

TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA NUEVAS OPCIONES TERAPÉUTICAS

CARINA E. SECULINI PATIÑO¹, ALDO H. TABARES^{2,3}

¹Servicio de Clínica Médica, ²Servicio de Medicina Vascular y Trombosis, Hospital Privado Centro Médico de Córdoba, ³Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba (IUCBC), Hospital Privado Centro Médico de Córdoba, Córdoba, Argentina

Resumen La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es una reacción adversa inmunológica mediada por la formación de anticuerpos contra el complejo heparina-factor plaquetario 4 (FP4), caracterizada por la presencia de trombocitopenia y la asociación paradójica de trombosis arterial o venosa. Es una complicación poco frecuente pero grave del uso de cualquier tipo de heparina. En tratados con procedimientos cardiovasculares como intervención coronaria percutánea y cirugía de revascularización cardíaca, la prevalencia de anticuerpos es significativamente mayor que en otros escenarios clínicos. El reconocimiento de las características clínicas y de laboratorio permite la suspensión inmediata de la heparina y la instauración de tratamiento anticoagulante alternativo, para evitar la progresión y formación de nuevos trombos y sus complicaciones. En la presente revisión se resumen las diferentes alternativas terapéuticas para la TIH, en particular los anticoagulantes orales directos (DOACS) como el dabigatran, rivaroxaban y apixaban que pueden proporcionar una nueva opción para el tratamiento de TIH.

Palabras clave: trombocitopenia inducida por heparina, anticoagulantes orales directos, trombosis

Abstract *Heparin-induced thrombocytopenia. New therapeutical options.* Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is an immune-mediated adverse reaction due to antibodies to a multimolecular complex of heparin and platelet factor 4 (PF4) characterized by moderate thrombocytopenia and paradoxical arterial or venous thrombosis. It is a relatively infrequent complication related to the administration of any type of heparin. In patients undergoing percutaneous coronary revascularization or coronary artery by-pass graft the prevalence of HIT is higher than in other clinical settings. Recognizing clinical and laboratory features of HIT allow immediate discontinuation of heparin and the use of alternative anticoagulants to avoid serious thrombotic complications. In this review, we summarize different therapeutic options for the treatment of HIT with special emphasis on direct oral anticoagulants (DOACS) such as dabigatran, rivaroxaban and apixaban. DOACS might represent a therapeutic alternative for HIT treatment.

Key words: heparin induced thrombocytopenia, direct oral anticoagulants, thrombosis

Las heparinas son los anticoagulantes parenterales más utilizados en la actualidad. Se emplean con frecuencia para tromboprofilaxis y tratamiento de eventos trombóticos en diversas situaciones clínicas incluyendo: cirugía cardiovascular, procedimientos invasivos, síndrome coronario agudo, tromboembolismo pulmonar, fibrilación auricular, enfermedad vascular periférica, diálisis durante circulación extracorpórea¹.

La complicación más temida de su empleo es la hemorragia; sin embargo, la trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es un evento poco frecuente pero grave del tratamiento con cualquier tipo de heparina.

Es una enfermedad inmunológica caracterizada por trombocitopenia moderada y la asociación paradójica de trombosis arterial o venosa. Es más frecuente en aquellos tratados con heparina no fraccionada (HNF) intravenosa que en los tratados con heparina de bajo peso molecular (HBPM)¹.

En la fisiopatología está involucrada la formación de anticuerpos contra el complejo heparina-FP4, los cuales se unen al receptor Fc de las plaquetas activándolas. Los anticuerpos inducen la activación del endotelio vascular y la cascada de la coagulación produciendo un incremento en la generación de trombina². Estos eventos explican, en gran medida, la trombocitopenia y las trombosis observadas.

Prevalencia

Alrededor del 8% de los sujetos expuestos a heparina desarrollará anticuerpos contra el complejo heparina-FP4, pero solo 1-5% progresarán a TIH³.

Recibido: 4-I-2016

Aceptado: 24-V-2016

Dirección postal: Dra. Carina E. Seculini Patiño, Servicio de Clínica Médica, Hospital Privado Centro Médico de Córdoba, Av. Naciones Unidas 346, 5016 Córdoba, Argentina

e-mail: cari_seculini@hotmail.com

El conocimiento de esta condición en cardiología es de particular importancia debido al uso frecuente de heparina tanto en los procedimientos diagnósticos como terapéuticos, en especial los tratados con cirugía de revascularización coronaria.

