



DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i6.4114

Trombocitopenia inducida por heparinas, revisión de los mecanismos implicados, diagnóstico y manejo de un evento adverso complejo

Juan Sebastián Theran león

jtheran554@unab.edu.co

<https://orcid.org/0000-0002-4742-0403>

Residente medicina familiar UDES-Bucaramanga, Colombia

Didier Karina Vera Quintero

Kary_1_2_3@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-2955-5328>

Medica general de la universidad de Santander ,Bucaramanga

Paula Andrea Sánchez Quiñonez

psanchez71@unab.edu.co

<https://orcid.org/0000-0002-0578-1665>

Médico General de la
Universidad Autónoma de Bucaramanga,
Colombia

Barbara Yuliana Quintero Arevalo

Bquintero112@unab.edu.co

<https://orcid.org/0000-0002-5380-1616>

Medica especialista en auditoria medica
de la universidad autónoma de Bucaramanga

Stephanía Julieth Nariño Anaya

Stephanienarino95@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-1494-653x>

Médico general de la universidad autónoma de bucaramanga

Correspondencia: jtheran554@unab.edu.co

Artículo recibido 27 noviembre 2022 Aceptado para publicación: 27 diciembre 2022

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo

Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 

Cómo citar: Theran león , J. S., Vera Quintero , D. K., Sánchez Quiñonez , P. A., Quintero Arevalo , B. Y., & Nariño Anaya , S. J. (2022). Trombocitopenia inducida por heparinas, revisión de los mecanismos implicados, diagnóstico y manejo de un evento adverso complejo. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 6(6), 10015-10038.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i6.4114

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.

Palabras clave: *heparina; trombocitopenia; trombosis; plaquetas; investigación básica; traslacional; clínica; modelos animales de enfermedades humanas; investigación científica básica; estudios clínicos; mecanismos; fisiopatología; plaquetas; estudios traslacionales*

Heparin-induced thrombocytopenia, review of the mechanisms involved, diagnosis and management of a complex adverse event

ABSTRACT

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.

Keywords: *heparin; thrombocytopenia; thrombosis; platelets; basic; translational; clinical research; animal models of human disease; basic science research; clinical studies; mechanisms; pathophysiology; platelets; translational studies*

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% (Kuter et al., 2017) (Pishko et al., 2019). 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 (Pishko et al., 2019). Incluso con el uso de anticoagulantes alternativos, la trombosis contribuye a los desenlaces fatales en ~6–26% de los pacientes con TIH (Gruel et al., 2020).

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. Para temas relacionados con otros aspectos de la enfermedad, como la epidemiología (Aguayo et al., 2018) ; (Dhakal et al., 2018) el diagnóstico (Favaloro et al., 2018) o las pruebas de laboratorio (Shantanam & MUELLER, 2018a) (Tardy et al., 2020) en TIH.

METODOLOGÍA

La metodología utilizada para la elaboración de este artículo fue por medio de la consulta de bases de datos, tales como lo son: Google Scholar, PubMed, UpToDate y SciELO. La búsqueda se realizó utilizando las siguientes palabras: “: heparina, trombocitopenia, trombosis, plaquetas, investigación básica, traslacional, clínica, modelos animales de enfermedades humanas, investigación científica básica, estudios clínicos, mecanismos, fisiopatología, plaquetas, estudios traslacionales”, Los criterios de inclusión de la búsqueda fueron: información de los últimos 25 años, en idioma español o inglés y que fueran artículos de revisión, metaanálisis o revisiones sistemáticas.

Posterior a eso, se obtuvieron 79 artículos, de los cuales se excluyeron aquellos que no contenían información valiosa y actualizada que respondiera al objetivo de la presente revisión. Posterior a la exclusión, se obtuvieron 50 artículos que cumplen con los requisitos propuestos. A continuación se abordara un derrotero donde se abordara su definición, características, epidemiología, mecanismos fisiopatológicos, diagnóstico, implicaciones terapéuticas y avances al respecto.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

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 (Aguayo et al., 2018); (Dhakal et al., 2018); (Girolami et al., 2003) (Zealand et al., 2011). 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 (Dhakal et al., 2018). 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 (Pouplard et al., 1999); (Warkentin et al., 2008). Si bien se han informado casos aislados de TIH espontánea en los últimos años, (Greinacher et al., 2017); (Mallik et al., 2011) 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 ($<150\ 000/\mu\text{L}$) 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 (Greinacher et al., 2005)

