Se clasifica en:

- **Clásica:** Se presenta en cinco a 14 días después de iniciar el tratamiento con heparina (70%).
- **Inicio rápido:** Ocurre a las 24 h de iniciar el tratamiento con heparina (25-30%) y resulta de la exposición a tratamientos previos con dicho fármaco.
- **Inicio tardío:** Se presenta en días o semanas después de discontinuado el tratamiento con heparina ( $\leq 5\%$ ). Es una grave enfermedad protrombótica<sup>13</sup> (Tabla 2).

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con TIH usualmente experimentan un descenso brusco de la cuenta plaquetaria de hasta 50%, frecuentemente  $< 150 \times 10^9/L$ , entre los días 5-14 después de iniciar la heparina.<sup>14</sup> El paciente característico con TIH es una mujer que recibe tratamiento trombo profiláctico posquirúrgico con HNF por más de una semana;<sup>15</sup> sin embargo, todavía no se determinan las razones por las cuales 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 trombina.<sup>16</sup>

La trombosis venosa es la complicación más común de la TIH. Sin embargo, las complicaciones tromboembólicas (oclusión de injertos venosos, trombosis venosa en pacientes con catéteres centrales, formación de trombos auriculares o ventriculares, trombosis protésica, infarto de miocardio y embolias pulmonares) pueden aparecer en el territorio arterial, el venoso o ambos. Alrededor de 75% de los casos de trombocitopenia inducida por la heparina se acompañan de trombosis sintomática, incluyendo trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores (50% de los casos) y de las extremidades

**Tabla 2.** Tipos de trombocitopenia inducida por heparina.

Variablen	HIT inmune (antes tipo II)	HIT no inmune (antes tipo I)
Frecuencia	2-3%	10-30%
Disminución en conteo plaquetario	Moderado o grave (60,000-20,000/ $\mu L$ )	Leve (100,000/microL)
Tiempo de inicio de terapia con heparina	$\geq 5$ días	$\leq 5$ días
Anticuerpos HIT	Presente	Ausentes
Riesgo de trombosis	Alto (30-80%)	Bajo
Riesgo de hemorragia	Poco frecuente	Ninguno
Manejo	Interrupción de terapia con heparina; administración de anticoagulantes alternativos	Observación

superiores (10%), embolia pulmonar aguda (25%), trombosis arterial que afecta a una extremidad (5-10%), ictus trombótico (3-5%), infarto agudo del miocardio (3-5%) y trombosis de la vena suprarrenal con necrosis hemorrágica suprarrenal (3%).<sup>17-19</sup>

La trombosis arterial asociada a TIH tiene una elevada morbimortalidad; 9-11% requiere de la amputación de una extremidad con una mortalidad que llega a 8-20% a pesar del tratamiento. Las manifestaciones trombóticas se correlacionan con marcadores bioquímicos de activación plaquetaria y con el aumento de producción de trombina. El riesgo de trombosis es mayor en pacientes con más cantidad de anticuerpos y complejo heparina-PF4 y en aquéllos con una trombocitopenia > 70% de la cuenta normal.<sup>20</sup>

Un 25% de los pacientes con anticuerpos circulantes presenta reacciones sistémicas agudas como taquicardia, fiebre, escalofríos, hipertensión, disnea o dolor torácico tras una nueva administración intravenosa de heparina.<sup>21</sup> Por otro lado, casi 10% de los pacientes que ingresan al Departamento de Urgencias con síntomas de trombosis y una historia reciente de exposición a heparina tienen circulación de anticuerpos PF4-heparina.<sup>22</sup>

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de TIH se basa en criterios clínicos (el dato clínico fundamental es la aparición de fenómenos trombóticos) y datos de laboratorio. La trombocitopenia o una disminución sustancial en el conteo plaquetario es la manifestación de TIH. En aquellos pacientes que recibieron heparina en los últimos 100 días se debe realizar un conteo antes de iniciar la terapia con heparina y 24 h después.<sup>23</sup>

La prueba de los anticuerpos mide la liberación de serotonina marcada con C<sup>14</sup> a partir de plaquetas que se

añaden a una muestra del suero del paciente. Un resultado positivo del análisis para anticuerpos no asegura el diagnóstico de TIH, porque esta prueba también detecta anticuerpos IgG no patógenos frente al complejo heparina-FP4. Por este motivo, para realizar el diagnóstico de TIH, la prueba para anticuerpos debe combinarse con un escenario clínico sugerente<sup>24</sup> (Tabla 3).