Es interesante destacar que los tratados con cirugía ortopédica o cardiovascular tienen una prevalencia de anticuerpos mayor (> 25%) en comparación con los no quirúrgicos tratados con heparina o HBPM, hecho posiblemente secundario a una estimulación de los linfocitos B por factores pro inflamatorios liberados durante cirugías mayores⁴⁻⁵.

En un análisis de subgrupo del Registro Global de Síndrome Coronario Agudo, solo el 0.3% de aquellos con síndrome coronario agudo (SCA) expuestos a heparina desarrollaron TIH⁶. Esta baja prevalencia es similar a los resultados reportados por Jang et al., quienes sugieren que en el SCA no existe mayor riesgo de TIH comparados con la población general no quirúrgica⁷. En cambio, en los tratados con cirugía cardiovascular el riesgo es mayor, siendo más frecuente la trombotosis arterial que la venosa, con compromiso de grandes arterias de miembros inferiores y, en menor medida, accidente cerebro vascular de causa trombotica o infarto agudo de miocardio⁸. En este grupo se ha observado que la TIH se asocia a una mayor tasa de oclusión del injerto de la vena safena luego del *by pass* coronario⁹.

Cuadro clínico

La presentación clínica –en casos típicos– es la de una trombocitopenia moderada con una caída del 50% del recuento plaquetario con respecto a los valores basales, y ocurre entre los días 5 a 10 posteriores a la exposición a la heparina. En aquellos con exposición previa, las reacciones pueden ocurrir en minutos a horas¹⁰. En los que reciben heparina, la presencia de tromboembolismo venoso o isquemia arterial -con o sin necrosis de los miembros- debería alertar sobre la posibilidad de TIH.

El diagnóstico se basa en datos clínicos y de laboratorio: descenso plaquetario en relación temporal al uso de heparina, lesiones en piel en el sitio de inyección, reacción sistémica luego de la administración endovenosa, o aparición de fenómenos tromboticos nuevos en aquellos que reciben heparina. Los datos de laboratorio son: activación plaquetaria en presencia de heparina o de la presencia de anticuerpos contra el complejo heparina-FP4^{11, 12}.

Para facilitar el diagnóstico se ha diseñado un *score* clínico conocido como sistema de puntuación 4 T, el cual permite determinar la probabilidad *pre-test* de esta entidad con una puntuación que va de 0 a 8 puntos (Tabla 1). En los casos con probabilidad baja (de 0 a 3 puntos) la TIH es muy poco probable y por tanto es posible la continuación de la heparina utilizada. En aquellos con una puntuación elevada se debe suspender de inmediato la heparina y optar por una terapia anti-trombotica alternativa, además de realizar pruebas específicas¹³.

En el post-operatorio de la cirugía cardiaca el *American College of Chest Physicians* recomienda investigar TIH mediante anticuerpos contra el complejo heparina-FP4 si el recuento plaquetario desciende un 50% o más y/o se produce un evento trombotico entre el día cinco y 14 del post-operatorio¹⁴. El reconocimiento precoz de esta condición por parte del cardiólogo es importante para evitar las complicaciones devastadoras de esta enfermedad e instaurar el tratamiento o la prevención específica.

Tratamiento

El tratamiento se basa en la suspensión de la heparina y el uso de fármacos anticoagulantes que no posean reacción cruzada con los anticuerpos presentes. Las opciones terapéuticas incluyen inhibidores directos de la trombina como el argatroban, lepirudina y bivalirudina, inhibidores indirectos como danaparoides y fondaparinux, y la posible utilización de anticoagulantes orales directos.

a) *Inhibidores directos de la trombina*: Se utilizan con frecuencia en los enfermos cardiovasculares y están

TABLA 1.– Sistema de puntuación 4 T para el diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina (TIH)

	2 puntos	1 punto	0 punto
Trombocitopenia	Descenso relativo mayor al 50% o nadir 20-100 × 10 ⁹ /l	Descenso relativo del 30%-50% o nadir 10-19 x 10 ⁹ /l	Descenso relativo menor al 30% o nadir menor 10 x 10 ⁹ /l
Tiempo de exposición a heparina	5-10 días o ≤ 1 día si hubo exposición a heparina 30 previos	> 10 días o ≤ 1 día si hubo exposición a heparina 30 previos	≤ 1 día (sin exposición reciente a heparina)
Trombosis confirmada	Confirmada	Dudosa	No
Diagnóstico diferencial	No	Dudoso	Confirmado

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

aprobados por la *Food and Drug Administration* para el tratamiento de TIH asociado o no a trombosis.