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 (1, 2) (Tabla 1). 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% (G. M. Arepally & Padmanabhan, 2021a); (Warkentin & Kelton, 1996)

Tabla 2: Características clínicas de la trombosis en TIH

Estudiar	Tipo de estudio (n.º total de pacientes/n.º de pacientes TIH)	Prevalencia de trombosis en el momento del diagnóstico	Eventos de trombosis arterial versus venosa en la presentación	Desarrollo de trombosis nueva/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	Retrospectiva multicentro (114/49)	59%	1:1	43%	8%	53%
Kuter et al., 2017 ¹	Retrospectiva multicentro (442/355)	20%	NR *	19%	3%	22%
Pishko et al., 2019 ²]	Retrospectiva de un solo centro (310/42)	64%	1:4	36%	NR	26%
Gachas et al., 2020 ⁴	Retrospectiva multicentro (144/144)	40%	1:3	NR *	4%	6%

* No registrado

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 (Warkentin et al., 2009). 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 (Greinacher et al., 2005). 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 (Alkharashi, 2019); (Padmanabhan et al., 2015). 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 (Wallis et al., 1999)

De hecho, la activación plaquetaria dependiente de FP4, pero independiente de la heparina (Padmanabhan et al., 2016); (Shantanam & MUELLER, 2018b) puede identificar un subconjunto de pacientes con TIH "autoinmune" cuyas manifestaciones de la enfermedad a menudo son tardías o graves (Greinacher et al., 2017)

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) (Greinacher et al., 2005)

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 arterial puede ser más común después de una cirugía cardíaca (Gruel et al., 2020) y es más probable que la TIH espontánea sea precipitada por una cirugía ortopédica reciente (Poudel et al., 2017). Las presentaciones distintivas, 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) (Handschin et al., 2005); (Moore et al., 2020).

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 (Handschin et al., 2005). 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 (Srinivasan et al., 2004); (Warkentin, 2001);(Warkentin et al., 1997). 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 (Coates et al., 2011); (Yanta & Pizon, 2015). Raras presentaciones de TVC han sido reportadas en casos espontáneos (Hwang et al., 2021); (Moores et al., 2020) así como TIH inducida por fármacos (Kyritsis et al., 1990); (Richard et al., 2011)

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 (Boshkov et al., 1993); (Miñano et al., 2008). 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 tirosina 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 (Rollin et al., 2012); (Zhou et al., 2016).

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 (Pouplard et al., 2012); (Witten et al., 2018), 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 patogenia 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 (Boshkov et al., 1993);(Dhakal et al., 2018); (Gruel et al., 2020); (Hong et al., 2003). La lesión endotelial asociada con los catéteres venosos centrales coloca a los pacientes en mayor riesgo de trombosis venosa (Hong et al., 2003);(Hira Mian, 1 Theodore E. Warkentin, 2, 3 Jo-Ann I. Sheppard, 3 Anna MacDonald, 4 Lori-Ann Linkins, 2 Ann Benger, 1 & Foley1-3, 2017)

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 (Alberio et al., 2003).

Algunos de estos anticuerpos evaluables o de las pruebas funcionales son las aquí señaladas en la tabla 2.

TABLA 2 Métodos de laboratorio para la detección de anticuerpos anticomplejo heparina-factor 4 plaquetario

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

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 (Baroletti et al., 2012). 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 (Alberio & Lämmle, 2005) 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 (Warkentin et al., 2005). 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 RIIA (en plaquetas, monocitos y neutrófilos) (Chong et al., 1989); (Kelton et al., 1988) o activan indirectamente las células endoteliales a través de mecanismos no Fc γ R (Paffenbarger et al., 1994) El Fc γ RIIA 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 (Da, 1997); (Goldmann et al., 2019). La agrupación de los receptores Fc γ RIIA 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 Ca^{2+} , desgranulación, producción de citoquinas y activación celular (Da, 1997).

