

TROMBOCITOPENIA EN EL EMBARAZO. TROMBOCITOPENIA GESTACIONAL, TROMBOCITOPENIA INMUNE Y TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA.

Dra Eloísa Riva.
Asistente de Hematología. Hospital de Clínicas.

El recuento plaquetario en las embarazadas suele ser inferior (hasta en 10% al final del 3er trimestre) al de las no embarazadas.

En 6-10% de los embarazos se detecta trombocitopenia, definiendo como tal el recuento plaquetario inferior a 150000/ml (1). La confirmación de trombocitopenia por lámina periférica y eventual realización de hemograma en tubo citratado permite descartar la pseudotrombocitopenia asociada a EDTA.

Se considera trombocitopenia leve un recuento entre 100000 y 150000/ml, moderada entre 50000 y 100000/ml y severa si es inferior a 50000/ml. No obstante, son las manifestaciones clínicas y la etiología de la misma las principales condicionantes de la severidad del cuadro (2).

Es el 2º trastorno hematológico más frecuente detectado durante el embarazo, después de la anemia.

En su génesis se reconocen causas específicamente asociadas con el embarazo y otras no asociadas al mismo exclusivamente.

| Específicas del embarazo | No específicas del embarazo |
|---------------------------------|---|
| Trombocitopenia gestacional | Trombocitopenia inmune idiopática |
| Preeclampsia/Eclampsia | Trombocitopenia inmune secundaria |
| Síndrome HELLP | Infeccioso (HIV, Hep C, HPylori, etc) |
| | Autoinmune (LES, otros) |
| | Síndrome Antifosfolipídico |
| | Microangiopatías trombóticas |
| | Púrpura trombocitopénico trombótico |
| | Síndrome urémico-hemolítico |
| | Coagulación intravascular diseminada |
| | Causas centrales (infiltración, SMD, mielofibrosis) |
| | Carencial |
| | Drogas |
| | Enf von Willebrand tipo IIB |
| | Hereditaria |
| | Hiperesplenismo |

Las causas principales son: trombocitopenia gestacional (75%), preeclampsia (21%) y trombocitopenia inmune (3%).

La valoración etiológica de la plaquetopenia debe contemplar los cambios metabólicos, homeostáticos e inmunológicos propios del embarazo. En las decisiones terapéuticas debe considerarse los riesgos y beneficios para el binomio materno-fetal.

1. Trombocitopenia gestacional (TG):

Es la principal causa de trombocitopenia en el embarazo (75%) y se produce por una combinación de hemodilución, aumento de la activación y eliminación plaquetaria. En general, es leve-moderada y se detecta a fines del segundo trimestre o durante el tercero. Su diagnóstico es de exclusión, no existiendo ningún análisis que lo confirme (3).

Puede detectarse la presencia de anticuerpos antiplaquetarios en suero, hallazgo que no lo diferencia de la trombocitopenia inmune, por lo cual no se recomienda su búsqueda.

El recuento plaquetario inferior a 70000/ml y/o la presencia de sangrado alejan este diagnóstico. La detección de trombocitopenia previo al embarazo o durante el primer trimestre también debe hacer sospechar otras causas.

Existen varios estudios prospectivos (4,5) que demuestran que esta entidad no determina riesgo para la madre ni para el feto y suele resolverse espontáneamente 1-2 meses luego del parto. El seguimiento debe realizarse con hemograma mensual (o más espaciado según el grado de trombocitopenia).

Ante la indicación de procedimientos invasivos (p ej. anestesia epidural) puede ser necesario la reposición plaquetaria para llegar a cifras de seguridad.

En las situaciones en que no es posible descartar una trombocitopenia inmune (TI) y se requiere tratamiento, el mismo debe iniciarse en base a corticoides (CC) o gammaglobulina intravenosa (IgIV) como prueba diagnóstica y terapéutica (6). Si no hay mejoría, se indicará reposición plaquetaria en caso de necesidad. La TG puede recurrir en siguientes embarazos.