Estudios de cohorte prospectivos demuestran que carecen de sensibilidad cruzada con las heparinas y, por tanto, se han convertido en la terapia estándar en los Estados Unidos. Sin embargo, su utilización se asocia a un riesgo de sangrado elevado del 5% al 11%¹⁵⁻¹⁶.

Los inhibidores directos de la trombina parenterales son costosos, requieren una infusión por vía intravenosa continua y pueden ser monitoreados con un tiempo parcial de tromboplastina activado prolongado (TTPa), pero no se encuentran disponibles en Argentina, por lo que se necesitan otros fármacos para el tratamiento de la TIH¹⁷.

b) *Inhibidores indirectos de la trombina*: El danaparoides (*Org 10172*) ha sido utilizado con éxito en el tratamiento de TIH, no se encuentra disponible en Latinoamérica y se ha descrito que hasta un 10% de los sueros de pacientes con TIH presentan reacción cruzada "in vitro" con anticuerpos asociados a TIH¹⁸.

El fondaparinux es un pentasacárido sintético con actividad antitrombótica por inhibición selectiva del factor Xa mediado por antitrombina. Su vida media prolongada permite administrarlo una vez al día; no requiere monitoreo frecuente ni ajuste de dosis y es menos costoso que los inhibidores de la trombina parenterales. Dado que su eliminación es predominantemente renal, está contraindicado cuando existe insuficiencia renal grave⁹. El fondaparinux tiene escasa afinidad por FP4 y, por

ende, una menor probabilidad de inducir una respuesta inmunológica, por lo que puede ser considerado una alternativa válida para el tratamiento de la TIH. La edición 2012 de *American College of Chest Physician*, reconoce al fondaparinux como tratamiento alternativo para la TIH²⁰.

La experiencia en el tratamiento con fondaparinux es escasa, se fundamenta principalmente en comunicaciones de casos o estudios retrospectivos con pocos enfermos y seguimiento a corto plazo que indican que es eficaz y razonablemente seguro²¹⁻³².

Un estudio retrospectivo reciente con un importante número de enfermos con sospecha de TIH mostró que el fondaparinux tiene una efectividad y seguridad similar al argatroban y danaparoides³³.

c) *Anticoagulantes orales directos*: La introducción de los inhibidores orales de la trombina, como el dabigatrán, y los inhibidores del factor Xa, como el rivaroxaban y apixaban, llamados anticoagulantes orales directos (DOACs), abren nuevas posibilidades en el tratamiento de la TIH (Tabla 2)

Los DOACs pueden ser eficaces y están aprobados por la *Food and Drug Administration* en distintas indicaciones como profilaxis de trombosis venosa luego de una cirugía mayor, tratamiento de trombosis venosa profunda y anticoagulación en fibrilación auricular³⁴.

Los DOACs son potenciales candidatos para el tratamiento de la TIH, ya que se administran por vía oral a dosis fija, presentan escasas interacciones farmacológicas, no

TABLA 2.– *Anticoagulantes orales directos (DOACs) en el tratamiento de trombocitopenia inducida por heparina (TIH)*

DOACs	Mecanismo de acción	Dosis habitual (horas)	Vida media	Pico (horas)	Dosis ajustada	Monitoreo	Recomend. para TIH Aprobado FDA/ACCP
Dabigatran	Inhibidor directo de la trombina	150 mg c/12 horas	12-17	2-3	ERC: CI15-30 ml/m: 75 mg c/12 h CI <15 ml/m: no recomendado	No necesita	FDA: No ACCP: No
Rivaroxaban	Inhibidor directo del factor Xa	20 mg c/24 horas	6-10	3	ERC: CI <30 ml/m: no recomendado IH no se recomienda	No necesita	FDA: No ACCP: No
Apixaban	Inhibidor directo del factor Xa	5 mg c/12 horas	10-15	3	Edad > 80 o peso < 2.5 mg c/12 h ERC: CI <25ml/m: no recomendado IH no se recomienda	No necesita	FDA: No ACCP: No

ACCP: American College of Chest Physician; FDA: Food and Drug Administration; ERC: enfermedad renal crónica; CI: clearance de creatinina; IH: insuficiencia hepática moderada grave

necesitan monitoreo rutinario y pueden ser utilizados por tiempo prolongado sin conversión a warfarina.