Aunque Fc γ RIIA estuvo implicado en la activación celular por anticuerpos TIH en la década de 1980 (Kelton et al., 1988), 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 RIIA (63) 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 RIIA, para caracterizar los requisitos in vivo para la trombosis. Los ratones transgénicos únicos, que expresan los transgenes hFP4 o hFc γ RIIA, no desarrollaron trombocitopenia o trombosis cuando se les inyectó un anticuerpo monoclonal similar a TIH (KKO) (G. M. Arepally et al., 2000) 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 (Reilly et al., 2001). Además de establecer los requisitos para Fc γ RIIA 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) (Greinacher et al., 2005) hasta su función central en los ensayos funcionales que a menudo se utilizan para la confirmación diagnóstica (Warkentin et al., 2005). Los primeros estudios de TIH se centraron en los efectos de la activación del complemento en las respuestas plaquetarias (Chong et al., 1981); (Zinkovsky & Antonopoulos, 2008). Estos estudios demostraron un aumento del depósito de complemento en las plaquetas circulantes de pacientes con TIH (Zinkovsky & Antonopoulos, 2008), la fijación del complemento por TIH IgG, (Chong et al., 1981); (Zinkovsky & Antonopoulos, 2008), y los requisitos de los componentes de la vía clásica en la activación plaquetaria (Zinkovsky & Antonopoulos,

2008). Una vez que se identificaron los FcγR plaquetarios en 1987 (Stricker et al., 1987) el campo cambió su enfoque a las investigaciones de este receptor celular como un objetivo para los complejos inmunes por TIH. (Chong et al., 1989); (Kelton et al., 1988) 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 FcγRII y no involucraba a los receptores de glicoproteína (GP), Ib/ V/ y IIb/IIIa IX (Chong et al., 1989); (Kelton et al., 1988); 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 70)(Liem et al., 1997); , no impedían la liberación de 14 C-serotonina radiomarcada (Chong et al., 1981);(Trikalinos et al., 2001) que requería vías de señalización dependientes de ADP y P2Y₁₂ o Gi (Gratacap et al., 2000); (Polgár et al., 1998);

Los estudios in vivo que utilizan el modelo TIH murino han validado la importancia de las vías de señalización de FcγRIIA 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 (Reilly et al., 2011).

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 variabilidad 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 FcγRIIA a los complejos inmunitarios TIH. De estos determinantes genéticos, el polimorfismo FcγRIIA 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 (G. Arepally et al., 1997); (Trikalinos et al., 2001). Sin embargo, un estudio reciente ha revisado las consecuencias funcionales de la expresión alélica de 131RR en el contexto de otras IgG

endógenas (Gruel et al., 2020);(Rollin et al., 2015) 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 (Rollin et al., 2015). En consecuencia, las plaquetas de individuos que expresan el alelo 131RR tienen mayor reactividad a TIH IgG que las plaquetas que expresan otras isoformas. En un estudio prospectivo de 144 pacientes con TIH cuyo genotipo se caracterizó por varias variantes genéticas, incluidas FcγRIIA 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) (Gruel et al., 2020). Otros estudios también han examinado variantes genéticas que regulan la señalización de FcγRIIA. Se demostró que dos polimorfismos en CD148 (276QQ y 326RR), una tirosina fosfatasa que puede modular la señalización de FcγRIIA, protegen de la trombosis (Leroux et al., 2012). Se observaron hallazgos similares en estudios que investigaron TULA-2, una tirosina fosfatasa que desfosforila Syk. (Zhou et al., 2015);(Zhou et al., 2016) En humanos, la expresión de TULA-2 se correlacionó inversamente con la respuesta plaquetaria a los anticuerpos TIH, (Zhou et al., 2015) mientras que la deficiencia murina de TULA-2 se asoció con una mayor reactividad plaquetaria y trombocitopenia grave en respuesta a los complejos inmunitarios (Zhou et al., 2016).

Una vez activadas por TIH CIUG, las plaquetas propagan la trombosis a través de la generación de micropartículas procoagulantes, (Warkentin et al., 1994) la regulación positiva de la P-selectina que media la formación de agregados de leucocitos plaquetarios (82) (Khairy et al., 2004) y la liberación de FP4 y polifosfatos intracelulares (Cines et al., 2016). 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 (Johnston et al., 2020).

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 FcγR 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 exacerba notablemente la trombocitopenia, ya que los monocitos no están disponibles para unirse a los anticuerpos TIH (Rauova et al., 2010). 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 FT (Kasthuri et al., 2012) y el aumento de la expresión de FT en la superficie celular en respuesta a KKO o TIH IgG (G. M. Arepally & Mayer, 2001); (Pouplard et al., 2001). 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, (Rauova et al., 2010) mientras que la depleción ex vivo de monocitos de sangre humana atenuó la deposición de plaquetas y la generación de fibrina (Tutwiler et al., 2016). Los efectos mediados por CIUG sobre la activación de los monocitos dependían de FcγRIIA 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. (Lhermusier et al., 2011); (Tutwiler et al., 2016) A su vez, la trombina generada a partir de TF de monocitos activa el receptor 1 activado por proteasa plaquetaria (PAR-1) (91) (Tutwiler et al., 2016). El acoplamiento dual de plaquetas PAR-1 y FcγRIIA conduce a la generación de plaquetas “recubiertas”, (Tutwiler et al., 2016) una subpoblación de plaquetas altamente activadas formada por activación dual con trombina y colágeno o trombina y FcγRIIA (Batar & Dale, 2001). Los monocitos activados por TIH CIUG regulan

adicionalmente la expresión de CD11b (Mac-1) que promueve la formación de agregados de plaquetas y monocitos (Khairy et al., 2004).