2. Trombocitopenia inmune:

Se estima que ocurre en 1 cada 1000 a 10000 embarazos, siendo 1/3 diagnosticadas durante este período y las restantes ocurren en portadoras de TI previa (7). Las pacientes con TI conocida, pueden experimentar exacerbación o recaída durante el embarazo.

La TI representa 3-4% de las plaquetopenias del embarazo y se debe a destrucción plaquetaria acelerada por anticuerpos antiplaquetarios a nivel del sistema retículo-endotelial, fundamentalmente esplénico.

Puede ser idiopática o secundaria a otras etiologías (HIV, hepatitis C, desórdenes autoinmunes, síndrome antifosfolipídico, etc), al igual que en la paciente no embarazada.

Diagnóstico:

Es de exclusión, fundamentalmente de las otras causas de plaquetopenia reseñadas anteriormente.

Habitualmente la trombocitopenia en esta entidad se detecta durante el primer trimestre.

Se describen 5 características orientadoras a este diagnóstico (8):

-Plaquetopenia moderada (50000-100000/ml)

-Recuento plaquetario inferior a 100000/ml previo al embarazo o durante el primer trimestre.

-Aumento de megacariocitos en médula ósea.

-Exclusión de otra patología subyacente, ingesta de fármacos o drogas causantes de trombocitopenia.

-Ausencia de esplenomegalia.

El mielograma es un estudio no indicado de rutina por las guías actuales si el cuadro clínico es claro. Su realización permite descartar causas centrales de trombocitopenia (infiltración medular por neoplasias hematológicas y no hematológicas, SMD, etc).

La valoración etiológica de la TI debe dirigirse a descartar causas infecciosas, autoinmunes y síndrome antifosfolipídico.

La determinación de anticuerpos antiplaquetarios en suero no tiene valor y no debe indicarse.

Manifestaciones clínicas:

El embarazo condiciona un estado procoagulante, por lo cual se observa una buena tolerancia a cifras bajas de plaquetas y no suele haber sangrados espontáneos con valores superiores a 20000/ml. En caso de presentarse, estos suelen ser cutáneo-mucosos y más raramente viscerales, al igual que en la paciente no embarazada.

Los anticuerpos IgG antiplaquetarios cruzan la barrera fetoplacentaria y pueden provocar trombocitopenia fetal. En una serie retrospectiva (9), se encontró que 15% de los nacidos de madre portadora de TI presentaban recuento plaquetario inferior a 100000/ml, 10% inferior a 50000/ml y 4% menor a 20000/ml. El riesgo de sangrado intraventricular es inferior a 1,5%. No hay ningún parámetro clínico ni estudio paraclínico confiable que permita predecir el riesgo de trombocitopenia fetal/neonatal. No hay relación entre la evolución de la TI materna con el desarrollo y severidad de trombocitopenia fetal. El único predictor de trombocitopenia neonatal es que se haya presentado esta complicación en un embarazo previo.

La realización de cordocentesis no se recomienda actualmente ya que el riesgo de generar complicaciones fetales por este procedimiento es tan alto (1-2%) como el riesgo de hemorragia intracraneana secundario a la TI materna.

Tratamiento:

El objetivo es prevenir el sangrado materno y asegurar un recuento plaquetario adecuado durante el parto.

Globalmente, solo 30% de las embarazadas con TI requerirán tratamiento (10).

Para optimizar el manejo terapéutico, es indispensable la adecuada colaboración entre los especialistas involucrados en el tratamiento de estas pacientes (obstetra, anestesista, hematólogo, neonatólogo).

En la elección de la terapéutica de la TI en la embarazada se debe considerar el riesgo de sangrado, la morbilidad particular de la paciente, la edad gestacional, la duración prevista del tratamiento y las complicaciones del mismo.

Dado que las plaquetas son normofuncionantes, no es necesario lograr un recuento normal.

En ausencia de síntomas, generalmente no se requiere tratamiento si el recuento plaquetario es superior a 20000 o 30000/ml durante 1º y 2º trimestres. En el 3º trimestre se recomiendan cifras superiores a 50000/ml.

