

Trombocitopenia Inducida por Heparinas, Revisión de los Mecanismos Implicados, Diagnostico y Manejo de Un Evento Adverso Complejo

Artículo de Revisión

Luis Andrés Dulcey-Sarmiento¹, Juan Sebastián Theran-Leon², Valentina Cabrera-Peña³, Rafael Guillermo Parales-Strauch⁴ y Raimondo Caltagirone⁵

¹ Universidad de los Andes Médico Internista. Docente Catedra Medicina de la Universidad Autonoma de Bucaramanga

² Universidad de Santander. Residente de Medicina Familiar

³ Universidad Autónoma de Bucaramanga. Interno de Pregrado en Medicina

⁴ Universidad Autónoma de Bucaramanga. Interno de Pregrado en Medicina

⁵ Universidad de los Andes Mérida Venezuela. Médico Internista

Fecha de recepción del manuscrito: 13/Octubre/2022

Fecha de aceptación del manuscrito: 20/Enero/2023

Fecha de publicación: 31/Enero/2023

DOI: 10.5281/zenodo.7595442

Creative Commons: Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional.

Resumen—La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es un trastorno mediado por el sistema inmunitario causado por anticuerpos que reconocen complejos del factor plaquetario 4 y la heparina. La trombosis es una característica central e impredecible de este síndrome. A pesar del manejo óptimo, la morbilidad y la mortalidad de la enfermedad por trombosis siguen siendo altas. El estado hipercoagulable en TIH es biológicamente distinto de otros trastornos trombofílicos en que las complicaciones clínicas son directamente atribuibles a los complejos inmunes ultra grandes (CIUG) circulantes. En algunos individuos, los CIUG provocan respuestas procoagulantes celulares no controladas que culminan en trombosis. Hasta la fecha, los factores de riesgo clínicos y biológicos asociados con el riesgo trombótico en TIH siguen siendo esquivos. Esta revisión resumirá nuestra comprensión actual de la trombosis en TIH con atención a sus características clínicas, mecanismos celulares. **ICTUS 2023;4(1):e01022304002**

Palabras clave—Heparina, Trombocitopenia, Trombosis, Plaquetas

Abstract—Heparin-induced thrombocytopenia, review of mechanisms involved, diagnosis and management of a complex adverse event Heparin induced thrombocytopenia (HIT) is an immune mediated disorder caused by antibodies that recognize complexes of platelet factor 4 and heparin. Thrombosis is a central and unpredictable feature of this syndrome. Despite optimal management, disease morbidity and mortality from thrombosis remain high. The hypercoagulable state in HIT is biologically distinct from other thrombophilic disorders in that clinical complications are directly attributable to circulating ultra-large immune complexes (ULIC). In some individuals, ULIC elicit unchecked cellular procoagulant responses that culminate in thrombosis. To date, the clinical and biologic risk factors associated with thrombotic risk in HIT remain elusive. This review will summarize our current understanding of thrombosis in HIT with attention to its clinical features, cellular mechanisms, and its management. **ICTUS 2023;4(1):e01022304002**

Keywords—Heparin, Thrombocytopenia, Thrombosis, Platelets

INTRODUCCIÓN

La heparina no fraccionada (HNF) sigue siendo el pilar de la anticoagulación para indicaciones para las que no existen sustitutos efectivos, como la anticoagulación para cirugía de derivación cardiopulmonar (CDC), circuitos de oxigenador de membrana extracorpórea (ECMO), diálisis y válvulas protésicas mecánicas. El uso continuado de HNF en la práctica clínica pone a los pacientes en riesgo de desarrollar trombocitopenia inducida por heparina (TIH), un trastorno inmunitario potencialmente devastador causado por anticuerpos contra complejos del factor plaquetario 4 (FP4) y heparina (anti-FP4/H Abs).

La trombosis es la complicación más grave y potencialmente mortal de la TIH. La trombosis ocurre en la presentación o complica el curso de la enfermedad en 20 a 64%.^{1,2} La morbilidad de la enfermedad se ve agravada por las altas tasas de hemorragia (≈40%) asociadas con el uso de potentes anticoagulantes distintos de la heparina para la prevención o el tratamiento de la trombosis.² Incluso con el uso de anticoagulantes alternativos, la trombosis contribuye a los desenlaces fatales en ≈6–26% de los pacientes con TIH.^{2–5}

Dado que la trombosis es fundamental para la morbilidad y mortalidad de la enfermedad en TIH, esta revisión resumirá nuestra comprensión actual de sus factores de riesgo, mecanismos y tratamiento. Se desarrollarán aspectos de la enfermedad, como la epidemiología,^{3,6} el diagnóstico⁷ o las pruebas de laboratorio^{8,9} en TIH a lo largo de la presente revisión.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES DE RIESGO DE TROMBOSIS

La TIH es principalmente una enfermedad de pacientes hospitalizados o dados de alta recientemente. La TIH ocurre en 0.5 a 1% de los pacientes expuestos a HNF por indicaciones médicas o quirúrgicas, con una incidencia notablemente menor (0.1 a 0.5%) en pacientes que reciben HBPM.^{3,6,10,11} Si bien aún no se ha investigado directamente el impacto de los anticoagulantes orales directos (ACOD), los datos observacionales sugieren que la incidencia de TIH y su carga de morbilidad en los últimos años no se ha visto significativamente afectada. Los datos de una base de datos estadounidense disponible públicamente indican que la incidencia de TIH se ha mantenido bastante estable entre los años 2009 y 2013, con una prevalencia diagnóstica entre el año inicial y el último del período de estudio (2013) que muestra solo una disminución modesta.³ De varias poblaciones expuestas a la heparina, las que se someten a cirugía cardíaca parecen tener un riesgo particularmente alto de TIH, a pesar de que solo un subconjunto de los anticuerpos TIH generados son activadores de plaquetas.^{12,13} Si bien se han informado casos aislados de TIH espontánea en los últimos años,^{14–18} su

incidencia es probablemente rara y significativamente menor que la provocada por la exposición a la heparina.

Características clínicas de la trombosis

Para la mayoría de los pacientes, TIH se presenta en el contexto de una exposición reciente como una caída en el recuento de plaquetas, ya sea como una trombocitopenia absoluta (<150 000/ μ L) o relativa (>30% de caída del recuento de plaquetas inicial). A diferencia de otros trastornos trombocitopénicos, los recuentos bajos de plaquetas en TIH no aumentan el riesgo de hemorragia, sino que sirven como marcador de riesgo trombótico.¹⁹

La verdadera incidencia de trombosis en TIH es incierta debido a los pocos estudios prospectivos de esta enfermedad y los desafíos para determinar las complicaciones relacionadas con TIH en poblaciones de pacientes en estado crítico con factores de riesgo de confusión. Sin embargo, estudios retrospectivos recientes documentan la aparición de trombosis en ≈20–64% de los pacientes con TIH (Tabla 1).^{1,2} Se desarrollan trombosis nuevas o progresivas en ≈19 a 40% de los pacientes tratados con anticoagulantes alternativos, mientras que la mortalidad varía según el estudio. Los pacientes que desarrollan trombocitopenia aislada como presentación inicial de la enfermedad siguen teniendo un riesgo significativo de trombosis posterior que ocurre en 18 a 50%.^{5,20}

Momento de la trombosis

Mientras que la trombocitopenia sigue un curso predecible después de la seroconversión, con recuentos de plaquetas que generalmente disminuyen de 2 a 4 días después de la seroconversión, la trombosis es menos predecible y puede ocurrir en cualquier momento después de la detección de anticuerpos anti-FP4/H circulantes.²¹ En una gran revisión retrospectiva de 408 pacientes con TIH, aproximadamente dos tercios de los pacientes desarrollaron trombosis simultáneamente (26%) o varios días después de la trombocitopenia (40%), mientras que un tercio experimentó trombosis antes de una caída en los recuentos de plaquetas.¹⁹ El riesgo trombótico en TIH se extiende durante varias semanas más allá de la exposición a la heparina debido a la presencia de Abs anti-FP4/H circulantes que reconocen el FP4 unido a glicosaminoglicanos (GAG) endógenos u otros componentes plaquetarios.^{22–24} La reactividad cruzada de los anticuerpos TIH con FP4 unido a los GAG de la superficie celular también explica por qué el momento de la interrupción de la heparina no tiene un impacto medible en la progresión de la enfermedad en algunos pacientes.

