

Trombocitopenia inducida por heparina y sus alternativas de diagnóstico

Heparin-induced thrombocytopenia and its diagnostic alternatives.

Lina María Martínez-Sánchez,¹ Alejandro Hernández-Martínez,² Mabel Dahiana Roldan-Tabares,² Laura Herrera-Almanza,² Juan Diego Villegas-Alzate,² Luis Felipe Álvarez-Hernández²

Resumen

ANTECEDENTES: La trombocitopenia inducida por heparina es una reacción iatrogénica mediada por el sistema inmunitario que afecta a pacientes expuestos a este anticoagulante; en general, el riesgo de padecerla es de 0.2% en los pacientes expuestos a heparina; sin embargo, puede ser incluso de 2 a 5% en pacientes con mayor exposición a factores de riesgo.

OBJETIVO: Realizar una revisión de la bibliografía de los conceptos más destacados de la trombocitopenia inducida por heparina.

MATERIAL Y MÉTODO: Revisión de la bibliografía por medio de la búsqueda de artículos originales, revisiones sistemáticas y narrativas, en las bases de datos PubMed y ScienceDirect y en el buscador Google Scholar.

RESULTADOS: A partir de 52 artículos seleccionados se realizó la descripción de este texto en el que se desarrollan aspectos relacionados con trombocitopenia inducida por heparina, como fisiopatología, manifestaciones clínicas, con especial insistencia en los métodos diagnósticos.

CONCLUSIÓN: A pesar de que existen numerosas escalas que estadifican el riesgo de trombocitopenia inducida por heparina, es imprescindible para el clínico partir de un estudio rápido y costo-efectivo que no retrase por ningún motivo el tratamiento de esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Heparina; trombocitopenia; anticuerpos; sistema inmunológico; anticoagulantes.

Abstract

BACKGROUND: Heparin induced thrombocytopenia is an iatrogenic reaction mediated by the immune system that occurs in patients exposed to this anticoagulant. In general, the risk of developing it is of 0.2% in patients exposed to heparin; however, it can reach up to 2-5% in patients with greater exposure to risk factors.

OBJECTIVE: To conduct a review of the literature on the most important concepts of heparin induced thrombocytopenia.

MATERIAL AND METHOD: A review of the literature was carried out through the search of original articles, systematic and narrative reviews, in the PubMed and ScienceDirect databases and in the Google Scholar search engine.

RESULTS: From 52 selected articles it was made a description of the present text in aspects related to heparin induced thrombocytopenia, such as physiopathology, clinical manifestations, with special emphasis on diagnostic methods.

CONCLUSION: Despite of the fact that there are numerous scales that suggest the risk of presenting heparin induced thrombocytopenia, it is essential for the clinician to start with a quick and cost-effective study that does not delay the management of this disease for any reason.

KEYWORDS: Heparin; Thrombocytopenia; Antibodies; Immune system; Anticoagulants.

¹ Bacterióloga, Especialista en Hematología, Magister en Educación. Docente titular.

² Estudiante de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana. Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Grupo de Investigación Medicina Interna-Línea de Hematología, Medellín, Colombia.

Recibido: 11 de diciembre 2018

Aceptado: 7 de junio 2019

Correspondencia

Lina María Martínez-Sánchez
linam.martinez@upb.edu.co

Este artículo debe citarse como

Martínez-Sánchez LM, Hernández-Martínez A, Roldan-Tabares MD, Herrera-Almanza L y col. Trombocitopenia inducida por heparina y sus alternativas de diagnóstico. Med Int Méx. 2020 enero-febrero;36(1):59-67. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i1.2795>

ANTECEDENTES

La heparina no fraccionada y la heparina de bajo peso molecular han servido como piedras angulares de la terapia anticoagulante en pacientes hospitalizados. A pesar de la introducción clínica de nuevas terapias anticoagulantes en los últimos años, es probable que la heparina continúe siendo una alternativa debido a su eficacia terapéutica y la prevención de eventos trombóticos, así como su capacidad profiláctica en pacientes a los que se les practicó cirugía cardiovascular.^{1,2} La heparina, como molécula, es un polisacárido sulfatado descubierto hace más de 100 años, con propiedades anticoagulantes dadas por su unión a la antitrombina, lo que acelera la inhibición por parte de esta molécula de los factores de la coagulación.³