Indicaciones para inicio de tratamiento:

Sangrado

Plaquetas < 20000-30000/ml

Necesidad de realizar procedimientos invasivos. (11,12)

Opciones terapéuticas:

Primera línea:

-Corticoides: logran respuesta en 70-80% de los casos. La toxicidad es frecuente y relevante (diabetes gestacional, hipertensión, rotura prematura de membranas, osteoporosis, defectos orofaciales en el feto durante el primer trimestre, etc). Su administración a dosis altas puede afectar al feto (13).

-IgIV: la respuesta es rápida (6-72 hs) aunque transitoria (30 días) por lo cual su administración debe repetirse. Se recomienda su uso si los corticoides no fueron eficaces o debieron discontinuarse y cuando se requiere un rápido aumento de las cifras de plaquetas (ej, cirugía, sangrado activo). Para algunos autores es el tratamiento de elección como primera línea por su mejor perfil de toxicidad comparado con los corticoides.

-Ig anti D: en pacientes Rh+ no esplenectomizadas, la Ig anti D a dosis de 50-75 ug/kg ha mostrado ser eficaz y segura en el 2º y 3º trimestre, si bien el número de pacientes tratadas es bajo (nivel de evidencia IIb) (14). En particular se debe controlar el desarrollo de anemia hemolítica en el recién nacido.

-Transfusión plaquetaria: únicamente deben indicarse ante sangrado con riesgo vital y/o en preoperatorio de urgencia, previa administración de CC o IgIV.

Recomendaciones terapéuticas:

- Cifras plaquetarias >50000/ml durante 1º y 2º trimestre: control mensual con hemograma hasta el 3º trimestre, sin tratamiento. Si se indica anestesia epidural se debe aumentar el recuento a >75000-80000/ml.

- Cifras plaquetarias 20000-50000/ml: control mensual sin tratamiento. En caso de indicarlo, comenzar con Prednisona a dosis bajas (10-20mg/día), ajustando según la evolución.

- Cifras plaquetarias <20000/ml y/o sangrado: corticoides a dosis plena (metilprednisolona 1 g/día iv por 2 días o prednisona 1 mg/kg/día) asociado a IgIV.

Segunda línea:

-Combinación de CC e IgIV: se ha sugerido la asociación de altas dosis de metilprednisolona con IgIV o azatioprina en pacientes refractarias a CC u o a IgIV (nivel de evidencia III). Existe evidencia de que la azatioprina es segura durante el embarazo (nivel de evidencia III) pero la respuesta es muy lenta (13). La ciclosporina A también ha sido utilizada durante el embarazo, sin objetivarse complicaciones maternas ni fetales pero el número de pacientes tratadas es bajo.

-Esplenectomía: en general se trata de evitar su realización en la embarazada pero si no hubo respuesta al tratamiento combinado puede realizarse, siendo de elección la vía laparoscópica. Logra alta tasa de respuestas completas (66%). Se recomienda su realización durante la segunda mitad del 2º trimestre. Se requiere vacunación profiláctica. La esplenectomía no reduce el riesgo de trombocitopenia fetal ya que los anticuerpos antiplaquetarios continúan circulando.

-Agonistas del receptor de trombopoyetina (Romiplostim, Eltrombopag): son categoría C en el embarazo, no existiendo aún datos que permitan indicarlos con seguridad.

-Rituximab: se ha administrado en el embarazo, reportándose retraso en la maduración de los linfocitos B fetales, aparentemente sin complicaciones clínicas (15). Hasta el momento no se considera seguro indicarlo.

-Alcaloides de la vinca, danazol y otros inmunosupresores no deben utilizarse durante el embarazo por riesgo teratogénico.

Actitud frente al parto:

La vía del parto la determina la situación obstétrica materna, siendo el parto vaginal lo más seguro. No se ha demostrado que el parto vaginal aumente el riesgo de hemorragia intracraneana en el recién nacido.

La mortalidad de recién nacidos de madres portadoras de TI es inferior a 1%.