Tipos de trombosis

La trombosis en TIH afecta tanto a los lechos arteriales como venosos, y la trombosis venosa ocurre de tres a cuatro veces más comúnmente que la trombosis arterial (Tabla 1).¹⁹

La trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) son los sitios más comunes de trombosis venosa, mientras que la trombosis arterial se manifiesta con mayor frecuencia como embolia arterial periférica, seguida de accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. La trombosis

Autor	Tipo de estudio (n.º total de pacientes /n.º de pacien- tes con TIH)	Prevalencia de trombosis en el momento del diagnóstico	Eventos de trombosis arterial versus venosa en la presentación	Desarrollo de trombosis nue- va/progresiva durante el tratamiento	Amputación	Muerte
Warkentin et al, 1996. ²⁰	Centro Único Retrospectivo (127/127)	51 %	1:4	76 %	NR	20 %
Elalamy et al, 2009. ⁵	Multicéntrico Retrospectivo (114/49)	59 %	1:1	43 %	8 %	53 %
Kuter et al, 2017. ¹	Multicéntrico Retrospectivo (442/355)	20 %	NR	19 %	3 %	22 %
Pishko et al, 2019. ²	Centro Único Retrospectivo (310/42)	64 %	1:4	36 %	NR	26 %
Gachas et al, 2020. ⁴	Multicéntrico Retrospectivo (144/144)	40 %	1:3	NR	4 %	6 %

TABLA 1: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA TROMBOSIS EN TIH TOMADO DE LAS REFERENCIAS 1,2,4,5,20.^{1,2,4,5,20} NOTA: NR= NO REGISTRADO

arterial puede ser más común después de una cirugía cardíaca,⁴ y es más probable que la TIH espontánea sea precipitada por una cirugía ortopédica reciente.³⁰ Las presentaciones distintas, pero poco comunes, de trombosis incluyen necrosis de la piel, gangrena venosa de las extremidades, hemorragia suprarrenal bilateral y trombosis de las venas cerebrales (TVC).³¹⁻³⁵ La necrosis de la piel en TIH ocurre en los sitios de inyección de heparina y es uno de los pocos entornos clínicos donde TIH puede presentarse sin trombocitopenia acompañante.³¹ La gangrena venosa de las extremidades a menudo se precipita por el uso concomitante de warfarina y es causada por una oclusión venosa severa que se extiende a los lechos venulares.^{33,36,37} La hemorragia suprarrenal es una manifestación trombotica de TIH causada por la oclusión de la única vena central suprarrenal que irriga la glándula suprarrenal. Esta complicación se observa con mayor frecuencia en el posoperatorio y, cuando es bilateral, el paciente presenta síntomas y signos de insuficiencia suprarrenal (hipotensión, náuseas, vómitos e hiponatremia), si no se reconoce, puede progresar hasta la muerte por insuficiencia suprarrenal.^{32,38} Raras presentaciones de TVC han sido reportadas en casos espontáneos^{34,35} así como TIH inducida por fármacos.^{39,40,41,42}

Factores de riesgo de trombosis

Numerosos estudios han examinado los factores de riesgo biológicos y clínicos que predisponen a las personas a complicaciones tromboticas en TIH. Hasta la fecha, no hay evidencia que respalde el papel de las anomalías trombofílicas convencionales, como el factor V Leiden o las deficiencias de antitrombina, proteína C o proteína S.^{43,44} Como se analiza a continuación, la variación polimórfica en el dominio extracelular del receptor FcγIIA (H131R; histidina a arginina

en la posición del aminoácido 131) y su regulación funcional por las tirosinas fosfatasa, CD148 y el T-Cell Ubiquitin Ligand-2 (TULA-2), se han identificado como posibles causas genéticas que influyen en la predisposición a la trombosis en TIH.^{45,46}

Si bien los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han identificado varios polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y asociaciones HLA en pequeñas cohortes de TIH en comparación con los pacientes de control,⁴⁷⁻⁵⁰ estos hallazgos pueden ser más relevantes para el desarrollo de la respuesta inmunitaria dado el diseño del estudio. de comparar pacientes con TIH con los que no lo tienen.

Otras deficiencias de los estudios GWAS, incluidas las diferencias en la determinación de casos, la falta de validación y la ausencia de estudios funcionales, limitan actualmente la generalización de estos estudios para comprender la patogénesis de TIH. Otros factores de riesgo clínico aparecen relacionados con la presentación de la enfermedad. Varios grupos han identificado la enfermedad cardiovascular y/o la cirugía como los principales factores de riesgo de trombosis arterial.^{3,4,43,51} La lesión endotelial asociada con los catéteres venosos centrales coloca a los pacientes en mayor riesgo de trombosis venosa.^{51,52} Otros predictores clínicos de riesgo trombotico incluyen trombocitopenia severa, con una caída >70 % en el recuento de plaquetas que aumenta el riesgo trombotico en 8 veces, niveles altos de anticuerpos o títulos en inmunoensayos o ensayos de activación plaquetaria y activación plaquetaria independiente de heparina observada en un subconjunto de pacientes con TIH autoinmune que explica las manifestaciones de la enfermedad que ocurren después de la interrupción de la heparina.⁵³ Algunos de estos anticuerpos evaluables o de las pruebas funcionales son las aquí

señaladas en la tabla 2.

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 baja.⁵⁴ 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 indica. Se recomienda realizar las pruebas de detección de anticuerpos heparina-FP4 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 trombosis.

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,⁵⁵ 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%). 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, se invita a pensar en diagnósticos alternativos.⁵⁶ En los pacientes con una sospecha intermedia y prueba serológica positiva se recomienda confirmarlo con una prueba funcional si está disponible.

Patogenia de la trombosis en TIH

El intenso estado de hipercoagulabilidad en TIH es desencadenado por la activación celular de Abs anti-FP4/H que se involucran principalmente en el receptor celular Fc γ , Fc γ R1A (en plaquetas, monocitos y neutrófilos)^{57,58} o activan indirectamente las células endoteliales a través de mecanismos no Fc γ R.⁵⁹ El Fc γ R1A humano (CD32A) es un receptor de baja afinidad de glicoproteína transmembrana tipo 1 de 40 kDa para IgG que se une preferentemente a IgG en complejos inmunes sobre IgG monomérica.⁶⁰⁻⁶² La agrupación de los receptores Fc γ R1A por inmunocomplejos inicia la fosforilación del motivo de activación basado en tirosina del inmunorreceptor (ITAM) contenido en la cola citoplásmica del receptor y activa la señalización aguas abajo a través de la tirosina quinasa del bazo (Syk), lo que da como resultado la liberación de reservas intracelulares de Ca²⁺, desgranulación, producción de citoquinas y activación celular.⁶⁰

Aunque Fc γ R1A estuvo implicado en la activación celular por anticuerpos TIH en la década de 1980,⁵⁷ su papel esencial en la patogénesis de la enfermedad no se demostró hasta el desarrollo del modelo TIH murino en 2001. Como los ratones carecen del equivalente humano de Fc γ R1A⁶³ y el FP4 murino no cruza al reaccionar con anticuerpos de tipo TIH,

se generaron 64 ratones transgénicos dobles, que expresaban hFP4 y hFc γ R1A, para caracterizar los requisitos *in vivo* para la trombosis. Los ratones transgénicos únicos, que expresan los transgenes hFP4 o hFc γ R1A, no desarrollaron trombocitopenia o trombosis cuando se les inyectó un anticuerpo monoclonal similar a TIH (KKO)⁶⁴ pero los ratones transgénicos dobles desarrollaron trombocitopenia severa (>80% de caída en el recuento de plaquetas) y trombosis en múltiples lechos vasculares (corazón, hígado, riñones y pulmones) en respuesta al anticuerpo monoclonal.⁶⁵ Además de establecer los requisitos para Fc γ R1A celular en la trombosis TIH, estos estudios murinos también fueron los primeros en demostrar la patogenicidad *in vivo* de los Abs anti-FP4/H circulantes.

Contribuciones celulares a la Trombosis en TIH

Las siguientes secciones describirán las contribuciones celulares individuales así como las interacciones celulares que promueven y propagan la trombosis en TIH.

Plaquetas

Las plaquetas desempeñan una función destacada en prácticamente todos los aspectos de la TIH, desde su evidente participación en la expresión de la enfermedad (la trombocitopenia ocurre en >94% de los pacientes con TIH)¹⁹ hasta su función central en los ensayos funcionales que a menudo se utilizan para la confirmación diagnóstica.⁵⁶ Los primeros estudios de TIH se centraron en los efectos de la activación del complemento en las respuestas plaquetarias.^{66,67} Estos estudios demostraron un aumento del depósito de complemento en las plaquetas circulantes de pacientes con TIH,⁶⁶ la fijación del complemento por TIH IgG,^{66,67} y los requisitos de los componentes de la vía clásica en la activación plaquetaria.⁶⁶ Una vez que se identificaron los Fc γ R plaquetarios en 1987⁶⁸ el campo cambió su enfoque a las investigaciones de este receptor celular como un objetivo para los complejos inmunes por TIH. Kelton *et al.*⁵⁷ y Chong *et al.*⁵⁸ demostraron que la activación de plaquetas por anticuerpos en TIH, medida por la reacción de liberación, requería porciones tanto F(ab')₂ como Fc de TIH IgG, estaba bloqueada por anticuerpos contra Fc γ R2 y no involucraba a los receptores de glicoproteína (GP), Ib/ V/ y IIb/IIIa IX.^{57,58} Otros estudios demostraron que, si bien los inhibidores de GP IIb/IIIa podían prevenir las respuestas de agregación plaquetaria por parte de los anticuerpos TIH,^{69,70} no impedían la liberación de 14 C-serotonina radiomarcada^{67,71} que requería vías de señalización dependientes de ADP y P2Y₁₂ o Gi.^{71,72}