El Colegio Americano de Patólogos recomienda la determinación de anticuerpos heparina-PF4 en pacientes en quienes se sospecha la TIH basados en las características temporales de la trombocitopenia o en la ocurrencia de nuevos eventos de trombosis durante o después del tratamiento con heparina<sup>25</sup> (Figura 2).

El diagnóstico diferencial se debe realizar con la trombocitopenia inducida por los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, éstos causan trombocitopenia (aparece minutos-horas después, tras la administración) a causa de destrucción de plaquetas por anticuerpos preformados (trombocitopenia moderada de 4.2%, trombocitopenia grave 1%). Cuando la trombocitopenia se ha inducido por los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa no se debe instaurar tratamiento anticoagulante alternativo debido a que favorece el sangrado. Otras entidades asociadas a trombocitopenia y con las que se debe hacer diagnóstico diferencial son: sepsis, coagulación intravascular diseminada, tromboembolia pulmonar o trastornos primarios de la médula ósea.<sup>26</sup>

## TRATAMIENTO

La TIH es una condición protrombótica asociada con un incremento en la generación de trombina (evidenciado por la presencia de niveles elevados de complejos trombina-antitrombina) y que puede ser considerada como un síndrome adquirido de hipercoagulabilidad.<sup>27</sup> Se debe

**Tabla 3.** Sistema de puntuación para el diagnóstico de TIH.

	Dos puntos	Un punto	Cero puntos
Trombocitopenia	Descenso relativo > 50% o cuenta de 20-100 x 10/L	Descenso relativo 30-50% o cuenta de 10-19 x 10/L	Descenso relativo < 30% o cuenta < 10 x 10/L
Tiempo de exposición heparina-trombocitopenia	5-10 días o < 1 día, si exposición a heparina 30 días previos	> 10 días y < 1 día, si exposición a heparina 30-100 días previos	<1 día sin exposición reciente a heparinas
Trombosis	Confirmada	Dudosa	No
Otras causas de trombocitopenia	No	Dudosa	Confirmada

Los puntos obtenidos en cada categoría se suman. Probabilidad pretest de TIH: 6-8 = alta probabilidad; 4-5 = probabilidad intermedia; 0-3 = baja probabilidad.