Ante la imposibilidad de estimar el recuento plaquetario fetal, se deben evitar procedimientos que generen riesgo de sangrado durante el parto (ej. forceps).

El nivel plaquetario mínimo de seguridad para realización de parto y posible episiotomía es >50000/ml y anestesia epidural >750000/ml, si bien esto último continúa siendo debatido (16).

Evaluación del recién nacido: se recomienda realizar hemograma de sangre del cordón inmediatamente luego del nacimiento y repetirlo durante por lo menos la primera semana, ya que el nadir plaquetario puede ocurrir en diferido (2-5 días). No se deben administrar inyectables im (ej. vit K) hasta conocer el recuento plaquetario. En general no se hay necesidad de tratamiento, pero ante sangrado y/o cifras inferiores a 20000/ml se debe indicar una dosis de IgIV (1g/kg), a repetir según evolución.

A todo recién nacido con cifras plaquetarias inferiores a 50000/ml se le debe realizar una ecografía transfontanelar para descartar hemorragia, aún si está asintomático (17).

La duración de la trombocitopenia neonatal secundaria a TI materna puede durar meses y requiere seguimiento estrecho.

El riesgo de que se repita esta complicación se mantiene incambiado para futuros embarazos.

3. Trombocitopenia inducida por heparina:

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es una complicación inmunológica idiosincrática del tratamiento con heparina. Ocurre en 5% de pacientes recibiendo heparina no fraccionada (HNF) y menos de 1% con heparina de bajo peso molecular (HBPM). Se observa con más frecuencia en pacientes quirúrgicos que médicos (18). Los eventos tromboembólicos son una de las causas principales de morbimortalidad en la paciente embarazada. La prevención de estas complicaciones y su tratamiento precoz implican el uso de heparina, ya que los cumarínicos en la paciente embarazada presentan riesgo teratogénico y de sangrado. Sin embargo, la frecuencia de TIH durante el embarazo en revisiones sistemáticas ha sido muy baja. (19)

Fisiopatología: se produce por generación de anticuerpos IgG contra el complejo Factor 4 plaquetario (F4P)-Heparina. Otros antígenos (IL-8, Proteína 2 activadora de neutrófilos, células endoteliales) también pueden tener un rol, aunque menor. Este complejo determina activación plaquetaria con liberación de micropartículas procoagulantes, activación de células endoteliales y monocitos que explican la trombocitopenia y los eventos tromboticos.(20) La magnitud de la plaquetopenia se correlaciona con el riesgo trombotico. El descenso plaquetario es superior al 50% del recuento basal, raramente severo y ocurre típicamente entre el día 5 y 14 del inicio de heparina, tanto a dosis profiláctica como terapéutica. En caso de reexposición a la heparina en los siguientes 1-3 meses, la trombocitopenia puede ocurrir desde el primer día por persistencia de anticuerpos dependientes de heparina en plasma.

Presentación clínica:

Eventos tromboembólicos: se observan en 30-50% de los casos y pueden ser venosos (más frecuente) o arteriales. Los eventos tromboticos pueden preceder en 1-2 días la instalación de la plaquetopenia o incluso presentarse durante el período de ascenso plaquetario, aún si se suspendió la administración de heparina.

Más raramente (10-20%) se desarrollan nódulos o placas eritematosas en el sitio de inyección pudiendo llegar a la necrosis cutánea, infarto hemorrágico suprarrenal o reacciones anafilácticas luego de la infusión de heparina iv. (21)

Criterios diagnósticos:

Sistema de puntuación de las 4 T para pacientes con sospecha de trombocitopenia inducida por heparina (22):

| | 2 puntos | 1 punto | 0 puntos |
|--|---|---|--|
| Trombocitopenia | Descenso relativo >50% o nadir 20000-10000/ml | Descenso relativo 30-50% o nadir 10000-19000/ml | Descenso relativo <30% o nadir <10000/ml |
| Tiempo exposición a heparina-trombopenia | 5-10 días o <1 días si exposición a heparina en 30 días previos | >10 días o <1 día si exposición a heparina en 30-100 días previos | <1 día sin exposición previa a heparina |
| Trombosis | Confirmada | Dudosa | No |
| Otras causas trombocitopenia | No | Dudosa | Confirmada |