Los estudios *in vivo* que utilizan el modelo TIH murino han validado la importancia de las vías de señalización de Fc γ R1A al demostrar la eficacia del inhibidor de la cinasa Syk, PRT-060318 (PRT318), en la prevención de la trombocitopenia y la trombosis inducidas en TIH.⁷³

Las plaquetas de donantes sanos muestran una variación interindividual considerable en las respuestas a TIH CIUG; las plaquetas de algunos donantes sanos se activan constantemente en respuesta a TIH CIUG, mientras que las plaquetas de otros donantes responden mal.⁷⁴ Se presume que esta va-

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 mediante radiomarcadores Uso limitado a laboratorios de investigación
Activación Plaquetaria	Visualización directa de la agregación plaquetaria	Fácil disponibilidad	Especificidad baja
Micropartículas plaquetarias	Detección mediante citometría de flujo	Alta sensibilidad y especificidad	Escasa disponibilidad
Liberación de adenosintrifosfato	Detección mediante luminografía	Alta sensibilidad y especificidad	Escasa disponibilidad
Test de agregación	Medición de la agregación plaquetaria mediante un agregómetro convencional	Disponibilidad presente	Escasa sensibilidad y especificidad, requiriendo donantes de plaquetas
Unión a anexina V	Cuantificación mediante citometría de la anexina V unida a plaquetas activadas	Alta sensibilidad y especificidad	Escasa disponibilidad
Inmunológicos			
Electroinmunoanálisis PF4/polianión	Detecta PF4 polivinil sulfonado	Disponibilidad Alta sensibilidad	Especificidad baja
Electroinmunoanálisis PF4/heparina	Detecta complejos PF4/heparina/IgG	Alta sensibilidad y mejor especificidad (detecta IgG)	Escasa disponibilidad solo laboratorios de investigación

TABLA 2: MÉTODOS DE LABORATORIO PARA LA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS ANTICOMPLEJO HEPARINA-FACTOR 4 PLAQUETARIO TOMADO DE (53).⁵³

riabilidad del donante en la respuesta de activación plaquetaria contribuye a la heterogeneidad observada en la enfermedad clínica. Los mecanismos que subyacen a esta variabilidad en las respuestas de las plaquetas no se comprenden por completo, pero varios estudios recientes han demostrado los efectos de las variantes genéticas en las respuestas funcionales de Fc γ RIIA a los complejos inmunitarios TIH. De estos determinantes genéticos, el polimorfismo Fc γ RIIA H131R ha atraído la mayor atención en el campo. El polimorfismo H131R muestra afinidad diferencial para unirse a la IgG subclase 2; el alotipo 131R se une mínimamente a la IgG 2 humana mientras que el 131H se une a la IgG 2 así como a otras subclases. Los primeros estudios clínicos no fueron en gran medida concluyentes en cuanto al riesgo trombótico conferido por el polimorfismo H131R.⁷⁵⁻⁷⁷ Sin embargo, un estudio reciente ha revisado las consecuencias funcionales de la expresión alélica de 131RR en el contexto de otras IgG endógenas.^{4,78} En estos estudios, Rollin y sus colegas demostraron que las plaquetas de individuos 131RR tienen una mayor reactividad a los anticuerpos TIH (generalmente, de la subclase IgG 1) debido a la incapacidad de la isoforma RR para unirse a la IgG 2 endógena. El alotipo 131HH, por otro lado, se une a la IgG 2 nativa y, por lo tanto, ofrece menos sitios de unión para la TIH IgG 1 activadora de plaquetas.⁷⁸ En consecuencia, las plaquetas de individuos que expresan el alelo 131RR tienen mayor reactividad a TIH IgG que las plaque-

tas que expresan otras isoformas. En un estudio prospectivo de 144 pacientes con TIH cuyo genotipo se caracterizó por varias variantes genéticas, incluidas Fc γ RIIA H131R, dimorfismo HPA-1a/b que afecta a la glicoproteína IIIa y molécula de adhesión de células endoteliales de plaquetas-1 (L125V), el riesgo trombótico aumentó solo en individuos que expresaban el polimorfismo 131RR, que estaba presente en el 38% de los pacientes con trombosis frente al 18% sin trombosis (OR 2,9).⁴ Otros estudios también han examinado variantes genéticas que regulan la señalización de Fc γ RIIA. Se demostró que dos polimorfismos en CD148 (276QQ y 326RR), una tirosina fosfatasa que puede modular la señalización de Fc γ RIIA, protegen de la trombosis.⁷⁹ Se observaron hallazgos similares en estudios que investigaron TULA-2, una tirosina fosfatasa que desfosforila Syk.^{46,80} En humanos, la expresión de TULA-2 se correlacionó inversamente con la respuesta plaquetaria a los anticuerpos TIH,⁸⁰ mientras que la deficiencia murina de TULA-2 se asoció con una mayor reactividad plaquetaria y trombocitopenia grave en respuesta a los complejos inmunitarios.⁴⁶

Una vez activadas por TIH CIUG, las plaquetas propagan la trombosis a través de la generación de micropartículas procoagulantes,⁸¹ la regulación positiva de la P-selectina que media la formación de agregados de leucocitos plaquetarios^{82,83} y la liberación de FP4 y polifosfatos intracelula-

res.⁸⁴ El FP4 liberado se une a los GAG celulares en las plaquetas y/o al factor de von Willebrand extruido en el endotelio para formar sitios antigénicos para los anticuerpos TIH circulantes.⁸⁵

Monocitos

Los hallazgos de la participación de monocitos y neutrófilos en la patogenia de la TIH se remontan a los primeros estudios realizados por Kelton y colegas,⁵⁷ quienes demostraron que la adición de monocitos y neutrófilos a las plaquetas, en proporciones fisiológicas, inhibía la activación de las plaquetas por los anticuerpos de la TIH. Estas observaciones sugirieron la unión competitiva de anticuerpos TIH a GAG o Fc γ R celular. De hecho, estudios posteriores confirmaron la unión diferencial en TIH CIUG a los monocitos en comparación con las plaquetas. Esta mayor unión sirve como un reservorio fisiológico importante para los anticuerpos TIH y tiene un efecto moderador sobre la trombocitopenia in vivo. En el modelo TIH murino, el agotamiento de los monocitos usando liposomas de clodronato o cloruro de gadolinio exacerbaba notablemente la trombocitopenia, ya que los monocitos no están disponibles para unirse a los anticuerpos TIH.⁸⁶ El aumento de la unión de CIUG a los monocitos da como resultado una mayor actividad procoagulante, como lo indica la regulación positiva del ARNm de FT,^{87,88} la liberación de micropartículas que contienen FT⁸⁹ y el aumento de la expresión de FT en la superficie celular en respuesta a KKO o TIH IgG.⁸⁷⁻⁹⁰ La participación de los monocitos en la trombosis también fue evidente en el tamaño de los trombos formados después del agotamiento celular. En el modelo TIH murino, la depleción de monocitos inhibió notablemente la formación de trombos después de la infusión de KKO,⁸⁶ mientras que la depleción ex vivo de monocitos de sangre humana atenuó la deposición de plaquetas y la generación de fibrina.⁹¹ Los efectos mediados por CIUG sobre la activación de los monocitos dependían de Fc γ RIIA y de la señalización posterior a través de las quinasas Syk, ya que la inhibición de esta vía redujo notablemente la formación de trombina y fibrina.

Neutrófilos

Al igual que otras células que expresan Fc γ R, los neutrófilos se activan fácilmente mediante TIH CIUG. La activación celular se acompaña de una mayor expresión de CD11b,^{83,93} desgranulación⁸³⁻⁹⁵ y una mayor adhesión celular a través de L-selectina.⁹³ Estos eventos de activación, sin embargo, no parecen tan esenciales para la formación de trombos como la capacidad de las células activadas para liberar trampas extracelulares de neutrófilos (NET). Los NET son hebras extruidas de ácido desoxirribonucleico (ADN) y material granular que cumplen funciones importantes en la inmunidad innata, al atrapar patógenos.⁹⁶ Los NET también son críticos para la formación de trombos,⁹⁷ ya que se involucran directamente con plaquetas, glóbulos rojos y proteínas hemostáticas circulantes como FP4,⁹⁸ fibronectina y factor de von Willebrand.⁹⁹ Dos estudios recientes de Gollomp et al.⁹⁸ y Perdomo et al.⁹⁵ demostraron que los neutrófilos promueven la trombosis en TIH a través de la formación de NETS. Estos investigadores demostraron que los pacientes con TIH, en comparación con los sujetos de control, tienen evidencia

de NETosis en plasma, como lo indican los niveles elevados de ADN libre de células, histonas citrulinadas y mieloperoxidasa.^{95,98} Además, en estudios de microfluidos que utilizan sangre humana, plasma TIH o IgG se une a NET,⁹⁸ protege el ADN de la degradación por desoxirribonucleasas^{95,98} e induce la formación de trombos dependientes de neutrófilos.⁹⁵ Utilizando un modelo de lesión cremáster, Gollomp y sus colegas demostraron que había una acumulación significativa de neutrófilos y plaquetas en los trombos venosos, pero no en los arteriales, hallazgos que se reforzaron en ratones TIH que carecían de peptidil arginina deiminasa 4, una enzima esencial para la NETosis.⁹⁸ Usando un enfoque diferente para evaluar la trombosis, al evaluar la embolia pulmonar espontánea en lugar de la oclusión de la lesión inducida por láser, Perdomo y sus colegas encontraron que la inhibición de la NETosis a través de enfoques químicos o genéticos anuló la trombosis en ratones TIH, un proceso dependiente de Fc γ RIIA de neutrófilos, pero parecía relativamente independiente de las plaquetas.⁹⁵ Cabe señalar que, si bien las plaquetas no se consideraron esenciales para la NETosis en ambos estudios murinos, su presencia fue un determinante crítico del tamaño del trombo.^{95,98} Estos estudios murinos no solo demuestran un papel fundamental para la participación de los neutrófilos en la TIH, sino que también proporcionan un mecanismo importante (NET) mediante el cual estas células promueven la trombosis.