Estudios *in vitro* confirman la ausencia de reactividad cruzada con los anticuerpos anti heparina-FP4 por lo cual en consideraciones teóricas se convierten en una opción de tratamiento³⁵.

Sin embargo, la experiencia con DOACs en TIH es escasa, se fundamenta en comunicaciones de casos o estudios retrospectivos poco numerosos y seguimiento a corto plazo³⁶⁻⁴².

Los datos sobre uso de los DOACs en el tratamiento de la TIH son prometedores: en todos los casos hubo normalización del recuento plaquetario, ausencia de nueva trombosis o complicaciones de sangrado, lo que ofrece seguridad al tratamiento.

Safiri y col. evaluaron el uso de apixaban, dabigatran y rivaroxaban en TIH en una serie de 12 casos que fueron tratados con la combinación de argatroban y DOACs. Todos recibieron una infusión continua de argatroban durante una media de 29 h, luego comenzaron tratamiento con rivaroxaban 20 mg/d (n = 7), apixaban 5 mg/12 h (n = 3) y dabigatran 150 mg/12 h (n = 2) durante 3 meses. No hubo eventos de sangrado ni episodios de trombosis venosa recurrente. Los autores concluyen que un curso corto de argatroban seguido de DOACs para el tratamiento de la TIH es seguro y efectivo⁴³.

El uso de DOACs en enfermos cardiovasculares con TIH ha sido apenas estudiado. Fieland y Taylor comunicaron un caso de tratamiento exitoso con dabigatran en fibrilación auricular no valvular en el postoperatorio de *by pass* aorto coronario asociado a trombocitopenia y anticuerpos contra el complejo heparina-FP4. No hubo complicaciones hemorrágicas ni trombóticas³⁸.

Algunos aspectos de la farmacocinética de los DOACs los hacen buenos candidatos para el tratamiento de la TIH, ya sea como tratamiento inicial o siguiendo un curso breve de inhibidores directos de la trombina parenterales como el argatroban o anti Xa como el fondaparinux. El comienzo de acción es relativamente rápido sin el retraso en la anticoagulación observado en los antagonistas de la vitamina K y su uso no está asociado, inicialmente, a un estado protrombótico por depresión de anticoagulantes naturales, hecho que se hace evidente en aquellos TIH en quienes la introducción de la warfarina en altas dosis o sin la cobertura de inhibidores de la trombina se ha asociado a necrosis de los miembros⁴⁴.

Potenciales problemas en la utilización de los DOACs en TIH son los casos críticos donde la vía parenteral es la preferida, la insuficiencia renal grave donde los niveles son difíciles de predecir y la ausencia de antídotos específicos en ocasión de sangrado severo. Recientemente se ha utilizado con éxito el anticuerpo monoclonal idaracizumab para antagonizar el efecto del dabigatran en situaciones de sangrado grave o en la cirugía de urgencia⁴⁵.

Es de hacer notar que comunicaciones recientes llaman la atención sobre la pretendida seguridad y la ausencia de requerimientos de monitoreo de los DOACs abriendo interrogantes sobre la necesidad de conocer los niveles de los mismos a los fines de evaluar la seguridad y eficacia en cada individuo y, en algunas poblaciones especiales como sujetos añosos, con deterioro de la función renal, con pesos extremos o que reciben drogas que pueden presentar interacción^{46, 47}. Asimismo, en el estudio AF Rocket, que comparó rivaroxaban vs. warfarina en pacientes con fibrilación auricular no reumática, se ha cuestionado utilizar dispositivos en el punto de atención (*point of care*) para monitorear la warfarina, dada su relativa falta de precisión en las mediciones, comparado con la medición de la relación internacional normalizada (RIN) por venopunción. Este hecho abre interrogantes sobre la seguridad del fármaco experimental (rivaroxaban)⁴⁸.