Alta probabilidad=6-8 puntos

Intermedia probabilidad=4-5 puntos

Baja probabilidad=0-3 puntos

Estudios de laboratorio:

Existen tests diagnósticos funcionales e inmunológicos. Los tests funcionales son: activación plaquetaria con liberación de serotonina, agregación plaquetaria inducida por heparina, liberación de ATP, micropartículas plaquetarias (por citometría de flujo), test de agregación plaquetaria por agregómetro convencional y unión a anexina V.

Los inmunológicos implican detección de anticuerpos contra factor 4 plaquetario.

Los tests de activación plaquetaria son más sensibles que los de agregación pero deben estar restringidos a laboratorios especializados por la dificultad técnica que presentan.

No se recomienda realizar sistemáticamente pruebas de detección de anticuerpos a todos los pacientes tratados con heparina ya que su sensibilidad y especificidad para predecir el desarrollo de TIH son bajas. Su realización debe realizarse ante sospecha clínica y no debe retrasar el inicio de las medidas terapéuticas.

Los métodos inmunológicos tienen alta sensibilidad (97%) y valor predictivo negativo pero baja especificidad, en tanto los funcionales alta mayor especificidad y valor predictivo positivo y menor sensibilidad por lo cual la combinación de métodos logra complementariedad y mayor fuerza diagnóstica. Se recomienda la realización de una prueba inmunológica en los casos de sospecha clínica intermedia o alta: si el resultado es negativo, aleja el planteo de TIH. Si la sospecha es intermedia y la prueba

inmunológica positiva, se aconseja confirmarlo con prueba funcional, si la sospecha es alta y la prueba inmunológica positiva alcanza para confirmar el diagnóstico. (23)

Recomendaciones ante uso de heparina (24):

A todo paciente que se indique heparina se le debe realizar recuento plaquetario el día de su inicio. (IV C)
Los pacientes que hayan recibido heparina en los 100 días previos, deben realizarse recuento plaquetario al inicio y a las 24 horas de reinstalada la misma. (IV C)

Para pacientes que reciben HNF se debe realizar recuento plaquetario a días alternos desde el día 4 hasta el día 14. (IV C)

Para pacientes que reciben HBPM el recuento plaquetario debe repetirse cada 2-4 días hasta el día 14. (IV C)

Las pacientes obstétricas que reciben HBPM a dosis terapéuticas requieren monitorización del recuento plaquetario cada 2-4 días hasta el día 14, mientras que si la dosis es profiláctica no es necesario su control. (IV C)

Tratamiento:

El objetivo del tratamiento de la TIH es reducir la activación plaquetaria y la formación de trombina para disminuir el riesgo trombótico.

Si la sospecha es intermedia-alta se debe suspender el tratamiento con cualquier tipo de heparina y retirar los catéteres heparinizados.

No se debe iniciar warfarina como anticoagulante de alternativa ya que puede agravar la trombosis y causar necrosis cutánea y gangrena de extremidades. Si el paciente está recibiendo warfarina en el momento en que desarrolla la TIH, se debe considerar administrar vitamina K para contrarrestar su efecto.

La elección del anticoagulante alternativo depende de la disponibilidad, la experiencia en su utilización, los métodos de control disponibles y la comorbilidad del paciente.

Las opciones incluyen inhibidores directos de la trombina (Argatroban, Lepirudina) y heparinoides (Danaparoide, Fondaparinux).

La duración óptima del tratamiento no está determinada, aceptándose continuar la anticoagulación durante por lo menos 30 días en las TIH sin trombosis y 3-6 meses en los pacientes que si la tuvieron.

La superposición con warfarina puede iniciarse una vez se haya normalizado el recuento plaquetario y por lo menos durante 5 días y hasta lograr 2 INR consecutivos en rango terapéutico.