Células endoteliales

Si bien hay datos clínicos y de laboratorio persuasivos que indican la participación endotelial en TIH, los mecanismos por los cuales TIH CIUG activan estas células son menos claros. De las células endoteliales, solo las células microvasculares dérmicas expresan el Fc γ RIIA activador,¹⁰⁰ mientras que un número limitado de otros lechos endoteliales (células endoteliales sinusoidales hepáticas, placentarias y aórticas) expresan el receptor inhibitorio Fc γ RIIB.¹⁰¹ Si bien no hay evidencia de activación endotelial directa, existe un amplio respaldo para la lesión del espectador mediada por CIUG.

Los estudios histológicos de la microvasculatura de pacientes con TIH sometidos a amputaciones de extremidades indican múltiples trombos plaquetarios, células endoteliales infiltrantes e hiperplasia intraluminal de células endoteliales (CE).¹⁰² Los anticuerpos de los pacientes se unen directamente a las CE a través de los GAG celulares,^{59,64,103} promueven la deposición del complemento en las superficies celulares e inducen la actividad procoagulante.⁵⁹ La activación de CE por suero en TIH o IgG se ve marcadamente potenciada por las plaquetas, lo que conduce a una mayor expresión de proteínas de adhesión celular (E-selectina, ICAM-1, VCAM), liberación de citocinas (IL-1 β , IL6, PAI-1 y TNF α) y depósito de plaquetas.¹⁰⁴ Estos efectos celulares de las plaquetas son atenuados por la inhibición selectiva de los receptores plaquetarios GPIIb/IIIa o ADP.¹⁰⁴ En estudios de microfluidos, los anticuerpos de pacientes con KKO y/o TIH se unen fácilmente a los complejos FP4-VWF, promoviendo la adhesión plaquetaria y el agrandamiento de los trombos dentro de los canales de microfluidos.⁸⁵ En cámaras microfluídicas recubiertas con células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) o células endoteliales de aortas huma-

nas, la lesión química de las CE va acompañada de la liberación de Factor de vW al glucocáliz de las CE¹⁰⁵ y un aumento de la unión de FP4 a las cadenas de Factor de vW, lo que conduce a la expresión de sitios antigénicos para anticuerpos TIH.¹⁰⁵ En ratones transgénicos TIH, los anticuerpos TIH exacerban la formación de trombos en los sitios perilesionales del endotelio donde el FP4 liberado se une al endotelio y la oclusión del trombo puede modularse mediante el uso de ADAMTS13 o N-acetilcisteína.⁸⁵ Estos últimos estudios están de acuerdo con los hallazgos clínicos que muestran que los sitios de lesión endotelial, como los vasos que contienen catéteres venosos centrales, son particularmente propensos a la trombosis.⁵¹ Tomados en conjunto, estos estudios sugieren que el endotelio promueve la trombosis en TIH a través de respuestas a lesiones celulares directas o indirectas. La lesión física directa, tal vez a través de cateterismo, cirugía o enfermedad aterosclerótica subyacente, libera multímeros de vWF hemostáticos que favorecen la trombosis al unirse a las plaquetas y proporcionar sitios de unión adicionales para los anticuerpos TIH. El endotelio intacto podría activarse indirectamente mediante la activación del complemento y/o productos secretados de células portadoras de FcγRIIA, lo que conduce a la expresión de marcadores de adhesión y/o expresión de FT.

TRATAMIENTO

El tratamiento en TIH está dirigido a disminuir la intensa generación de trombina que acompaña a la enfermedad.¹⁰⁶ En el tratamiento de la TIH se han utilizado una serie de terapias aprobadas y no autorizadas que se analizan brevemente a continuación. Para obtener información detallada relacionada con la farmacología, la dosificación y/o el control de las terapias, se remite al lector a las guías y revisiones recientes.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹

Inhibidores directos de trombina (IDT)

El argatrobán y la bivalirudina son medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento de TIH, el último en el contexto de intervenciones coronarias percutáneas en pacientes con TIH. En los ensayos clínicos que condujeron a la aprobación del fármaco, el argatrobán redujo el riesgo de un resultado compuesto (nueva trombosis, muerte por trombosis, amputación por trombosis) en comparación con los controles históricos.¹¹⁰ Debido al aclaramiento hepático, el argatrobán tiene un papel limitado en pacientes con enfermedad hepática grave. La bivalirudina tiene una vida media más corta de aproximadamente 25 min en pacientes con función renal normal. Este agente se ha estudiado en detalle como una alternativa sin heparina para el bypass cardiopulmonar en pacientes con TIH aguda/subaguda que requieren cirugía cardíaca de emergencia^{111,112} pero no se usa comúnmente para esta indicación en la mayoría de los centros médicos debido a las altas tasas de sangrado.

Una consideración importante cuando se usan IDT es el concepto de confusión de la anticoagulación debido a las elevaciones iniciales del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) o la razón internacional normalizada (INR). La elevación inicial de aPTT o INR puede ser causada por IDT

o complicaciones asociadas con TIH de la coagulación intravascular diseminada y contribuir a la infradosificación de la terapia con IDT, lo que lleva al fracaso del tratamiento posterior debido a la anticoagulación subterapéutica.¹¹³

Cada vez se reconoce más que las complicaciones hemorrágicas por el uso de anticoagulantes alternativos también contribuyen a la morbilidad de la enfermedad en TIH. De hecho, estudios recientes indican que se producen complicaciones hemorrágicas en el 38-44% de los pacientes tratados con anticoagulantes distintos de la heparina.^{1,2} El ambiente protrombótico de TIH no mitiga el riesgo de sangrado, ya que varios estudios muestran que los pacientes con TIH parecen tan susceptibles a complicaciones hemorrágicas como aquellos sin enfermedad. En un gran estudio retrospectivo de 300 pacientes tratados con anticoagulación alternativa a heparinoides por TIH sospechada o confirmada, las tasas de hemorragia fueron similares en pacientes con o sin enfermedad, mientras que la enfermedad crítica, la disfunción renal y el recuento de plaquetas $<25 \times 10^9/L$ fueron más predictivos de riesgo de sangrado.²

Derivados de heparina

La HBPM está contraindicada en TIH debido a las altas tasas de reactividad cruzada con anticuerpos TIH.¹¹⁴ Fondaparinux, un pentasacárido sintético que contiene la secuencia de unión a heparina de la antitrombina, muestra una reactividad cruzada mínima con los anticuerpos TIH in vivo¹¹⁵ y por sí mismo, es una causa rara de TIH.¹¹⁶ Fondaparinux a menudo se usa fuera de etiqueta en pacientes con TIH,¹¹⁷ pero tiene una utilidad limitada en pacientes con enfermedad renal debido a la depuración renal y una vida media prolongada (15 a 20 horas).¹¹⁸ Danaparoid es un heparinoide que se compone principalmente de sulfato de heparán, pero no está disponible en los Estados Unidos.¹¹⁹ Además de su efecto anticoagulante, el fármaco inhibe la formación de complejos FP4-heparina que pueden contribuir adicionalmente a su eficacia.¹²⁰

Anticoagulantes orales directos (ACOD)

Los ACOD se utilizan cada vez más fuera de etiqueta para el tratamiento de TIH. De estos fármacos, rivaroxabán tiene la experiencia más publicada. Un estudio observacional prospectivo realizado por Linkins y colegas sobre el uso de rivaroxabán para el tratamiento de la TIH confirmada serológicamente, aunque alentador, tuvo que cerrarse prematuramente debido a la baja acumulación de pacientes.¹²¹ Una revisión bibliográfica reciente de la experiencia publicada y posterior al ensayo de los ACOD por el mismo grupo de Hamilton indica que estos agentes son seguros y efectivos para su uso en la TIH aguda, con resultados de ausencia de complicaciones de hemorragia y trombosis que ocurren en solo 1/46 (2.2%) pacientes tratados con rivaroxabán.¹²² Se observaron hallazgos comparables en pacientes tratados con apixabán y dabigatrán. Con base en este y otros informes similares en la literatura¹²³ el panel de directrices de la Sociedad Estadounidense de Hematología sobre TIH proporcionó recomendaciones condicionales para el uso de ACOD en TIH aguda en pacientes clínicamente estables que se consideran de riesgo