En nuestro medio, al faltar de inhibidores directos de la trombina como lepirudina y argatroban, los DOACs podrían ser una alternativa para el tratamiento y la profilaxis de episodios embólicos en pacientes con TIH confirmada. Sin embargo no están aprobados para esta indicación, pero la información disponible, si bien preliminar, permitiría el tratamiento de esta condición grave y potencialmente letal, cuando no existan otras terapias alternativas.

Son necesarios estudios prospectivos y controlados que evalúen la eficacia y seguridad de los DOACs en TIH antes de que esta recomendación sea rutinaria.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Jang IK, Hursting MJ. When heparins promote thrombosis: Review of heparin induced thrombocytopenia. *Circulation* 2005; 111: 2671-83.
2. Warkentin TE, Hayward CP, Boshkov LK, et al. Sera from patients with heparin-induced thrombocytopenia generate platelet-derived microparticles with procoagulant activity: an explanation for the thrombotic complications of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 1994; 84: 3691-9.
3. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330-5.
4. Selleng K, Schütt A, Selleng S, Warkentin TE, Greinacher A. Studies of the anti-platelet factor 4/heparin immune response: adapting the enzyme-linked immunosorbent spot assay for detection of memory B cells against complex antigens. *Transfusion* 2010; 50: 32-9.
5. Lassila R, Antovic JP, Armstrong E, et al. Practical viewpoints on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37: 328-36.
6. Gore JM, Spencer FA, Gurfinkel EP, et al. Thrombocytopenia in patients with an acute coronary syndrome (from the Global Registry of Acute Coronary Syndrome GRACE). *Am J Cardiol* 2009; 103: 175-80.
7. Natelson EA, Lynch EC, Alfrey CP Jr. Heparin-induced thrombocytopenia. An unexpected response to treatment of consumptive coagulopathy. *Ann Intern Med* 1969; 71: 1121.5.