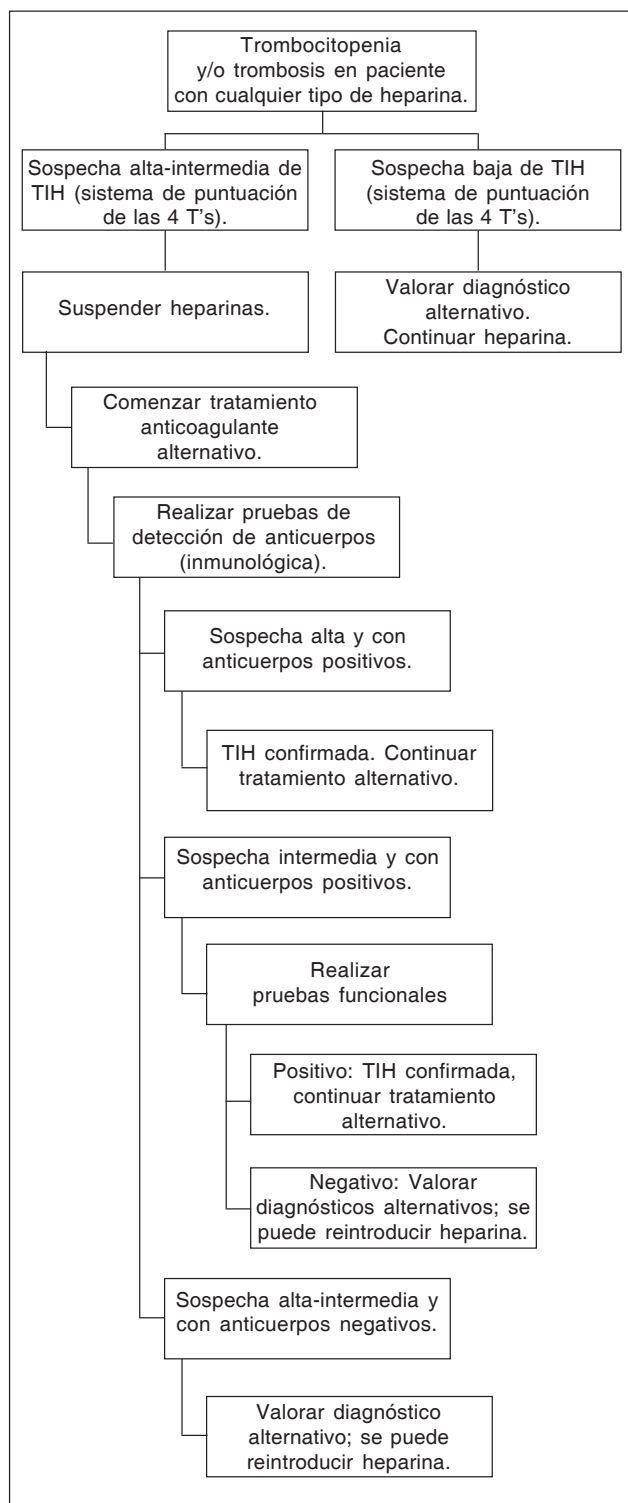


Figura 2. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de TIH.

suspender cualquier clase de tratamiento con heparina (incluye HBPM y catéteres heparinizados) y valorar el tratamiento con un anticoagulante alternativo. Al respecto, un amplio estudio prospectivo realizado por Wallis<sup>28</sup> dio información sobre la suspensión temprana de la heparina (dentro de las 48 h de la TIH, definida por una caída de la cuenta plaquetaria > 50% durante el tratamiento con heparina) que se asoció a mejoría en la evolución.

En ausencia de un tratamiento anticoagulante alternativo, el riesgo de trombosis es de 5-10%/día en los primeros días tras la interrupción del tratamiento con heparina y el riesgo total alcanza 38-76% en el primer mes.<sup>29</sup>

Existen dos clases de anticoagulantes indicados 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 disminuyen su formación, los cuales, en su indicación, deben adecuarse al estado del enfermo (Tabla 4).

#### • Inhibidores directos de la trombina:<sup>30</sup>

◦ *Lepirudina*: derivado de origen recombinante de la hirudina, obtenido de células de levadura.

- Inhibidor altamente específico de la trombina.
- Bloquea la actividad trombogénica de la trombina mediante la formación de un complejo con ella.
- 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 heparina.
- Vida media: 1.7 h.
- Dosis inicial: 0.05-0.075 mg/kg/h.

Los efectos anticoagulantes se monitorizan con el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), de la que se recomienda mantener concentraciones de 1.5 a 2.5 veces las basales; su eliminación es por vía renal. Se debe evitar en pacientes con insuficiencia renal aguda.<sup>31</sup>

◦ *Argatroban*: derivado de la arginina.<sup>32</sup>

- Se une reversiblemente al sitio activo de la trombina.
- Su acción anticoagulante se ejerce cuando inhibe las reacciones inducidas o catalizadas por la trombina: formación de fibrina, activación de los factores de coagulación V, VIII y XIII;

**Tabla 4.** Medicamentos para el manejo de anticoagulación en enfermos con trombocitopenia inducida por heparina.

Daño renal	Daño hepático	Disfunción multiorgánica	Anticoagulación con dosis profiláctica con antecedentes de TIH
Argatroban <sup>*</sup> Danaparoid <sup>†</sup> Bivalirudin <sup>‡</sup> Lepirudin	Danaparoid <sup>†</sup> Lepirudin <sup>*</sup> Bivalirudin <sup>‡</sup> Argatroban	Danaparoid <sup>†</sup> Bivalirudin <sup>*,‡,§</sup> Lepirudin/argatroban	Danaparoid (750 unidades c/8 h SC) <sup>†</sup> Fondaparinux (2.5 mg/día SC) <sup>‡</sup> Lepirudin (25 mg c/12 h SC) <sup>‡</sup> Desirudin (15 mg c/12 h SC) <sup>‡</sup>

\*Preferiblemente usar en pacientes que requieren procedimientos invasivos con riesgo de sangrado mayor. <sup>†</sup>Usar preferiblemente en pacientes estables en la UTI que no requieren cirugía. <sup>‡</sup>Fármaco o dosis no aprobada para TIH (requiere consentimiento informado del paciente). <sup>§</sup>Bivalirudin se degrada por trombina.