Hay reportes aislados de tratamiento de TIH en el embarazo con fondaparinux, danaparoide, argatroban y lepirudina con buenos resultados pero ninguno de estos fármacos está avalado para esta situación en especial (25-28).

Bibliografia:

1. McCrae KR. Thrombocytopenia in Pregnancy. In: Michelson AD, ed. Platelets. New York, NY: Elsevier; 2006: 925–933.
2. Boehlen F, Hohlfeld H, Extermann P, Perneger TV, deMoerloose P. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol.* 2000;95:29–33.
3. Shehata N, Burrows RF, Kelton JG. Gestational thrombocytopenia. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42:327–334.
4. Burrows RF, Kelton JG. Incidentally detected thrombocytopenia in healthy mothers and their infants. *N Engl J Med.* 1988;319:142–145.
5. Burrows RF, Kelton JG. Pregnancy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: assessing the risks for the infant at delivery. *Obstet Gynecol Surv.* 1993;48:781–788.
6. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010;115:168–186.
7. Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol.* 2000;37:275–283.
8. Johnson JR, Samuels P. Review of autoimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:317–26.
9. Payne SD, Resnik R, Moore TR, Hedriana HL, Kelly TF. Maternal characteristics and risk of severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177: 149–55.
10. Weibert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2003;102:4306–4311.
11. Samuels P, Bussel JB, Braitman LE, et al. Estimation of the risk of thrombocytopenia in the offspring of pregnant women with presumed immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1990;323(4):229–235.
12. Veneri D, Franchini M, Raffaelli R, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: analysis of 43 consecutive cases followed at a single Italian institution. *Ann Hematol.* 2006;85(8):552–554.
13. Letsky EA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society for Haematology. *Br J Haematol.* 1996;95(1):21–26.
14. Michel M, Novoa MV, Bussel JB. Intravenous anti-D as a treatment for immune thrombocytopenic purpura (ITP) during pregnancy. *Br J Haematol.* 2003;123(1):142–146.
15. Klink DT, van Elburg RM, Schreurs MW, van Well GT. Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. *Clin Dev Immunol* 2008;2008:271–363
16. Beilin Y, Zahn J, Comerford M. Safe epidural analgesia in thirty parturients with platelet counts between 69,000 and 98,000 mm⁻³. *Anesth Analg.* 1997;85(2):385–388.
17. Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, de MP. Maternal antiplatelet antibodies in predicting risk of neonatal thrombocytopenia. *Obstet Gynecol.* 1999;93(2):169–173.
18. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med.* 1995;332:1330–5.
19. Greer I, Nelson-Piercy C. Low molecular weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106(2): 401–406.
20. Warkentin TE, Hayward CP, Boshkov LK, Santos AV, Sheppard JA, Bode AP, 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.
21. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004; 126: S311–37.
22. 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.* 2006; 4:759–65.

23. Pouplard C, Amiral J, Borg JY, Laporte-Simitsidis S, Delahousse B, Gruel Y. Decision analysis for use of platelet aggregation test, carbon 14-serotonin release assay, and heparin-platelet factor 4 enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol.* 1999;111:700-6.
24. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133(6 Suppl):340S-80S.
25. Lindhoff-Last E, Kreutzenbeck HJ, Magnani HN. Treatment of 51 pregnancies with danaparoid because of heparin intolerance. *Thromb Haemost.* 2005;93:63-69.
26. Huhle G, Geberth M, Hoffmann U, Heene DL, Harenberg J. Management of heparin-associated thrombocytopenia in pregnancy with subcutaneous r-hirudin. *Gynecol Obstet Invest.* 2000;49: 67-69.
27. Mehta R, Golichowski A. Treatment of heparin induced thrombocytopenia and thrombosis during the first trimester of pregnancy. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1665-1666.
28. Harenberg J, Jorg I, Bayerl C, Fiehn C. Treatment of a woman with lupus pernio, thrombosis and cutaneous intolerance to heparins using lepirudin during pregnancy. *Lupus.* 2005;14:411-412.