La trombocitopenia inducida por heparina (HIT) es una reacción iatrogénica mediada por el sistema inmunitario que ocurre en pacientes expuestos a este anticoagulante.⁴ Aunque no es su principal efecto adverso, la trombocitopenia inducida por heparina sigue siendo una complicación muy relevante que afecta a 0.25-3% de los pacientes tratados con heparina; con morbilidad y mortalidad altas debido a un estado procoagulante masivo, con alta incidencia de trombosis venosa y arterial extensa, pérdida de extremidades e incluso la muerte.^{5,6}

Cualquier molécula de heparina puede resultar en la aparición de trombocitopenia inducida por heparina; sin embargo, la heparina no fraccionada es con mayor frecuencia el agente causal; estimulando la activación de las plaquetas a través de inmunocomplejos que contienen anticuerpos tipo IgG contra un complejo compuesto de heparina y la proteína del gránulo alfa de las plaquetas, factor plaquetario 4 (PF4), estimulando la formación de trombos de fibrina y plaquetas que viajan a través del sistema vascular y generan cuadros

trombóticos.⁷⁻⁹ El papel de la heparina no fraccionada es tan importante en la aparición de la trombocitopenia inducida por heparina que la administración de heparina de bajo peso molecular en lugar de heparina no fraccionada ha demostrado disminuir la incidencia de esta complicación, así como los gastos hospitalarios asociados con la misma.⁴

El sello distintivo de la trombocitopenia inducida por heparina es la aparición de una trombocitopenia absoluta o relativa leve, que se manifiesta 5 a 14 días después de la exposición a la heparina.¹⁰ Debido a sus características, el diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina es un desafío y, por tanto, requiere evaluación clínica y de laboratorio cuidadosa.¹ En la actualidad se dispone de muchas pruebas de laboratorio para el diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina que incluyen ensayos inmunológicos y ensayos funcionales; sin embargo, recientemente se desarrollaron nuevas pruebas que han mostrado aumento de la especificidad y, por tanto, de la precisión del diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina, tema que será tratado más adelante en este artículo.¹

Epidemiología

En general, el riesgo de padecer trombocitopenia inducida por heparina es de 0.2% en los pacientes expuestos a heparina; sin embargo, éste puede alcanzar hasta 2 y 5% en pacientes con mayor exposición a factores de riesgo.¹¹ Los factores que se relacionan más estrechamente con mayor riesgo de trombocitopenia inducida por heparina son:

- La duración de la terapia: se ha demostrado que la exposición prolongada a la terapia con heparina (> 5 días) es un factor de riesgo frecuente de trombocitopenia y la posterior aparición de HIT.^{12,13}

- El tipo y la dosis de heparina administrada: la administración de heparina no fraccionada aumenta hasta 10 veces más el riesgo que la heparina de bajo peso molecular; se ha descrito incidencia de 1 a 5% con la administración de heparina no fraccionada y de 0.1 a 1% con el de heparina de bajo peso molecular.^{12,14,15}
- La indicación para el tratamiento: asimismo, el riesgo es mayor en pacientes tratados con cirugía cardíaca y traumatológica comparado con el riesgo de los pacientes que reciben solo manejo médico.^{12,15}
- El sexo del paciente: el género puede influir en la aparición de trombocitopenia inducida por heparina, las mujeres tienen el doble de riesgo que los hombres.^{12,16}

Los pacientes con trombocitopenia inducida por heparina confirmada serológicamente tienen riesgo de tromboembolismo de 23 a 52%; son más frecuentes la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar y un riesgo de muerte por trombosis de 4.3 a 4.9% durante su hospitalización.¹⁷ Sin embargo, diversos factores, como el acceso a las pruebas de laboratorio y los costos, hacen que la confirmación serológica no siempre se realice, por lo que los riesgos podrían ser, incluso, mayores.¹⁸

Se ha reportado que, incluso con un tratamiento oportuno, las complicaciones tromboembólicas ocurren en 25 a 50% de los pacientes, la muerte o la amputación de extremidad en 5 a 10% y los gastos hospitalarios directamente asociados con trombocitopenia inducida por heparina pueden llegar a más de 400,000 dólares en un año.⁴ Aunque los costos varían según el país, un estimado reporta un gasto por paciente de 35,400 a 64,800 dólares en Estados Unidos, con costos menores en países europeos.¹⁸