Aspecto evaluado	2 Puntos	1 Punto	0 Puntos
Trombocitopenia	Disminución del recuento de plaquetas $>50\% \geq 20$ y nadir de plaquetas	Recuento de plaquetas cae 30-50% o nadir de plaquetas 10-19	Disminución del recuento de plaquetas $<30\%$ o nadir de plaquetas <10
Momento de la caída del recuento de plaquetas	Aparición clara entre los días 5 y 10 o caída de plaquetas ≤ 1 día (exposición previa a heparina dentro de los 30 días)	Consistente con los días 5 a 10 de otoño, pero no claro (p. ej., falta de recuento de plaquetas); inicio después del día 10 \ddagger ; o caída ≤ 1 día (exposición previa a heparina (hace 30 a 100 días)	Disminución del recuento de plaquetas <4 días sin exposición reciente
Trombosis y otras secuelas	Trombosis nueva (confirmada); necrosis de la piel; reacción sistémica aguda posterior al bolo de heparina no fraccionada (HNF) intravenosa	Trombosis progresiva o recurrente; Lesiones cutáneas no necrosantes (eritematosas); Sospecha de trombosis (no comprobada)**	Ninguna
Otras causas de trombocitopenia	Ninguno aparente	Posible	Definitivo

TABLA 3: ÍNDICE DE LAS 4T PARA TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA (HIT) TOMADO DE LA REFERENCIA 140.¹⁴⁰

promedio de hemorragia.¹⁰⁷

Terapias no anticoagulantes

A pesar de la máxima anticoagulación, algunos pacientes con TIH desarrollan enfermedad refractaria, caracterizada por trombocitopenia grave y persistente, trombosis nueva y/o progresiva. Algunos de estos pacientes responden a terapias adicionales dirigidas a la respuesta inmune a través del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IVIG)¹²⁴ o recambio plasmático terapéutico (RPT). IVIG se informó por primera vez como una terapia complementaria en 1989 para la trombocitopenia.¹²⁵ Informes posteriores han demostrado que la IVIG interrumpe la activación plaquetaria por los anticuerpos TIH al interferir con la activación plaquetaria dependiente de Fc γ RIIA (126, 127) y es eficaz para el tratamiento de la trombosis^{124, 127, 128} y/o enfermedad refractaria.^{127, 129, 130} Si bien existen preocupaciones sobre el riesgo trombótico con IVIG,^{131, 132} un informe reciente que utiliza una gran base de datos de atención médica para pacientes hospitalizados sugiere que el tratamiento puede ser seguro.¹³³ El RPT es otra modalidad que a menudo se emplea como terapia complementaria para el tratamiento de la TIH aguda o subaguda, en particular para el tratamiento de cirugía cardíaca de emergencia¹³⁴ o como terapia de rescate para la enfermedad refractaria.¹³⁵ Se supone que la eficacia de la RPT en TIH es secundaria a la eliminación de Abs anti-FP4/H,¹³⁶ pero los inconvenientes incluyen solo efectos transitorios en la eliminación de anticuerpos y disponibilidad limitada en el entorno comunitario. Las terapias emergentes en la etapa preclínica incluyen proteasas bacterianas para escindir IgG (IdeS o enzima degradante de IgG de *Streptococcus pyogenes* 137 Syk 73 e inhibidores de la tirosina quinasa,⁶² así como inhibidores de la tetramerización de FP4,^{138, 139} Ante la sospecha clínica, se debe establecer el tratamiento; se ha descrito un sistema de puntuación (sistema de puntuación de las 4 t) para establecer la probabilidad de TIH antes de la

realización de pruebas de detección de anticuerpos tomado de (Tabla 3).¹⁴⁰

CONCLUSIONES

Los fenómenos trombóticos en TIH representa una respuesta multicelular orquestada. La TIH desencadena respuestas procoagulantes específicas de las células que se refuerzan mutuamente para generar un estado profundamente hipercoagulable. En la actualidad, las razones por las que algunos pacientes seropositivos desarrollan esta potente respuesta celular, mientras que la mayoría de los pacientes no la desarrollan, siguen siendo esquivas. Si bien algunas de estas diferencias pueden explicarse por la variación genética en varios mecanismos efectores,^{45, 46, 78, 80} no explican completamente la heterogeneidad de la expresión de la enfermedad. Se necesitan estudios adicionales centrados en aspectos menos caracterizados de la enfermedad, como la activación del complemento, estudios estructurales de complejos antigénicos y caracterización de anticuerpos patógenos y no patógenos. Los nuevos conocimientos sobre los mecanismos de la trombosis en TIH deberían traducirse en una mejor comprensión de otros trastornos trombóticos inmunomediados, como el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y/o el lupus eritematoso sistémico.

FINANCIAMIENTO

No se obtuvo ningún financiamiento externo para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en el desarrollo o publicación de este manuscrito.

REFERENCIAS

- [1] Kuter DJ, Konkle BA, Hamza TH, et al. Clinical outcomes in a cohort of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2017;92:730–738
- [2] Pishko AM, Lefler DS, Gimotty P, Paydary K, Fardin S, Arepally GM, Crowther M, Rice L, Vega R, Cines DB, Guevara JP, Cuker A. The risk of major bleeding in patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2019;17:1956–1965
- [3] Dhakal B, Kreuziger LB, Rein L, Kleman A, Fraser R, Aster RH, Hari P, Padmanabhan A. Disease burden, complication rates, and health-care costs of heparin-induced thrombocytopenia in the USA: A population-based study. *Lancet Haematol.* 2018;5:e220–e231
- [4] Gruel Y, Wayne C, Rollin J, et al. Comparative analysis of a French prospective series of 144 patients with heparin-induced thrombocytopenia (FRIGTIH) and the literature. *Thromb Haemost.* 2020;120:1096–1107.
- [5] Elalamy I, Tardy-Poncet B, Mulot A, de Maistre E, Pouplard C, Nguyen P, Cleret B, Gruel Y, Lecompte T, Tardy B, Group GHS. Risk factors for unfavorable clinical outcome in patients with documented heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res.* 2009;124:554–559.
- [6] Aguayo E, Sanaiha Y, Seo YJ, Mardock A, Bailey K, Dobaria V, Benharash P. Heparin-induced thrombocytopenia in cardiac surgery: Incidence, costs, and duration of stay. *Surgery.* 2018;164:1377–1381.
- [7] Favaloro EJ, McCaughan G, Mohammed S, Lau KKE, Gemmell R, Cavanaugh L, Donikian D, Kondo M, Brighton T, Pasalic L. TIH or miss? A comprehensive contemporary investigation of laboratory tests for heparin induced thrombocytopenia. *Pathology.* 2018;50:426–436.
- [8] Husseinzadeh HD, Gimotty PA, Pishko AM, Buckley M, Warkentin TE, Cuker A. Diagnostic accuracy of igg-specific versus polyspecific enzyme-linked immunoassays in heparin-induced thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2017;15:1203–1212.
- [9] Tardy B, Lecompte T, Mullier F, Wayne C, Pouplard C. Detection of platelet-activating antibodies associated with heparin-induced thrombocytopenia. *J Clin Med.* 2020;9.
- [10] Cook D, Meade M, Guyatt G, Walter S, Heels-Ansdell D, Warkentin TE, Zytaruk N, Crowther M, Geerts W, Cooper DJ, Vallance S, Qushmaq I, Rocha M, Berwanger O, Vlahakis NE. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2011;364:1305–1314.
- [11] Girolami B, Prandoni P, Stefani PM, Tanduo C, Sabbion P, Eichler P, Ramon R, Baggio G, Fabris F, Girolami A. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: A prospective cohort study. *Blood.* 2003;101:2955–2959.
- [12] Pouplard C, May MA, Iochmann S, Amiral J, Vissac AM, Marchand M, Gruel Y. Antibodies to platelet factor 4-heparin after cardiopulmonary bypass in patients anticoagulated with unfractionated heparin or a low-molecular-weight heparin : Clinical implications for heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation.* 1999;99:2530–2536.
- [13] Warkentin TE, Sheppard JI, Moore JC, Sigouin CS, Kelton JG. Quantitative interpretation of optical density measurements using FP4-dependent enzyme-immunoassays. *J Thromb Haemost.* 2008;6:1304–1312.
- [14] Mallik A, Carlson KB, DeSancho MT. A patient with ‘spontaneous’ heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis after undergoing knee replacement. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011;22:73–75.
- [15] Perrin J, Barraud D, Toussaint-Hacquard M, Bollaert PE, Lecompte T. Rapid onset heparin-induced thrombocytopenia (TIH) without history of heparin exposure: A new case of so-called ‘spontaneous’ TIH. *Thromb Haemost.* 2012;107:795–797.
- [16] Warkentin TE, Basciano PA, Knopman J, Bernstein RA. Spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome: 2 new cases and a proposal for defining this disorder. *Blood.* 2014;123:3651–3654.
- [17] Okata T, Miyata S, Miyasaka F, Maeda T, Toyoda K. Spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome without any proximate heparin exposure, infection, or inflammatory condition: Atypical clinical features with heparin-dependent platelet activating antibodies. *Platelets.* 2015;26:602–607.
- [18] Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2017;15:2099–2114.
- [19] 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;94:132–135.
- [20] Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med.* 1996;101:502–507.
- [21] Warkentin TE, Sheppard JA, Moore JC, Cook RJ, Kelton JG. Studies of the immune response in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2009;113:4963–4969.
- [22] Warkentin TE, Kelton JG. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med.* 2001;135:502–506.
- [23] Rice L, Attisha WK, Drexler A, Francis JL. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med.* 2002;136:210–215.
- [24] Padmanabhan A, Jones CG, Bougie DW, Curtis BR, McFarland JG, Wang D, Aster RH. Heparin-independent, FP4-dependent binding of TIH antibodies to platelets: Implications for TIH pathogenesis. *Blood.* 2015;125:155–161.
- [25] Wallis DE, Workman DL, Lewis BE, Steen L, Pifarre R, Moran JF. Failure of early heparin cessation as treatment for heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med.* 1999;106:629–635.
- [26] Padmanabhan A, Jones CG, Curtis BR, Bougie DW, Sullivan MJ, Peswani N, McFarland JG, Eastwood D, Wang D, Aster RH. A novel FP4-dependent platelet activation assay identifies patients likely to have heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis (TIH). *Chest.* 2016.
- [27] Samuelson-Bannow BT, Warad D, Jones C, et al. A prospective, blinded study of a FP4-dependent assay for TIH diagnosis. *Blood.* 2020. (First Edition).