Neutrófilos

Al igual que otras células que expresan FcγR, los neutrófilos se activan fácilmente mediante TIH CIUG. La activación celular se acompaña de una mayor expresión de CD11b (Khairy et al., 2004) (Xiao et al., 2008) desgranulación (Khairy et al., 2004) (Perdomo et al., 2019) y una mayor adhesión celular a través de L-selectina (Xiao et al., 2008). 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 (Brinkmann et al., 2004). Los NET también son críticos para la formación de trombos (Martinod & Wagner, 2014), ya que se involucran directamente con plaquetas, glóbulos rojos y proteínas hemostáticas circulantes como FP4(Gollomp et al., 2018), fibronectina y factor de von Willebrand (Fuchs et al., 2010). Dos estudios recientes de (Gollomp et al., 2018) y (Perdomo et al., 2019) 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 (Gollomp et al., 2018) ; (Perdomo et al., 2019). Además, en estudios de microfluidos que utilizan sangre humana, plasma TIH o IgG se une a NET, protege el ADN de la degradación por desoxirribonucleasas (Gollomp et al., 2018) e induce la formación de trombos dependientes de neutrófilos (Perdomo et al., 2019). 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 (Gollomp et al., 2018). 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 FcγRIIA de neutrófilos, pero parecía

relativamente independiente de las plaquetas (Perdomo et al., 2019). 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 (Gollomp et al., 2018); (Perdomo et al., 2019). 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 FcγRIIA activador (100), mientras que un número limitado de otros lechos endoteliales (células endoteliales sinusoidales hepáticas, placentarias y aórticas) expresan el receptor inhibitorio FcγRIIB (Anderson et al., 2015). 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 (G. M. Arepally et al., 2000); (Paffenbarger et al., 1994); (Visentin et al., 1994), promueven la deposición del complemento en las superficies celulares e inducen la actividad procoagulante (Paffenbarger et al., 1994). 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 (Johnston et al., 2020). En cámaras microfluídicas recubiertas con células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) o células endoteliales de aortas

humanas, la lesión química de las CE va acompañada de la liberación de Factor de vW al glucocáliz de las CE 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 (Hayes et al., 2017). 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 (Johnston et al., 2020). 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 (Hong et al., 2003).

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 (Greinacher et al., 2000). 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 107 y revisiones recientes (Hogan & Berger, 2020); (Kelton et al., 2013).

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 (Dyke et al., 2005) 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 (Warkentin, 2014).

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 (Kuter et al., 2017);(Pishko et al., 2019). 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 (Pishko et al., 2019).

Derivados de heparina

La HBPM está contraindicada en TIH debido a las altas tasas de reactividad cruzada con anticuerpos TIH (Vun et al., 1996). 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 vivo (Savi et al., 2005) y por sí mismo, es una causa rara de TIH (Chong & Chong, 2010). 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) (Zhang et al., 2019). 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 (G. M. Arepally & Padmanabhan, 2021b).

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 (Linkins et al., 2016). 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 (Warkentin et al., 2017) . Se observaron hallazgos comparables en pacientes tratados con apixabán y dabigatrán. Con base en este y otros informes similares en la literatura (Palareti et al., 2016) 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 promedio de hemorragia (Cuker et al., 2018).

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 (Frame et al., 1989). Informes posteriores han demostrado que la IVIG interrumpe la activación plaquetaria por los anticuerpos TIH al interferir con la activación plaquetaria dependiente de FcγRIIA (Greinacher, 2004); (Padmanabhan et al.,

2017); y es eficaz para el tratamiento de la trombosis (Padmanabhan et al., 2017);(Warkentin, 2019); (Winder et al., 1998) y/o enfermedad refractaria, (Arcinas et al., 2019); (Padmanabhan et al., 2017); (Park et al., 2018); Si bien existen preocupaciones sobre el riesgo trombotico con IVIG (131) (Woodruff et al., 1986), un informe reciente que utiliza una gran base de datos de atención médica para pacientes hospitalizados sugiere que el tratamiento puede ser seguro (Dhakal et al., 2020). 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 emergencia (Warkentin et al., 2015) o como terapia de rescate para la enfermedad refractaria (Jaben et al., 2011). 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 (Goldmann et al., 2019), así como inhibidores de la tetramerización de FP4 (Cai et al., 2015); (Sachais et al., 2012).