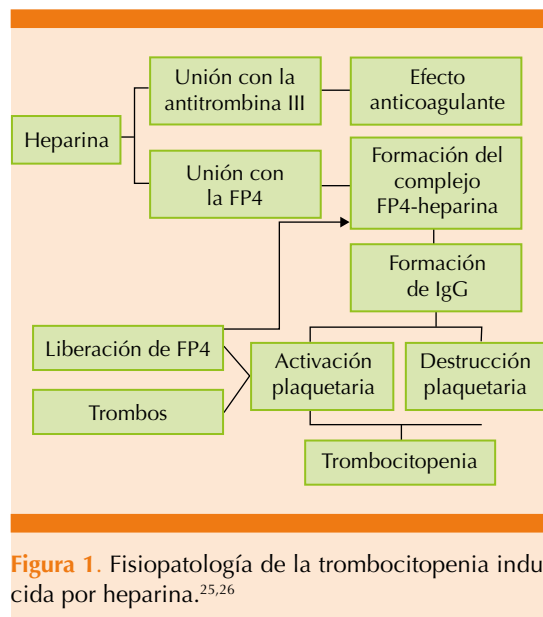
Fisiopatología

La heparina potencializa la acción de la antitrombina III al unirse con ella, por ello sus principales indicaciones son el tratamiento y la prevención de eventos trombóticos, así como profilaxis en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular.^{19,20}

Los dos tipos, heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular, como cualquier medicamento, pueden generar algunos efectos adversos, uno de ellos es la trombocitopenia inducida por heparina en la que, tras la administración de heparina, generalmente luego de más de cinco días de exposición, el fármaco, al unirse con el factor plaquetario 4 (FP4), genera un cambio conformacional del mismo, creándose así un complejo FP4-heparina que puede inducir la formación de inmunoglobulina G (IgG) dirigida contra el mismo, estos anticuerpos pueden desaparecer luego de meses e incluso pueden no volver a aparecer si ocurre una reexposición al fármaco (**Figura 1**).^{19,21-26}

Sin embargo, entre 3 y 8% de los pacientes que reciben heparina pueden desarrollar anticuerpos contra el complejo FP4-heparina, pero no padecer trombocitopenia inducida por heparina.²⁶ Asimismo, los pacientes que han desarrollado anticuerpos contra el complejo FP4-heparina durante una exposición previa al fármaco menor a 100 días pueden padecer en menor tiempo trombocitopenia inducida por heparina.²⁷ En ellos, generalmente, aparece esta complicación en menos de 24 horas luego de la administración del medicamento, lo que recibe el nombre de trombocitopenia inducida por heparina de aparición temprana.²⁷

El PF4 se encuentra en los gránulos alfa de las plaquetas, es conocido por su capacidad de neutralizar el efecto anticoagulante de la heparina,



éste es liberado durante la activación plaquetaria y puede encontrarse en superficies endoteliales y en la membrana plaquetaria.²⁶ La IgG dirigida contra el complejo FP4-heparina puede llevar a la activación de las plaquetas mediante el receptor FcγRIIIa llevando así a más liberación de FP4, lo que ocasiona la aparición de trombosis y trombocitopenia inducida por heparina, puesto que a mayores cantidades de FP4 mayor riesgo existe de trombocitopenia.²⁵ Ésta sobreviene por dos mecanismos: las plaquetas recubiertas por IgG son destruidas por el sistema retículo-endotelial y ocurre mayor consumo de plaquetas, que luego de ser activadas forman trombos.²⁶

Manifestaciones clínicas

La aparición de anticuerpos IgG contra los complejos de heparina-PF4 lleva a la trombocitopenia y formación de trombos que causa la aparición de un cuadro clínico característico.²⁸ Esta trombocitopenia se muestra como disminución relativa de 50% o más del número de plaquetas con respecto al conteo basal o como la caída absoluta de las plaquetas a un valor

menor o igual a 150,000/μL.²⁸⁻³⁰ El nadir de plaquetas tiende a encontrarse entre 50,000/μL y 80,000/μL, aunque es posible encontrar valores tan bajos como 20,000/μL o tan altos como 150,000/μL dependiendo de los valores basales previos al inicio de la heparina.³¹ Los valores menores a 20,000/μL suelen aparecer en pacientes complicados con coagulación intravascular diseminada.^{31,32}