- [28] Jones CG, Pechauer SM, Curtis BR, Bougie DW, Irani MS, Dhakal B, Pierce B, Aster RH, Padmanabhan A. A platelet factor 4-dependent platelet activation assay facilitates early detection of pathogenic heparin-induced thrombocytopenia antibodies. *Chest*. 2017;152:e77–e80.
- [29] Irani M, Siegal E, Jella A, Aster R, Padmanabhan A. Use of intravenous immunoglobulin g to treat spontaneous heparin-induced thrombocytopenia. *Transfusion*. 2019;59:931–934.
- [30] Poudel DR, Ghimire S, IDTHal R, Forman DA, Warkentin TE. Spontaneous TIH syndrome post-knee replacement surgery with delayed recovery of thrombocytopenia: A case report and literature review. *Platelets*. 2017;28:614–620.
- [31] Handschin AE, Trentz O, Kock HJ, Wanner GA. Low molecular weight heparin-induced skin necrosis—a systematic review. *Arch Surg* 2005;390:249–254.
- [32] Rosenberger LH, Smith PW, Sawyer RG, Hanks JB, Adams RB, Hedrick TL. Bilateral adrenal hemorrhage: The unrecognized cause of hemodynamic collapse associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Crit Care Med*. 2011;39:833–838.
- [33] Warkentin TE, Elavathil LJ, Hayward CP, Johnston MA, Russett JJ, Kelton JG. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Int Med*. 1997;127:804–812.
- [34] Hwang SR, Wang Y, Weil EL, Padmanabhan A, Warkentin TE, Pruthi RK. Cerebral venous sinus thrombosis associated with spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome after total knee arthroplasty. *Platelets*. 2020:1–5.
- [35] Moores G, Warkentin TE, Farooqi MAM, Jevtic SD, Zeller MP, Perera KS. Spontaneous heparin-induced thrombocytopenia presenting as cerebral venous sinus thrombosis. *Neurology: Clinical Practice*. 2020:10.1212/CPJ.0000000000000805.
- [36] Warkentin TE, Kelton JG, Crowther MA, Heddle NM, Hayward CP, Warkentin T. Venous limb gangrene during warfarin treatment of cancer-associated deep venous thrombosis. *Ann Int Med*. 2001;135:589–593.
- [37] Srinivasan AF, Rice L, Bartholomew JR, Rangaswamy C, La Perna L, Thompson JE, Murphy S, Baker KR. Warfarin-induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med*. 2004;164:66–70.
- [38] Warkentin TE, Safyan EL, Linkins LA. Heparin-induced thrombocytopenia presenting as bilateral adrenal hemorrhages. *N Engl J Med*. 2015;372:492–494.
- [39] Richard S, Perrin J, Lavandier K, Lacour JC, Ducrocq X. Cerebral venous thrombosis due to essential thrombocythemia and worsened by heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Platelets*. 2011;22:157–159.
- [40] Randi ML, Tezza F, Scapin M, Duner E, Scarparo P, Scandellari R, Fabris F. Heparin-induced thrombocytopenia in patients with philadelphia-negative myeloproliferative disorders and unusual splanchnic or cerebral vein thrombosis. *Acta Haematol*. 2010;123:140–145.
- [41] Meyer-Lindenberg A, Quenzel EM, Bierhoff E, Wolff H, Schindler E, Biniek R. Fatal cerebral venous sinus thrombosis in heparin-induced thrombotic thrombocytopenia. *Eur Neurol*. 1997;37:191–192.
- [42] Kyritsis AP, Williams EC, Schutta HS. Cerebral venous thrombosis due to heparin-induced thrombocytopenia. *Stroke*. 1990;21:1503–1505.
- [43] Boshkov LK, Warkentin TE, Hayward CP, Andrew M, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: Clinical and laboratory studies. *British Journal of Haematology*. 1993;84:322–328.
- [44] Lee DH, Warkentin TE, Denomme GA, Lagrotteria DD, Kelton JG. Factor v leiden and thrombotic complications in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 1998;79:50–53.
- [45] Rollin J, Pouplard C, Gratacap MP, Leroux D, May MA, Aupart M, Gouilleux-Gruart V, Payrastra B, Gruel Y. Polymorphisms of protein tyrosine phosphatase cd148 influence fcgammariia-dependent platelet activation and the risk of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2012;120:1309–1316.
- [46] Zhou Y, Abraham S, Renna S, Edelstein LC, Dangelmaier CA, Tsygankov AY, Kunapuli SP, Bray PF, McKenzie SE. Tula-2 (t-cell ubiquitin ligand-2) inhibits the platelet fc receptor for igg iia (fcgammariia) signaling pathway and heparin-induced thrombocytopenia in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:2315–2323.
- [47] Witten A, Bolbrinker J, Barysenka A, Huber M, Rühle F, Nowak-Göttl U, Garbe E, Kreutz R, Stoll M. Targeted resequencing of a locus for heparin-induced thrombocytopenia on chromosome 5 identified in a genome-wide association study. *J Mol Med (Berl)*. 2018;96:765–775.
- [48] Karnes JH, Cronin RM, Rollin J, et al. A genome-wide association study of heparin-induced thrombocytopenia using an electronic medical record. *Thromb Haemost*. 2015;113:772–781.
- [49] Karnes JH, Shaffer CM, Cronin R, Bastarache L, Gaudieri S, James I, Pavlos R, Steiner HE, Mosley JD, Mallal S, Denny JC, Phillips EJ, Roden DM. Influence of human leukocyte antigen (hla) alleles and killer cell immunoglobulin-like receptors (kir) types on heparin-induced thrombocytopenia (TIH). *Pharmacotherapy*. 2017;37:1164–1171.
- [50] Pouplard C, Cornillet-Lefebvre P, Attaoua R, Leroux D, Lecocq-Lafon C, Rollin J, Grigorescu F, Nguyen P, Gruel Y. Interleukin-10 promoter microsatellite polymorphisms influence the immune response to heparin and the risk of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res*. 2012;129:465–469.
- [51] Hong AP, Cook DJ, Sigouin CS, Warkentin TE. Central venous catheters and upper-extremity deep-vein thrombosis complicating immune heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2003;101:3049–3051.
- [52] Mian H, Warkentin TE, Sheppard JJ, MacDonald A, Linkins LA, Bengler A, Foley R. Autoimmune TIH due to apheresis catheter heparin flushes for stem cell harvesting before auto-transplantation for myeloma. *Blood*. 2017;130:1679–1682.
- [53] Alberio L, Kimmerle S, Baumann A, Taleghani BM, Biasiutti FD, Lammle B. Rapid determination of anti-heparin/platelet factor 4 antibody titers in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med*. 2003;114:528–536.