Ante la sospecha clínica, se debe establecer el tratamiento; se ha descrito un sistema de puntuación (sistema de puntuación de las 4 t) (Lo et al., 2006) para establecer la probabilidad de TIH antes de la realización de pruebas de detección de anticuerpos (tabla 3).

Tabla 3. *.- Índice de las 4T para trombocitopenia inducida por heparina (HIT)*

4 T's Aspectos evaluados	Puntaje adjudicado para cálculo del índice		
	2 puntos	1 punto	0 punto
Trombocitopenia	Caida > 50% y nadir plaquetario > 20000/ml	Caida entre el 30-50% o nadir plaquetario entre 10-20000/ml	Caida <30% o nadir plaquetario < 10000/ml
Tiempo de disminución de recuento plaquetario	Disminución entre día 5-10, o ≤ 1 día si hubo exposición a la heparina los 30 días previos	Compatible con día 5-10 pero no claro (por ej. faltan recuentos intermedios), o después del día 10, o caída ≤ 1 día si hubo exposición entre 30 y 100 días previos	Caida en < 4 días sin exposición reciente a la heparina
Trombosis u otras secuelas	Nueva trombosis confirmada, Necrosis de piel, reacción aguda sistémica post HNF endovenosa (bolo)	Progresiva o recurrente. Reacciones de piel no necrotizantes (eritematosas), trombosis sospechada no probada.	No
Otras causas de trombocitopenia	No aparente	Posible	Definitiva

CONCLUSIÓN

La trombosis en TIH representa una respuesta multicelular orquestada a TIH CIUG. Los TIH CIUG desencadenan 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, (Rollin et al., 2012); (Rollin et al., 2015) (Zhou et al., 2015); (Zhou et al., 2016); 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 tromboticos inmunomediados, como el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y/o el lupus eritematoso sistémico.

REFERENCIAS

Aguayo, E., Sanaiha, Y., Seo, Y. J., Mardock, A., Bailey, K., Dobaría, V., & Benharash, P. (2018). Heparin-induced thrombocytopenia in cardiac surgery: Incidence, costs,

- and duration of stay. *Surgery (United States)*, 164(6), 1377-1381.
<https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.07.013>
- Alberio, L., Kimmerle, S., Baumann, A., Taleghani, B. M., Biasiutti, F. D., & Lämmle, B. (2003). Rapid determination of anti-heparin/platelet factor 4 antibody titers in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *American Journal of Medicine*, 114(7), 528-536. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(03\)00080-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(03)00080-9)
- Alberio, L., & Lämmle, B. (2005). More on: Thrombosis and ELISA optical density values in hospitalized patients with heparin-induced thrombocytopenia [12]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3(7), 1549. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01434.x>
- Alkharashi, N. A. (2019). Delayed-Onset Heparin-Induced Thrombocytopenia and Thrombosis. *Saudi Medical Journal*, 40(12), 1290-1293. <https://doi.org/10.15537/smj.2019.12.24643>
- Anderson, C. L., Ganesan, L. P., & Robinson, J. M. (2015). The biology of the classical Fcγ receptors in non-hematopoietic cells. *Immunological Reviews*, 268(1), 236-240. <https://doi.org/10.1111/imr.12335>
- Arcinas, L. A., Manji, R. A., Hrymak, C., Dao, V., Sheppard, J. A. I., & Warkentin, T. E. (2019). Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia and venous limb gangrene after aortic dissection repair: in vitro and in vivo effects of intravenous immunoglobulin. *Transfusion*, 59(6), 1924-1933. <https://doi.org/10.1111/trf.15263>
- Arepally, G. M., Kamei, S., Park, K. S., Kamei, K., Li, Z. Q., Liu, W., Siegel, D. L., Kisiel, W., Cines, D. B., & Poncz, M. (2000). Characterization of a murine monoclonal antibody that mimics heparin-induced thrombocytopenia antibodies. *Blood*, 95(5), 1533-1540. https://doi.org/10.1182/blood.v95.5.1533.005k01_1533_1540
- Arepally, G. M., & Mayer, I. M. (2001). Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia stimulate monocytic cells to express tissue factor and secrete interleukin-8. *Blood*, 98(4), 1252-1254. <https://doi.org/10.1182/blood.V98.4.1252>