La disminución suele aparecer entre 5 y 10 días (hasta 14 días según algunos autores) después de la primera aplicación de heparina.^{30,33} Sin embargo, debe tomarse en cuenta que hay manifestaciones atípicas en las que la trombocitopenia puede aparecer mucho antes o después de lo esperado. En efecto, si la caída de las plaquetas aparece en horas tras el inicio de la heparina, se conoce como trombocitopenia inducida por heparina de inicio rápido o espontáneo que ocurre en 30% de los casos y es una condición que suele afectar a pacientes previamente inmunizados, que han recibido heparina en los 30 y 90 días anteriores a la aplicación del nuevo esquema.³¹⁻³⁴ La otra excepción a la regla es la trombocitopenia inducida por heparina de inicio tardío cuyas manifestaciones clínicas aparecen 14 días luego de la administración de heparina; sin embargo, esta condición clínica es poco frecuente y debe ser un diagnóstico de descarte tras haber evaluado la existencia de infección y otros posibles diagnósticos.^{32,35,36}

Debido a que la trombocitopenia no suele ser severa, la mitad de los pacientes pueden tener un curso asintomático, sin embargo, la trombocitopenia inducida por heparina puede asociarse con complicaciones que amenazan la vida hasta 30 días posteriores del diagnóstico inicial.^{28,36,37} En aproximadamente 25-50% de los pacientes puede aparecer trombosis venosa profunda en los miembros inferiores y hasta la mitad de éstos pueden tener complicaciones, como embolismo pulmonar.^{32,38,39} La aparición

de trombosis venosa profunda en los miembros superiores tiende a ser menos común y se asocia más con el uso concomitante de catéter intravascular.^{31,38} Otros sitios de trombosis, como en las venas esplánicas (mesentéricas y adrenales) y cerebrales (seno dural), tienden a ser raras.³⁸ La trombosis arterial es menos frecuente con relación de 1:2 con respecto a la trombosis venosa.³² Por lo general, afecta las arterias de las extremidades inferiores, aunque también puede verse en los vasos cerebrales, coronarias, mesentéricas y braquiales.^{31,32,39} En aproximadamente 25-30% de los pacientes, el evento trombótico precede al inicio de la trombocitopenia en uno a tres días.³¹

Otra de las complicaciones que puede aparecer es la necrosis isquémica de las extremidades que representa incluso 5% de los pacientes con trombocitopenia inducida por heparina.³⁸ Esta complicación grave de la trombocitopenia inducida por heparina está frecuentemente mediada por la disminución de proteína C inducida por antagonistas de la vitamina K que conduce a mayor formación de microtrombosis en una extremidad afectada por trombosis venosa profunda o por trombosis aguda de la arteria de la extremidad.³⁶ En raras ocasiones, la coagulación intravascular diseminada asociada con trombocitopenia inducida por heparina severa conduce a microtrombosis e isquemia crítica de las extremidades que puede ocurrir incluso en ausencia de tratamiento con warfarina.³¹ Otras complicaciones menos frecuentes observadas en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina incluyen necrosis de la piel en los sitios de inyección de heparina, necrosis hemorrágica suprarrenal por trombosis de la vena suprarrenal (que ocurre incluso en 2% de los pacientes) y amnesia global transitoria.^{31-33,38}

La hemorragia aislada es rara en el espectro clínico de la trombocitopenia inducida por heparina, incluso cuando la trombocitopenia es severa.^{32,33}

Además, es posible que la trombocitopenia inducida por heparina se manifieste como una reacción anafiláctica consistente en fiebre, escalofríos, taquicardia, hipertensión, disnea o infarto cardiopulmonar en los 30 minutos siguientes a la administración de heparina y habitualmente se relaciona con la caída abrupta del conteo plaquetario.^{36,40}

Mecanismos de diagnóstico

La trombocitopenia inducida por heparina se asocia con morbilidad y mortalidad altas, por lo que el diagnóstico preciso y oportuno es fundamental para un adecuado manejo clínico. Entre los métodos diagnósticos que se utilizan está ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) para medir el factor plaquetario 4 (PF4) y el ensayo para evaluar la liberación de serotonina (SRA). El ensayo ELISA para el PF4 es sensible, pero inespecífico, mientras que el SRA es más específico y se considera la prueba patrón de referencia para el diagnóstico y solo está disponible en algunos laboratorios.⁴¹⁻⁴⁵

Existen otras pruebas, como la neutralización de la heparina que tiene excelente valor predictivo negativo (VPN) y puede mejorar la especificidad diagnóstica, también se ha demostrado que el índice clínico preprueba de las 4T (4T) tiene buen VPN, pero valor predictivo positivo variable, lo que se traduce en que una preprueba de las 4T baja normalmente excluye la trombocitopenia inducida por heparina y una alta no demuestra la enfermedad, por lo que a menudo es otro padecimiento (**Cuadro 1**).^{37,41,46}