- [54] Baroletti S, Hurwitz S, Conti NA, Fanikos J, Piazza G, Goldhaber SZ. Thrombosis in suspected heparin-induced thrombocytopenia occurs more often with high antibody levels. *Am J Med.* 2012;125:44–49.
- [55] Zwicker JI, Uhl L, Huang WY, Shaz BH, Bauer KA. Thrombosis and elisa optical density values in hospitalized patients with heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2004;2:2133–2137.
- [56] Warkentin TE, Sheppard J-AI, 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;146:341–346.
- [57] Kelton JG, Sheridan D, Santos A, Smith J, Steeves K, Smith C, Brown C, Murphy WG. Heparin-induced thrombocytopenia: Laboratory studies. *Blood.* 1988;72:925–930.
- [58] 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;73:235–240.
- [59] Cines DB, Tomaski A, Tannenbaum S. Immune endothelial-cell injury in heparin-associated thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 1987;316:581–589.
- [60] Daeron M. Fc receptor biology. *Annu Rev Immunol.* 1997;15:203–234.
- [61] Arman M, Krauel K. Human platelet igg fc receptor fc-gammariia in immunity and thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2015;13:893–908.
- [62] Goldmann L, Duan R, Kragh T, Wittmann G, Weber C, Lorenz R, von Hundelshausen P, Spannagl M, Siess W. Oral bruton tyrosine kinase inhibitors block activation of the platelet fc receptor cd32a (fcgammariia): A new option in TIH? *Blood Adv.* 2019;3:4021–4033.
- [63] McKenzie SE, Taylor SM, Malladi P, Yuhan H, Cassel DL, Chien P, Schwartz E, Schreiber AD, Surrey S, Reilly MP. The role of the human fc receptor fc gamma riia in the immune clearance of platelets: A transgenic mouse model. *J Immunol* 1999;162:4311–4318.
- [64] Arepally GM, Kamei S, Park KS, Kamei K, Li ZQ, Liu W, Siegel DL, Kisiel W, Cines DB, Poncz M. Characterization of a murine monoclonal antibody that mimics heparin-induced thrombocytopenia antibodies. *Blood.* 2000;95:1533–1540.
- [65] Reilly MP, Taylor SM, Hartman NK, Arepally GM, Sachais BS, Cines DB, Poncz M, McKenzie SE. Heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis in a transgenic mouse model requires human platelet factor 4 and platelet activation through FcgammaRIIa. *Blood.* 2001;98:2442–2447.
- [66] Cines DB, Kaywin P, Bina M, Tomaski A, Schreiber AD. Heparin-associated thrombocytopenia. *New Engl J Med.* 1980;303:788–795.
- [67] Chong BH, Grace CS, Rozenberg MC. Heparin-induced thrombocytopenia: Effect of heparin platelet antibody on platelets. *Br J Haematol.* 1981;49:531–540.
- [68] Stricker RB, Reyes PT, Corash L, Shuman MA. Evidence that a 210,000-molecular-weight glycoprotein (gp 210) serves as a platelet fc receptor. *J Clin Invest.* 1987;79:1589–1594.
- [69] Liem TK, Teel R, Shukla S, Silver D. The glycoprotein iib/iiia antagonist c7e3 inhibits platelet aggregation in the presence of heparin-associated antibodies. *J Vasc Surg.* 1997;25:124–130.
- [70] Jeske WP, Walenga JM, Szatkowski E, Ero M, Herbert JM, Haas S, Bakhos M. Effect of glycoprotein iib/iiia antagonists on the TIH serum induced activation of platelets. *Thromb Res.* 1997;88:271–281.
- [71] Polgár J, Eichler P, Greinacher A, Clemetson KJ. Adenosine diphosphate (adp) and adp receptor play a major role in platelet activation/aggregation induced by sera from heparin-induced thrombocytopenia patients. *Blood.* 1998;91:549–554.
- [72] Gratacap MP, Herault JP, Viala C, Ragab A, Savi P, Herbert JM, Chap H, Plantavid M, Payrastre B. Fcgammariia requires a gi-dependent pathway for an efficient stimulation of phosphoinositide 3-kinase, calcium mobilization, and platelet aggregation. *Blood.* 2000;96:3439–3446.
- [73] Reilly MP, Sinha U, Andre P, Taylor SM, Pak Y, Deguzman FR, Nanda N, Pandey A, Stolla M, Bergmeier W, McKenzie SE. Prt-060318, a novel syk inhibitor, prevents heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis in a transgenic mouse model. *Blood.* 2011;117:2241–2246.
- [74] Warkentin TE, Hayward CP, Smith CA, Kelly PM, Kelton JG. Determinants of donor platelet variability when testing for heparin-induced thrombocytopenia. *J Lab Clin Med.* 1992;120:371–379.
- [75] Arepally G, McKenzie SE, Jiang XM, Poncz M, Cines DB. Fc gamma RIIA H/R 131 polymorphism, subclass-specific IgG anti-heparin/platelet factor 4 antibodies and clinical course in patients with heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Blood.* 1997;89:370–375.
- [76] Carlsson LE, Santoso S, Baurichter G, Kroll H, Papenberg S, Eichler P, Westerdaal NA, Kiefel V, van de Winkel JG, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: new insights into the impact of the FcgammaRIIa-RH131 polymorphism. *Blood.* 1998;92:1526–1531.
- [77] Trikalinos TA, Karassa FB, Ioannidis JP. Meta-analysis of the association between low-affinity fcgamma receptor gene polymorphisms and hematologic and autoimmune disease. *Blood.* 2001;98:1634–1635.
- [78] Rollin J, Pouplard C, Sung HC, Leroux D, Saada A, Gouilleux-Gruart V, Thibault G, Gruel Y. Increased risk of thrombosis in fcgammariia 131rr patients with TIH due to defective control of platelet activation by plasma IgG2. *Blood.* 2015;125:2397–2404.
- [79] Leroux D, Canepa S, Viskov C, Mourier P, Herman F, Rollin J, Gruel Y, Pouplard C. Binding of heparin-dependent antibodies to FP4 modified by enoxaparin oligosaccharides: Evaluation by surface plasmon resonance and serotonin release assay. *J Thromb Haemost.* 2012;10:430–436.
- [80] Zhou Y, Abraham S, Andre P, Edelstein LC, Shaw CA, Dangelmaier CA, Tsygankov AY, Kunapuli SP, Bray PF, McKenzie SE. Anti-miR-148a regulates platelet FcRIIA signaling and decreases thrombosis in vivo in mice. *Blood.* 2015;126:2871–2881. doi: 10.1182/blood-2015-02-631135.

- [81] Warkentin TE, Hayward CP, Boshkov LK, Santos AV, Shepard JA, Bode AP, Kelton JG. 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;84:3691–3699.
- [82] Khairy M, Lasne D, Brohard-Bohn B, Aiach M, Rendu F, Bachelot-Loza C. A new approach in the study of the molecular and cellular events implicated in heparin-induced thrombocytopenia. Formation of leukocyte-platelet aggregates. *Thromb Haemost*. 2001;85:1090–1096.
- [83] Khairy M, Lasne D, Amelot A, Crespin M, Rendu F, Aiach M, Bachelot-Loza C. Polymorphonuclear leukocyte and monocyte activation induced by plasma from patients with heparin-induced thrombocytopenia in whole blood. *Thromb Haemost*. 2004;92:1411–1419.
- [84] Cines DB, Yarovoi SV, Zaitsev SV, et al. Polyphosphate/platelet factor 4 complexes can mediate heparin-independent platelet activation in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2016;1:62–74.
- [85] Johnston I, Sarkar A, Hayes V, Koma GT, Arepally GM, Chen J, Chung DW, Lopez JA, Cines DB, Rauova L, Poncz M. Recognition of FP4-vwf complexes by heparin-induced thrombocytopenia antibodies contributes to thrombus propagation. *Blood*. 2020;135:1270–1280.
- [86] Rauova L, Hirsch JD, Greene TK, Zhai L, Hayes VM, Kowalska MA, Cines DB, Poncz M. Monocyte-bound FP4 in the pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2010;116:5021–5031.
- [87] Pouplard C, Iochmann S, Renard B, Herault O, Colombat P, Amiral J, Gruel Y. Induction of monocyte tissue factor expression by antibodies to heparin-platelet factor 4 complexes developed in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2001;97:3300–3302.
- [88] Lhermusier T, van Rottem J, Garcia C, Xuereb JM, Ragab A, Martin V, Gratacap MP, Sie P, Payrastre B. The syk-kinase inhibitor r406 impairs platelet activation and monocyte tissue factor expression triggered by heparin-FP4 complex directed antibodies. *J Thromb Haemost*. 2011;9:2067–2076.
- [89] Kasthuri RS, Glover SL, Jonas W, McEachron T, Pawlinski R, Arepally GM, Key NS, Mackman N. FP4/heparin-antibody complex induces monocyte tissue factor expression and release of tissue factor positive microparticles by activation of FcRI. *Blood*. 2012;119:5285–5293.
- [90] Arepally GM, Mayer IM. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia stimulate monocytic cells to express tissue factor and secrete interleukin-8. *Blood*. 2001;98:1252–1254.
- [91] Tutwiler V, Madeeva D, Ahn HS, Andrianova I, Hayes V, Zheng XL, Cines DB, McKenzie SE, Poncz M, Rauova L. Platelet transactivation by monocytes promotes thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2016;127:464–472.
- [92] Batar P, Dale GL. Simultaneous engagement of thrombin and fcriia receptors results in platelets expressing high levels of procoagulant proteins. *J Lab Clin Med*. 2001;138:393–402.
- [93] Xiao Z, Visentin GP, Dayananda KM, Neelamegham S. Immune complexes formed following the binding of anti-platelet factor 4 (cxcl4) antibodies to cxcl4 stimulate human neutrophil activation and cell adhesion. *Blood*. 2008;112:1091–1100.
- [94] Duarte M, Kuchibhatla M, Khandelwal S, Arepally GM, Lee GM. Heterogeneity in neutrophil responses to immune complexes. *Blood Adv*. 2019;3:2778–2789.
- [95] Perdomo J, Leung HHL, Ahmadi Z, Yan F, Chong JJH, Passam FH, Chong BH. Neutrophil activation and netosis are the major drivers of thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia. *Nat Commun*. 2019;10:1322.
- [96] Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303:1532–1535.
- [97] Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: Tangled up in nets. *Blood*. 2014;123:2768–2776.
- [98] Gollomp K, Kim M, Johnston I, Hayes V, Welsh J, Arepally GM, Kahn M, Lambert MP, Cuker A, Cines DB, Rauova L, Kowalska MA, Poncz M. Neutrophil accumulation and net release contribute to thrombosis in TIH. *JCI Insight*. 2018;3.
- [99] Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD Jr., Wroblewski SK, Wakefield TW, Hartwig JH, Wagner DD. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:15880–15885.
- [100] Groger M, Sarmay G, Fiebiger E, Wolff K, Petzelbauer P. Dermal microvascular endothelial cells express cd32 receptors in vivo and in vitro. *J Immunol*. 1996;156:1549–1556.
- [101] Anderson CL, Ganesan LP, Robinson JM. The biology of the classical fc receptors in non-hematopoietic cells. *Immunol Rev*. 2015;268:236–240.
- [102] Kwaan HC, Sakurai S. Endothelial cell hyperplasia contributes to thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25 Suppl 1:23–27.
- [103] Visentin GP, Ford SE, Scott JP, Aster RH. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells. *J Clin Invest*. 1994;93:81–88.
- [104] Herbert JM, Savi P, Jeske WP, Walenga JM. Effect of sr121566a, a potent gp iib-iiiia antagonist, on the TIH serum/heparin-induced platelet mediated activation of human endothelial cells. *Thromb Haemost*. 1998;80:326–331.
- [105] Hayes V, Johnston I, Arepally GM, McKenzie SE, Cines DB, Rauova L, Poncz M. Endothelial antigen assembly leads to thrombotic complications in heparin-induced thrombocytopenia. *J Clin Invest*. 2017;127:1090–1098.
- [106] Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, Kwasny H, Luz M. Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic complications: Meta-analysis of 2 prospective trials to assess the value of parenteral treatment with lepirudin and its therapeutic aPTT range. *Blood*. 2000;96:846–851.
- [107] Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, Linkins LA, Rodner SB, Selleng S, Warkentin TE, Wex A, Mustafa RA, Morgan RL, Santesso N. American society of hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2018;2:3360–3392.