**Tabla 5.** Trombocitopenia inducida por heparina según el tipo de población y recomendaciones para la monitorización de acuerdo con el Colegio Americano de Tórax.

Tipo de población	Ejemplos	Frecuencia del recuento plaquetario
Exposición reciente a heparina	Pacientes tratados con heparina en los 100 días previos o de los que se desconozca si hubo exposición.	Basal y en las primeras 24 h.
Reacción sistémica aguda	Pacientes con 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 HBPM a dosis antitrombóticas.	Basal y al menos cada dos 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 HBPM tras bolo con HNF; pacientes quirúrgicos tratados con HBPM a dosis profilácticas; pacientes tratados con bolos de HNF (catéter intravascular).	Basal y cada 2-3 días desde el día cuatro al 14 tras la exposición o hasta la suspensión de la heparina.
Riesgo de TIH < 0.1%	Paciente en tratamiento con HBPM (dosis profiláctica).	No es necesario (según la clínica).

activación de la proteína C y agregación plaquetaria.

- c) Los efectos anticoagulantes deben monitorearse mediante el TTPA.
- d) Vida media: 39-51 min.
- e) Eliminación: vía hepática.

◦ **Bivalirudina:** Es un análogo de la hirudina.<sup>33</sup>

- a) Neutraliza los efectos de la trombina.
- b) Interfiere con la formación de fibrina, la agregación plaquetaria, la activación del factor XII.
- c) Los efectos anticoagulantes desaparecen después de la interrupción del tratamiento.
- d) Tiene una eliminación renal y enzimática.

e) Vida media: 36 min.

f) Sus efectos se monitorizan con el tiempo de coagulación activado (ACT).

• **Heparinoides:**

◦ **Danaparoides:** Mezcla sintética de heparansulfato, dermatansulfato y condroitinsulfato.<sup>34</sup>

- a) Actúa de forma análoga a la heparina inhibiendo el factor Xa.
- b) La monitorización se realiza con la concentración plasmática de antifactor Xa.
- c) Eliminación: vía renal.



- ° *Fondaparinux*: Es un inhibidor sintético y selectivo del factor Xa con mayor especificidad que las HNF y HBPM.<sup>35</sup>
  - a) Su actividad es resultado de la inhibición selectiva del factor Xa mediada por la antitrombina III.
  - b) Vida media: 15 h.
  - c) Efecto es reversible con factor VIIa.
  - d) Eliminación: vía renal.

## CONCLUSIONES

La TIH es una complicación grave de un tratamiento frecuente. En México no existen datos que reporten la incidencia de esta entidad y habitualmente no se considera en el diagnóstico diferencial de trombocitopenia en el enfermo hospitalizado. Se debe tomar en cuenta que el tratamiento no se basa en la transfusión de plaquetas debido a que puede aumentar el estado de hipercoagulabilidad y causar fenómenos trombóticos. En la actualidad se dispone de diferentes alternativas de tratamiento recomendadas, como las Guías del Colegio Americano de Tórax y las Recomendaciones del Comité Británico de Hematología para la estandarización de Hemostasia y Trombosis para la monitorización y manejo de la TIH, las cuales son similares, pero difieren con respecto a la monitorización de la cuenta plaquetaria en diferentes poblaciones de pacientes que recibieron heparina y HBPM (Tabla 5).<sup>36</sup>

Con base en lo anterior es importante que quien prescribe heparina considere este grave evento adverso para llegar a un diagnóstico y tratamiento temprano y evitar así las complicaciones.