La preprueba de las 4T para la trombocitopenia inducida por heparina se valora por la puntuación que va de 0 a 8, con intervalos de 0-3, 4-5 y 6-8, identificando baja, intermedia y alta probabilidad de trombocitopenia inducida por heparina, respectivamente; en los casos de puntuación baja es poco probable que ocurra

Cuadro 1. Sistema de puntuación 4T para el diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina⁴⁷

	Dos puntos	Un punto	Cero puntos
Trombocitopenia	Descenso relativo mayor a 50% o nadir 20-100 x 10 ⁹ /L	Descenso relativo de 30-50% o nadir 10-19 x 10 ⁹ /L	Descenso relativo menor a 30% o nadir menor 10 x 10 ⁹ /L
Tiempo de exposición a heparina	5-10 días o ≤ 1 día si hubo exposición a heparina 30 previos	> 10 días o ≤ 1 día si hubo exposición a heparina 30 previos	≤ 1 día (sin exposición reciente a heparina)
Trombosis confirmada	Confirmada	Dudosa	No
Diagnóstico diferencial	No	Dudoso	Confirmado

Los puntos obtenidos en cada categoría se suman y de la siguiente manera se obtiene la probabilidad preprueba de trombocitopenia inducida por heparina: 6-8: alta probabilidad; 4-5: probabilidad intermedia; 0-3: probabilidad baja.

trombocitopenia inducida por heparina y es posible continuar con la heparina, pero cuando la puntuación es alta debe suspenderse de inmediato, con la administración de una terapia antitrombótica alternativa y deben realizarse pruebas específicas.⁴⁶⁻⁴⁸

A pesar de que los estudios demarcan el uso de las 4T como preprueba, existen otras escalas utilizadas, como el HEP score (*HIT experts probability score*) que puntúan ocho condiciones; de acuerdo con los resultados éstas son: magnitud del descenso plaquetario, tiempo de descenso plaquetario, nadir de plaquetas, trombosis, necrosis de la piel, reacción sistémica aguda, sangrado y otras causas. Aunque la prueba no es muy utilizada por su complejidad, puntajes de 2 tienen valor predictivo negativo alto (100%), con valores predictivos positivos bajos (24%), en donde subir el valor a 5 mejora hasta en 55% el VPP.⁴⁹

En un estudio, Zheng y su grupo⁴¹ desarrollaron un algoritmo que combina la clínica y los criterios de laboratorio que tienen alta precisión diagnóstica de trombocitopenia inducida por heparina. Es fácil de realizar y tiene el potencial de eliminar la necesidad de pruebas como la SRA. El algoritmo combina el puntaje del 4T, el ELISA para PF4 y la prueba neutralización de la heparina, para esto se recolectaron datos

clínicos incluyendo servicio quirúrgico, diagnóstico primario, recuento de plaquetas, tipos de administración de heparina y tipos de eventos tromboembólicos.⁴¹

En otro estudio, Favaloro y colaboradores⁴⁶ utilizaron un inmunoensayo de flujo lateral o inmunocromatográfico con duración de 10 minutos, que se utilizó para la detección de anticuerpos contra el PF4, la positividad o negatividad se definió con una guía visual suministrada por el fabricante. En este mismo estudio usaron un inmunoensayo automatizado con quimioluminiscencia que detectaba la unión entre el PF4 y los anticuerpos y podía determinar el nivel de positividad en las muestras.⁴⁶

Se han usado otras dos pruebas que se basan en el principio de la agregometría, una que se realiza con sangre total y otra con transmisión de luz usando plasma rico en plaquetas. Para ambas se establecen criterios de positividad y negatividad para poder utilizarlos en el diagnóstico de la trombocitopenia inducida por heparina.⁴⁶

En resumen, en el mercado las pruebas para el diagnóstico de la trombocitopenia inducida por heparina se dividen en dos (**Cuadro 2**):^{46,50}