- [108] Kelton JG, Arnold DM, Bates SM. Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. *New Engl J Med.* 2013;368:737–744.
- [109] Hogan M, Berger JS. Heparin-induced thrombocytopenia (TIH): Review of incidence, diagnosis, and management. *Vasc Med.* 2020;25:160–173.
- [110] Lewis BE, Wallis DE, Hursting MJ, Levine RL, Leya F. Effects of argatroban therapy, demographic variables, and platelet count on thrombotic risks in heparin-induced thrombocytopenia. *Chest.* 2006;129:1407–1416.
- [111] Dyke CM, Koster A, Veale JJ, Maier GW, McNiff T, Levy JH. Preemptive use of bivalirudin for urgent on-pump coronary artery bypass grafting in patients with potential heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:299–303.
- [112] Dyke CM, Smedira NG, Koster A, Aronson S, McCarthy HL 2nd, Kirshner R, Lincoff AM, Spiess BD. A comparison of bivalirudin to heparin with protamine reversal in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: The evolution-on study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:533–539.
- [113] Warkentin TE. Anticoagulant failure in coagulopathic patients: PTT confounding and other pitfalls. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13:25–43.
- [114] Vun CM, Evans S, Chong BH. Cross-reactivity study of low molecular weight heparins and heparinoid in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res.* 1996;81:525–532.
- [115] Savi P, Chong BH, Greinacher A, Gruel Y, Kelton JG, Warkentin TE, Eichler P, Meuleman D, Petitou M, Herault JP, Cariou R, Herbert JM. Effect of fondaparinux on platelet activation in the presence of heparin-dependent antibodies: A blinded comparative multicenter study with unfractionated heparin. *Blood.* 2005;105:139–144.
- [116] Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med.* 2007;356:2653–2655.
- [117] Kang M, Alahmadi M, Sawh S, Kovacs MJ, Lazo-Langner A. Fondaparinux for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia: A propensity score-matched study. *Blood.* 2015;125:924–929.
- [118] Zhang Y, Zhang M, Tan L, Pan N, Zhang L. The clinical use of fondaparinux: A synthetic heparin pentasaccharide. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2019;163:41–53.
- [119] Chong BH, Gallus AS, Cade JF, Magnani H, Manoharan A, Oldmeadow M, Arthur C, Rickard K, Gallo J, Lloyd J, Seshadri P, Chesterman CN, Australian TIHSG. 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;86:1170–1175.
- [120] Krauel K, Fürll B, Warkentin TE, Weitschies W, Kohlmann T, Sheppard JI, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia—therapeutic concentrations of danaparoid, unlike fondaparinux and direct thrombin inhibitors, inhibit formation of platelet factor 4-heparin complexes. *J Thromb Haemost.* 2008;6:2160–2167.
- [121] Linkins LA, Warkentin TE, Pai M, Shivakumar S, Manji RA, Wells PS, Wu C, Nazi I, Crowther MA. Rivaroxaban for treatment of suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia study. *J Thromb Haemost.* 2016.
- [122] Warkentin TE, Pai M, Linkins LA. Direct oral anticoagulants for treatment of TIH: Update of hamilton experience and literature review. *Blood.* 2017;130:1104–1113.
- [123] Davis KA, Davis DO. Direct acting oral anticoagulants for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 2017;99:332–335.
- [124] Warkentin TE. High-dose intravenous immunoglobulin for the treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: A review. *Expert Rev Hematol.* 2019;12:685–698.
- [125] Frame JN, Mulvey KP, Phares JC, Anderson MJ. Correction of severe heparin-associated thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin. *Ann Int Med.* 1989;111:946–947.
- [126] Greinacher A, Liebenhoff U, Kiefel V, Presek P, Mueller-Eckhardt C. Heparin-associated thrombocytopenia: The effects of various intravenous igg preparations on antibody mediated platelet activation—a possible new indication for high dose IVIG. *Thromb Haemost.* 1994;71:641–645.
- [127] Padmanabhan A, Jones CG, Pechauer SM, Curtis BR, Bougie DW, Irani MS, Bryant BJ, Alperin JB, Deloughery TG, Mulvey KP, Dhakal B, Wen R, Wang D, Aster RH. Ivig for treatment of severe refractory heparin-induced thrombocytopenia. *Chest.* 2017;152:478–485.
- [128] Winder A, Shoenfeld Y, Hochman R, Keren G, Levy Y, Eldor A. High-dose intravenous gamma-globulins for heparin-induced thrombocytopenia: A prompt response. *J Clin Immunol.* 1998;18:330–334.
- [129] Park BD, Kumar M, Nagalla S, De Simone N, Aster RH, Padmanabhan A, Sarode R, Rambally S. Intravenous immunoglobulin as an adjunct therapy in persisting heparin-induced thrombocytopenia. *Transfus Apher Sci.* 2018;57:561–565.
- [130] Arcinas LA, Manji RA, Hrymak C, Dao V, Sheppard JI, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia and venous limb gangrene after aortic dissection repair: In vitro and in vivo effects of intravenous immunoglobulin. *Transfusion.* 2019;59:1924–1933.
- [131] Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: Risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology.* 1994;44:223–226.
- [132] Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. *Lancet.* 1986;2:217–218.
- [133] Dhakal B, Rein L, Szabo A, Padmanabhan A. Use of intravenous immunoglobulin G in TIH patients is not associated with increased rates of thrombosis: A population-based study. *Chest.* 2020.
- [134] Warkentin TE, Sheppard JA, Chu FV, Kapoor A, Crowther MA, Gangji A. Plasma exchange to remove TIH antibodies: Dissociation between enzyme-immunoassay and platelet activation test reactivities. *Blood.* 2015;125:195–198.

- [135] Jaben EA, Torloni AS, Pruthi RK, Winters JL. Use of plasma exchange in patients with heparin-induced thrombocytopenia: A report of two cases and a review of the literature. *J Clin Apher.* 2011;26:219–224.
- [136] Robinson JA, Lewis BE. Plasmapheresis in the management of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Hematol.* 1999;36:29–32.
- [137] Kizlik-Masson C, Deveuve Q, Zhou Y, Vayne C, Thibault G, McKenzie SE, Pouplard C, Loyau S, Gruel Y, Rollin J. Cleavage of anti-FP4/heparin IgG by a bacterial protease and potential benefit in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2019;133:2427–2435.
- [138] Sachais BS, Rux AH, Cines DB, Yarovoi SV, Garner LI, Watson SP, Hinds JL, Rux JJ. Rational design and characterization of platelet factor 4 antagonists for the study of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2012;119:5955–5962.
- [139] Cai Z, Yarovoi SV, Zhu Z, Rauova L, Hayes V, Lebedeva T, Liu Q, Poncz M, Arepally G, Cines DB, Greene MI. Atomic description of the immune complex involved in heparin-induced thrombocytopenia. *Nat Commun.* 2015;6:8277.
- [140] 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.* 4 (2006), pp. 759-65 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01787.x>