- Arepally, G. M., & Padmanabhan, A. (2021a). Heparin-Induced Thrombocytopenia; A Focus on Thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *41*(1), 141-152. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315445>
- Arepally, G. M., & Padmanabhan, A. (2021b). Heparin-Induced Thrombocytopenia; A Focus on Thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *41*(1), 141-152. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315445>
- Arepally, G., McKenzie, S. E., Jiang, X. M., Poncz, M., & Cines, D. B. (1997). FcγRIIA H/R131 polymorphism, subclass-specific IgG anti-heparin/platelet factor 4 antibodies and clinical course in patients with heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Blood*, *89*(2), 370-375. <https://doi.org/10.1182/blood.v89.2.370>
- Baroletti, S., Hurwitz, S., Conti, N. A. S., Fanikos, J., Piazza, G., & Goldhaber, S. Z. (2012). Thrombosis in suspected heparin-induced thrombocytopenia occurs more often with high antibody levels. *American Journal of Medicine*, *125*(1), 44-49. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.06.025>
- Batar, P., & Dale, G. L. (2001). Simultaneous engagement of thrombin and FcγRIIA receptors results in platelets expressing high levels of procoagulant proteins. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, *138*(6), 393-402. <https://doi.org/10.1067/mlc.2001.120049>
- Boshkov, L. K., Warkentin, T. E., Hayward, C. P. M., Andrew, M., & Kelton, J. G. (1993). Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: clinical and laboratory studies. *British Journal of Haematology*, *84*(2), 322-328. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1993.tb03072.x>
- Brinkmann, V., Reichard, U., Goosmann, C., Fauler, B., Uhlemann, Y., Weiss, D. S., Weinrauch, Y., & Zychlinsky, A. (2004). Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science*, *303*(5663), 1532-1535. <https://doi.org/10.1126/science.1092385>
- Cai, Z., Yarovoi, S. V., Zhu, Z., Rauova, L., Hayes, V., Lebedeva, T., Liu, Q., Poncz, M., Arepally, G., Cines, D. B., & Greene, M. I. (2015). Atomic description of the immune complex involved in heparin-induced thrombocytopenia. *Nature Communications*, *6*, 1-10. <https://doi.org/10.1038/ncomms9277>

- Chong, B. H., & Chong, J. J. H. (2010). Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*, 8(1), 63-65. <https://doi.org/10.1056/nejmc070346>
- Chong, B. H., Fawaz, I., Chesterman, C. N., & Berndt, M. C. (1989). Heparin-induced thrombocytopenia: mechanism of interaction of the heparin-dependent antibody with platelets. *British Journal of Haematology*, 73(2), 235-240. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1989.tb00258.x>
- Chong, B. H., Grace, C. S., & Rozenberg, M. C. (1981). Heparin-induced Thrombocytopenia: Effect of Heparin Platelet Antibody on Platelets. *British Journal of Haematology*, 49(4), 531-540. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1981.tb07261.x>
- Cines, D. B., Yarovoi, S. V., Zaitsev, S. V., Lebedeva, T., Rauova, L., Poncz, M., Arepally, G. M., Khandelwal, S., Stepanova, V., Rux, A. H., Cuker, A., Guo, C., Ocariza, L. M., Travers, R. J., Smith, S. A., Kim, H., Morrissey, J. H., & Conway, E. M. (2016). Polyphosphate/platelet factor 4 complexes can mediate heparin-independent platelet activation in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Advances*, 1(1), 62-74. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2016000877>
- Coates, D. R., Chin, J. M., & Chung, S. T. L. (2011). Bilateral adrenal hemorrhage: The unrecognized cause of hemodynamic collapse associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Bone*, 23(1), 1-7. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318206d0eb.Bilateral>
- Cuker, A., Arepally, G. M., Chong, B. H., Cines, D. B., Greinacher, A., Gruel, Y., Linkins, L. A., Rodner, S. B., Selleng, S., Warkentin, T. E., Wex, A., Mustafa, R. A., Morgan, R. L., & Santesso, N. (2018). American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Advances*, 2(22), 3360-3392. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024489>
- Da, M. (1997). Receptor biology. *Annu. Rev. Immunol.* 1997. 15:203–34, 32.
- Dhakal, B., Kreuziger, L. B., Rein, L., Kleman, A., Fraser, R., Aster, R. H., Hari, P., &