- Ensayos inmunológicos: identifican Ag a partir de una IgG

Cuadro 2. Tipos de pruebas utilizadas^{46,50-52}

Tipo	Descripción	Resultados
ELISA	A partir de una reacción Ag-Ac detecta la existencia de PF4	Positivo: > del límite de OD hasta OD de 1.0 Fuerte positivo: OD > 1.0
Prueba de flujo lateral	Identifica el complejo PF4/PA a través de una reacción Ag-Ac generada por capilaridad. Se deposita el plasma en la tirilla y se lee en 10 minutos	Tiene una línea de control positivo que demarca su existencia, en ausencia no demarca la línea
Prueba de quimioluminiscencia automatizada	Detecta la existencia de PF4 a partir de una reacción Ag-Ac. Usa plasma o suero sanguíneo que se deposita en la máquina diagnóstica	Negativo: ≤ 0.5 U Indeterminado: 0.5-1 U Positivo: 1-10 U Fuertemente positivo: ≥ 10 U
Prueba de liberación de serotonina	Identifica la capacidad de que los anticuerpos del paciente puedan activar las plaquetas, comparado frente a la muestra de un paciente sano	Positivo: liberación 14C-serotonina > 20%
Agregometría de transmisión de luz	Mide la agregación de una muestra de plasma mediante el uso de un espectrofotómetro	La existencia se cuantifica en porcentaje, 0% es no evidencia de agregación
Agregometría de sangre total	Mide la agregación de una muestra de plasma a través de un analizador	Negativo: ≤ 50 AU Positivo: 50-100 AU Fuertemente positivo ≥ 100 AU

OD: densidad óptica; U: valor U; AU: valor del analizador; Ag-Ac: antígeno-anticuerpo.

- ELISA
- Prueba de flujo lateral
- Prueba de quimioluminiscencia automatizada
- Ensayos funcionales
- Prueba de liberación de serotonina: prueba de oro de los funcionales
- Agregometría de transmisión de luz
- Agregometría de sangre total

CONCLUSIONES

A pesar de que existen numerosas escalas que estadifican el riesgo de trombocitopenia inducida por heparina, es imprescindible para el clínico partir de un estudio rápido y costo-efectivo que no retrase por ningún motivo el manejo de esta

enfermedad. Por ello, en la actualidad las escalas que parten de las manifestaciones clínicas tienen más relevancia y son las más utilizadas, no obstante, pruebas inmunológicas y no inmunológicas han mejorado su rendimiento y han hecho posible la correlación con la clínica muy satisfactoria.

REFERENCIAS

1. Black A, Heimerl S, Oertli L, Wilczek W, Greinacher A, Spannagl M, et al. Implementation of a rapid HIT immunoassay at a university hospital - Retrospective analysis of HIT laboratory orders in patients with thrombocytopenia. *Thromb Res* 2017;158:65-70. doi: 10.1016/j.thromres.2017.08.008.
2. Onwuemene O, Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia: research and clinical updates. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016 2;2016(1):262-68.
3. Casu B, Naggi A, Torri G. Re-visiting the structure of heparin. *Carbohydr Res* 2015;403:60-8. doi: 10.1016/j.carres.2014.06.023.
4. McGowan KE, Makari J, Diamantouros A, Bucci C, Rempel P, Selby R, et al. Reducing the hospital burden of heparin-