## REFERENCIAS

1. Cruz GI, Sánchez LM, Sánchez P. Trombocitopenia inducida por Heparina. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 1071-82.
2. Levy JH, Hursting MJ. Heparin-induced thrombocytopenia a prothrombotic disease. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007; 21: 65-88.
3. Warkentin TE, Sheppard JI, Horsewood P. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2000; 96: 1703-8.
4. Lindhoff-Last E, Nakov R, Misselwitz F, Breddin HK, Bauersachs R. Incidence and clinical relevance of heparin-induced antibodies in patients with deep vein thrombosis treated with unfractionated or low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol* 2002; 118: 1137-42.
5. Selleng K, Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Crit Care Med* 2007; 35: 1165-76.
6. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a ten-year retrospective. *Annu Rev Med* 1999; 50: 129-47.
7. Stein PD, Hull RD, Matta F, Yaekoub AY, Liang J. Thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Ame J Med* 2009; 122: 920-30.
8. Mattioli VA, Bonetti L, Zennaro M, Ambrosio G, Mattioli G. Heparin/PF-4 antibodies formation after heparin treatment: Temporal aspects and log term follow up. *Am Heart J* 2009; 157: 589-94.
9. Massimo F. Heparin induced thrombocytopenia: an update. *Thromb J* 2005; 3: 148-57.
10. 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.
11. Dinwoodey DL, Ansell JE. Heparins, low-molecular-weights heparins, and pentasaccharides: Use in the older patient. *Cardiol Clin* 2008; 26: 145-55.
12. Arepally GM, Mayer IM. Antibodies from patients with heparin induce thrombocytopenia stimulate monocytic cells to express tissue factor and secrete interleukin-8. *Blood* 2001; 98: 1252-4.
13. Battistelli S, Genovese A, Gori T. Heparin-induced thrombocytopenia in surgical patients. *Am J Surg* 2010; 199: 43-51.
14. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention. *Chest* 2004; 126: 311S-337S.
15. Warkentin TE. Heparin-Induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007; 589-607.
16. Kelton JG. The pathophysiology of heparin-induced thrombocytopenia: biological basis for treatment. *Chest* 2005; 127: S9-S20.
17. Greinacher A, Farner B, Kroll H. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost* 2005; 94: 132-5.
18. Warkentin TE, Cook DJ. Heparin, low molecular weight heparin, and heparin-induced thrombocytopenia in the ICU. *Crit Care Clin* 2005; 21: 513-29.
19. Fabris F, Luzzatto G, Soini B, Ramon R, Scandellari R, Randi ML. Risk factors for thrombosis in patients with immune mediated heparin-induced thrombocytopenia. *J Intern Med* 2002; 252: 149-54.
20. Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, Matthai WH, Fareed J, Walenga JM. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001; 103: 1838-43.
21. Jang IK, Hursting MJ. When heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2005; 111: 2671-83.
22. Francis J, Drexler A. Frequency of heparin-platelet factor 4 antibodies in patients presenting to the emergency room with symptoms of thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003; 1 (Suppl. 1): P1-147. Abstract.
23. Shantsila E, Beng H. Heparin induced thrombocytopenia; a contemporary clinical approach diagnosis and management. *Chest* 2009; 135-40.
24. Warkentin TE. New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 2005; 127: 35-45.
25. Warkentin TE. Platelet count monitoring and laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia: recommendations of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Me* 2002; 126: 1415-23.
26. Jang IK, Hursting MJ. When heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2005; 111: 2671-83.

27. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: S311-S337.
28. Wallis DE, Workman DL, Lewis BE, et al. Failure of early heparin cessation as treatment for heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1999; 106: 629-35.
29. Lewis BE, Wallis DE, Loya F, Hursting MJ, Kelton JG. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1849-56.
30. 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.
31. 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.
32. Murray PT, Reddy BV, Grossman EJ, Hammes MS, Trevino S, Ferrell J. A prospective comparison of three argatroban treatment regimens during hemodialysis in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2004; 66: 2446-53.
33. 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.
34. Chong BH, Gallus AS, Cade JF, Magnani H, Manoharan A, Oldmeadow M, et al. Prospective randomized 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.
35. 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.
36. Keeling D, Davidson S, Watson H. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2006; 133: 259-69.