8. Warkentin TE. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A, editors. *Heparin Induced Thrombocytopenia*. New York: Marcel Dekker; 2001; p 43-86.
9. Liu JC, Lewis BE, Steen LH, et al. Patency of coronary artery bypass grafts in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Cardiol* 2002; 89: 979-81.
10. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a clinico-pathologic syndrome. *Thromb Haemost* 1999; 82: 439-47.
11. Martinuzzo ME, Cerrato GS, Iglesias Varela ML, Adamczuk YP, Pombo G, Forastiero RR. Los niveles de anticuerpos anti factor plaquetario 4-heparina y el índice 4T para trombocitopenia inducida por heparina. *Medicina (B Aires)* 2012; 72: 19-22.
12. Martinuzzo ME, Barrera LH, D'Adamo MA, Otaso JC, Forastiero RR. Anticuerpos anti PF4/heparina por inmunoturbidimetría en el diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina. *Medicina (B Aires)* 2014; 74: 507-8.
13. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 759-65.
14. Warkentin T, Greinacher A, Kosier A, Lincoff M. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. 8th ed. *Chest* 2008; 133: 340S-80S.
15. Hein OV, Von Heymann C, Diehl T, et al. Intermittent hirudin versus continuous heparin for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Ren Fail* 2004; 26: 297-303.
16. Vargas Hein O, Von Heymann C, Lipps M, et al. Hirudin versus heparin for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2001; 27: 673-9.
17. Warkentin TH, Greinacher A (Editors). *Fundamental and Clinical Cardiology Series: Heparin-Induced Thrombocytopenia*. Fifth Edition, Boca Raton, FL: CRC Press, 2012.
18. Magnani HN. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): an overview of 230 patients treated with organan (Org 10172). *Thromb Haemost* 1993; 70: 554-61.
19. Donat F, Duret JP, Santoni A, et al. The pharmacokinetics of fondaparinux sodium in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 1-9.
20. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 495S-530S.
21. Haase M, Bellomo R, Rocktaeschel J, et al. Use of fondaparinux (ARIXTRA) in a dialysis patient with symptomatic heparin-induced thrombocytopenia type II. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 444-6.
22. D'Angelo A, Valle PD, Fattorini A, Luciano C. Disappearance of anti-PF4/heparin antibodies under prolonged fondaparinux administration in a patient with DVT associated with LMWH-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2006; 95: 573-5.
23. Holtan SG, Knox SK, Tefferi A. Use of fondaparinux in a patient with antiphospholipid antibody syndrome and heparin-associated thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1632-4.
24. Filis K, Lagoudianakis EE, Pappas A, et al. Heparin-induced thrombocytopenia and phlegmasia cerulea dolens of the upper limb successfully treated with fondaparinux. *Acta Haematol* 2008; 120: 190-1.
25. Spyropoulos AC, Magnuson S, Koh SK. The use of fondaparinux for the treatment of venous thromboembolism in a patient with heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis caused by heparin flushes. *Thromb Clin Risk Manag* 2008; 4: 653-7.
26. Thorsteinsson GS, Magnusson M, Hallberg LM, et al. Cerebral venous thrombosis and heparin-induced thrombocytopenia in an 18-year old male with severe ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2008;14: 4576-9.
27. Kerz T, Schinzel H. Anticoagulation in a neurosurgical patient with heparin-induced thrombocytopenia type II with argatroban and fondaparinux after clipping of an intracranial aneurysm. *Transfus Med Hemother* 2009; 36:141-3.
28. Grouzi E, Kyriakou E, Panagou I, Spiliotopoulou I. Fondaparinux for the treatment of acute heparin-induced thrombocytopenia: a single center experience. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010; 16: 663-7.
29. Goldfarb MJ, Blostein MD. Fondaparinux in acute heparin induced thrombocytopenia: a case series. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 2501-3.
30. Warkentin TE, Pai M, Sheppard JI, Schulman S, Spyropoulos AC, Eikelboom JW. Fondaparinux treatment of acute heparin induced thrombocytopenia confirmed by the serotonin release assay: a 30 month, 16 patient case series. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 2389-96.
31. Gevaert A, Smets H, Vercauteren R. Fondaparinux in heparin induced thrombocytopenia. *Act Cardiol* 2013; 68: 517-20.
32. Seculini Patiño CE, Pascualini MF, Tabares AH. Tratamiento exitoso con fondaparinux en trombocitopenia inducida por heparina y trombosis. *Medicina (B Aires)* 2015; 75: 307-10.
33. 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: 924-9.
34. Mavrakanas T, Bounameaux H. The potential role of new oral anticoagulants in the prevention and treatment of thromboembolism. *Pharmacol Ther* 2011; 130: 46-58.
35. Krauel K, Hackbart C, Furl R, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: in vitro studies on the interaction of dabigatran, rivaroxaban, and low-sulfate heparin, with platelet factor 4 and anti-PF4/heparin antibodies. *Blood* 2012; 119: 1248-55.
36. Mirdamadi A. Dabigatran, a direct thrombin inhibitor, can be a life-saving treatment in heparin-induced thrombocytopenia. *ARYA Atheroscler* 2013; 9: 112-4.
37. Annicchero FJ, Alonso JL, Urbieta M, Perez Ricarte S. Dabigatran as a therapeutic possibility in heparin induced thrombocytopenia type II. *An Sist Sanit Navar* 2012; 35: 521-4.
38. Fieland D, Taylor M. Dabigatran use in a postoperative coronary artery bypass surgery patient with nonvalvular atrial fibrillation and heparin-PF4 antibodies. *Ann Pharmacother* 2012; 46: e3.
39. Annicchero FJ, Alonso JL. Dabigatran for heparin-induced thrombocytopenia. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 1036.
40. Hantson P, Lambert C, Hermans C. Rivaroxaban for arterial thrombosis related to heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015; 26: 205-6.
41. Ng HJ, Than H, Teo EC. First experiences with the use of rivaroxaban in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2015; 135: 205-7.
42. Sartori M, Favaretto E, Cini M, Legnani C, Cosmi B. Rivaroxaban in the Treatment of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis* 2015; 40: 392-4.
43. Sharifi M, Freeman W, Bay C, Sharifi M, Breed C, Schwart F. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia with new oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63 12-S.
44. Warkentin TE, Elavathil LJ, Hayward CPM, Johnston MA, Russett JI, Kelton JG. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Int Med* 1997; 127: 804-12.
45. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015; 373: 511-20
46. Cohen D. Dabigatran: how the drug company with held important analyses. *BMJ* 2014; 349: g4670.
47. Godlee F. Notes on three scandals. *BMJ* 2016; 352: i674.
48. Cohen D. Ribaroxaban can we trust evidence? *BMJ* 2016; 352: i575.