- induced thrombocytopenia: impact of an avoid-heparin program. *Blood* 2016;127(16):1954-9. doi: 10.1182/blood-2015-07-660001.
5. Farm M, Bakchoul T, Frisk T, Althaus K, Odenrick A, Norberg EM, et al. Evaluation of a diagnostic algorithm for Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Thromb Res* 2017;152:77-81. doi: 10.1016/j.thromres.2017.02.015.
 6. Nagler M, Bachmann LM, ten Cate H, ten Cate-Hoek A. Diagnostic value of immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2016 4;127(5):546-57. doi: 10.1182/blood-2015-07-661215.
 7. Lee Y, Weeks P, Gass J, Sieg A. Evaluation of 4T's scoring system in the identification of heparin-induced thrombocytopenia in patients with mechanical circulatory support. *Thromb Res* 2017;160:66-68. doi: 10.1016/j.thromres.2017.10.017.
 8. Khandelwal S, Lee GM, Hester CG, Poncz M, McKenzie SE, Sachais BS, et al. The antigenic complex in HIT binds to B cells via complement and complement receptor 2 (CD21). *Blood* 2016;128(14):1789-99. doi: 10.1182/blood-2016-04-709634. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5054694/>.
 9. McKenzie SE, Sachais BS. Advances in the pathophysiology and treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol* 2014;21(5):380-7. doi: 10.1097/MOH.000000000000066. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4232774/>.
 10. 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(1):132-5. DOI: 10.1160/TH04-12-0825.
 11. Wong M, Oo TH, Qiao W, Garg N, Rojas-Hernandez CM. Performance of 4T score and heparin-platelet factor 4 antibody in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in cancer. *J Thromb Thrombolysis* 2017;44(2):261-66. doi: 10.1007/s11239-017-1523-z.
 12. Salter BS, Weiner MM, Trinh MA, Heller J, Evans AS, Adams DH, et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Comprehensive Clinical Review. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(21):2519-32. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.073.
 13. Crespo EM, Oliveira GB, Honeycutt EF, Becker RC, Berger PB, Moliterno DJ, et al. Evaluation and management of thrombocytopenia and suspected heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized patients: The Complications After Thrombocytopenia Caused by Heparin (CATCH) registry. *Am Heart J* 2009;157(4):651-7. doi: 10.1016/j.ahj.2009.01.005.
 14. Junqueira DR, Perini E, Penholati RR, Carvalho MG. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparin for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (9): CD007557. doi: 10.1002/14651858.CD007557.
 15. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, et al; American College of Chest Physicians. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e495S-530S. doi: 10.1378/chest.11-2303 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3278058/>.
 16. Vatanparast R, Lantz S, Ward K, Crilley P, Styler M. Evaluation of a pretest scoring system (4Ts) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in a university hospital setting. *Postgraduate Med* 2012; 124 (6): 36-42 doi: 10.3810/pgm.2012.11.2611.
 17. Crowther M, Cook D, Guyatt G, Zytaruk N, McDonald E, Williamson D, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in the critically ill: interpreting the 4Ts test in a randomized trial. *J Crit Care* 2014;29(3):470.e7-15. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.02.004.
 18. Caton S, O'Brien E, Pannelay AJ, Cook RG. Assessing the clinical and cost impact of on-demand immunoassay testing for the diagnosis of heparin induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2016;140:155-62. doi: 10.1016/j.thromres.2016.01.025.
 19. Hemker HC. A century of heparin: past, present and future. *J Thromb Haemost* 2016;14(12):2329-38. doi: 10.1111/jth.13555.
 20. Welsby I, Krakow E, Heit J, Williams E, Arepally G, Bar-Yosef S, et al. The association of anti-platelet factor 4/heparin antibodies with early and delayed thromboembolism after cardiac surgery. *J Thromb Haemost* 2017;15(1):57-65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5280211/>.
 21. Konkle BA. Disorders of Platelets and Vessel Wall. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2014.
 22. Junqueira DR, Zorzela LM, Perini E. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparins for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD007557. doi:10.1002/14651858.CD007557.pub3.
 23. Padmanabhan A, Jones CG, Curtis BR, Bougie DW, Sullivan MJ, Peswani N, et al. A Novel PF4-dependent platelet activation assay identifies patients likely to have heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis. *Chest* 2016;150(3):506-15. doi: 10.1016/j.chest.2016.02.641. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5028397/>.
 24. Jones CG, Pechauer SM, Curtis BR, Bougie DW, Irani MS, Dhakal B, et al. A platelet factor 4-dependent platelet activation assay facilitates early detection of pathogenic heparin-induced thrombocytopenia antibodies. *Chest* 2017;152(4):e77-e80. doi: 10.1016/j.chest.2017.06.001.

25. Kreimann M, Brandt S, Krauel K, Block S, Helm CA, Weitschies W, et al. Binding of anti-platelet factor 4/heparin antibodies depends on the thermodynamics of conformational changes in platelet factor 4. *Blood* 2014;124(15):2442-9. doi: 10.1182/blood-2014-03-559518.
26. Cuker A, Poncz M. Heparin-induced thrombocytopenia. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, Caligiuri M, eds. *Williams Hematology*, 9th ed, New York, NY: McGraw-Hill; 2016.
27. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001;344(17):1286-92. DOI: 10.1056/NEJM200104263441704
28. McPhee S, Papadakis M, Rabow M. *Current medical diagnosis & treatment* 2018. New York, NY: McGraw Hill Medical; 2018.
29. Kumar N, Law A, Choudhry N. *Teaching rounds*. [New York]: McGraw-Hill Education; 2016.
30. Ahmed I, Majeed A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgrad Med J* 2007;83(983):575-82. doi: 10.1136/pgmj.2007.059188.
31. Bakchoul T. An update on heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15(6):787-97. doi: 10.1517/14740338.2016.1165667.
32. Williams W, Lichtman M, Prchal J, Kaushansky K. *Williams hematology*. New York: McGraw-Hill; 2016.
33. Lovecchio F. Heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Toxicol (Phila)* 2014;52(6):579-83. doi: 10.3109/15563650.2014.917181.
34. Kam T, Alexander M. Drug-induced immune thrombocytopenia. *J Pharm Pract* 2014;27(5):430-9. doi: 10.1177/0897190014546099.
35. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2014.
36. Krzych Ł, Nowacka E, Knapik P. Heparin-induced thrombocytopenia. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015;47(1):63-76. doi: 10.5603/AIT.2015.0006.
37. Martinuzzo ME, Cerrato GS, Iglesias VM, Adamczuk YP, Pombo G, Forastiero RR. Los niveles de anticuerpos anti factor plaquetario 4-heparina y el índice 4T para trombocitopenia inducida por heparina. *Medicina (B. Aires)*. 2012;72(1):19-22. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802012000100005&lng=es.
38. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Crit Care* 2015;21(6):576-85. doi: 10.1097/MCC.0000000000000259.
39. Sakr Y. What's new about heparin-induced thrombocytopenia type II. *Intensive Care Med* 2015;41(10):1824-7. doi: 10.1007/s00134-015-3811-4.
40. Linkins LA. Heparin induced thrombocytopenia. *BMJ* 2015;350:g7566. doi: 10.1136/bmj.g7566.
41. Zheng G, Streiff MB, Allison D, Takemoto CM, Salimian K, Morris P, et al. A novel diagnostic algorithm for heparin-induced thrombocytopenia. *Int J Lab Hematol* 2018. doi: 10.1111/ijlh.12853.
42. Ibrahim W, Nakia H, Stephen M, Bruce S, Bryan W, William P. A patient with remote heparin-induced thrombocytopenia and antiphospholipid syndrome requiring cardiopulmonary bypass: do current guidelines apply? *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2018;1:1089253218779081. doi: 10.1177/1089253218779081.
43. Ritchie BM, Connors JM, Sylvester KW. Comparison of an IgG-specific enzyme-linked immunosorbent assay cutoff of 0.4 versus 0.8 and 1.0 optical density units for heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;23(3):282-286. doi: 10.1177/1076029615606532.
44. Gameiro J, Jorge S, Lopes JA. Haemodialysis-related-heparin-induced thrombocytopenia: Case series and literature review. *Nefrologia* 2018. doi: 10.1016/j.nefro.2018.02.010.
45. Althaus K, Hron G, Strobel U, Abbate R, Rogolino A, Davidson S, et al. Evaluation of automated immunoassays in the diagnosis of heparin induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2013;131(3):e85-90. doi:10.1016/j.thromres.2013.01.005.
46. Favaloro EJ, McCaughan G, Mohammed S, Lau KKE, Gemmell R, Cavanaugh L, et al. HIT or miss? A comprehensive contemporary investigation of laboratory tests for heparin induced thrombocytopenia. *Pathology* 2018;50(4):426-36. doi: 10.1016/j.pathol.2017.11.089.
47. Seculini C, Tabares A. Trombocitopenia inducida por heparina: Nuevas opciones terapéuticas. *Medicina (B. Aires)* 2016;76(4):230-34. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v76n4/v76n4a07.pdf>.
48. Cruz-González I, Sánchez-Ledesma M, Sánchez P, Jang I. Trombocitopenia inducida por heparina. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(10):1071-82.
49. Martinuzzo M. Actualización en el diagnóstico de HIT. *Hematología* 2016, 20(XX): 258-66.
50. Warkentin TE, Arnold DM, Nazi I, Kelton JG. The platelet serotonin-release assay. *Am J Hematol* 2015; 90(6):564-72. doi: 10.1002/ajh.24006.
51. Kolde HJ, Dostatni R, Mauracher S. Rapid and simple IgG specific test for the exclusion of heparin induced thrombocytopenia (HIT). *Clin Chem Lab Med* 2011. 29;49(12):2065-8. doi: 10.1515/CCLM.2011.693.
52. Warkentin TE, Sheppard JI, Linkins LA, Arnold DM, Nazy I. High sensitivity and specificity of an automated IgG-specific chemiluminescence immunoassay for diagnosis of HIT. *Blood* 2018. doi: 10.1182/blood-2018-04-847483.