

## Caso Clínico

## Trombocitopenia inducida por heparina

<sup>1,2</sup>Mariela Fernández, <sup>2</sup>Diego Serra, <sup>2</sup>Luciana Rossi, <sup>2</sup>Mariela Bedini Rocca, <sup>2</sup>Angel Medina Ayala, <sup>2</sup>Soledad Crucelegui, <sup>2</sup>Salomón Algranati, <sup>2</sup>Guillermo Rosa Diez

<sup>1</sup>Servicio de Nefrología Hospital Centenario de Rosario

<sup>2</sup>Servicio de Nefrología Hospital Italiano de Buenos Aires

### RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino, con diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina (TIH). Se trata de un síndrome que puede ser potencialmente fatal y cuyo diagnóstico se basa en un cuadro clínico compatible más la presencia de anticuerpos.

Las trombosis asociadas con TIH pueden ocurrir 1 ó 2 días después del descenso de las plaquetas. La heparina debe suspenderse inmediatamente en situaciones donde la TIH es fuertemente sospechada. Debido al alto riesgo de trombosis, la anticoagulación oral es el tratamiento de elección, aún en ausencia de trombosis. El fondaparinux puede ser una alternativa útil. La TIH puede presentarse aún con la suspensión del uso de heparina durante la diálisis, y es más frecuente en pacientes portadores de catéteres, a pesar de que se tomen las precauciones de colocar la cantidad de heparina adecuada al llenado de cada rama del catéter. El citrato de sodio utilizado con adecuada precaución es la opción para evitar la trombosis de los catéteres en este tipo de pacientes.

**Palabras clave:** trombocitopenia- heparina- trombosis- anticoagulación- hemodiálisis

### SUMMARY

This is the case of a patient with heparin-induced thrombocytopenia (HIT), a syndrome that can be potentially fatal. Its diagnosis is based on a medical condition compatible with this syndrome and, in addition, with the presence of antibodies.

HIT thromboses can take place one or two days after platelets diminish. Therefore, heparin should be immediately interrupted when HIT is highly suspected. Anticoagulation therapy is the treatment of choice even in the absence of a thrombosis. Fondaparinux can be a useful alternative. HIT can occur without the use of heparin during

dialysis in the case of patients with catheters, even if precautions are taken when filling the tubes with the proper amount of heparin. In this case, sodium citrate can avoid a thrombosis if it is used with adequate precaution.

**Key words:** thrombocytopenia – heparin – thrombosis – anticoagulation – hemodialysis

### Clínico

Paciente de sexo femenino de 74 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial (HTA) de larga data, con enfermedad renal crónica (ERC) en hemodiálisis trisemanal por nefroangioesclerosis desde hace aproximadamente 2 meses por catéter subclavio derecho.

Desde el inicio de la terapia de sustitución renal comenzó con trombocitopenia. Recibía heparina sódica a dosis de 40 U/Kg por vía endovenosa, en bolo al inicio de la sesión de hemodiálisis, continuando luego con una infusión de 10 U/Kg/hora durante las cuatro horas restantes. A su vez, presentaba en forma reiterada episodios de disnea aguda con taquicardia, precordialgia y cianosis distal a los minutos de comenzadas las sesiones de hemodiálisis, síntomas que interpretados inicialmente como reacciones alérgicas, no lograban controlarse con premedicación con anti-histamínicos y corticoides.

Por uno de esos cuadros de disnea se realizó un ecocardiograma de urgencia donde se constató un derrame pericárdico severo por lo cual fue derivada a nuestra institución, y indicándose hemodiálisis diaria. Desde su ingreso la paciente presentaba hematocrito de 24% y un recuento de plaquetas de 70.000/mm<sup>3</sup>. En su evolución presentó un descenso progresivo plaquetas, llegando a 19.000/mm<sup>3</sup> (Ver Gráfico).

## RECuento DE PLAQUETAS DURANTE LA EVOLUCION

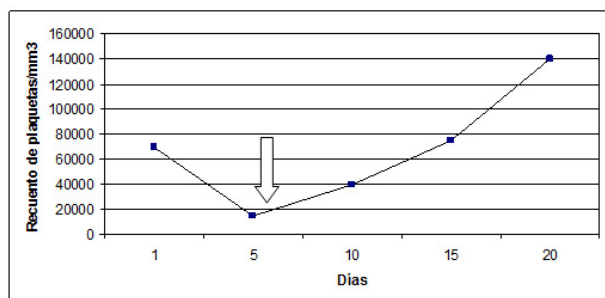


Gráfico. Perfil del recuento de plaquetas a lo largo de la evolución de la paciente, el día 5 presenta el máximo nadir junto a la trombosis venosa profunda

Se realizó frotis que no evidenció esquistocitos, LDH, factor II y VII normales, con un factor VIII aumentado, con un porcentaje de actividad del factor VIII: C de 60%. Ante la sospecha de plaquetopenia inducida por heparina, se enviaron muestras para la realización de pruebas funcionales e inmunológicas, contra el complejo heparina-factor plaquetario 4. La paciente presentó obstrucción de catéter de hemodiálisis por lo que se debió rotar acceso a femoral izquierdo, el cual se trombosó a las 48 horas de colocado, debiendo cambiarse por otro. Presentó además como intercurencia cuadro de trombosis venosa profunda de miembro inferior izquierdo, constatada por ecodoppler, motivo por el cual se decidió la colocación de filtro en vena cava y comenzó anticoagulación con fondaparinux. Durante toda su internación la paciente realizó sesiones de hemodiálisis sin heparina, utilizándose para el cierre de las ramas de los catéteres, citrato de sodio al 20%. Se recibieron los resultados de anticuerpos contra el complejo heparina-factor plaquetario 4, los cuales fueron positivos. Con la normalización del número de plaquetas, se realizó acceso vascular definitivo y comenzó anticoagulación oral con acenocumarol.

### Historia, definición y presentación clínica

La heparina es un fármaco ampliamente utilizado tanto para la profilaxis como para el tratamiento de trastornos tromboticos, siendo el anticoagulante de elección en las terapias de reemplazo renal desde las intermitentes hasta las continuas.<sup>1-2-3</sup> El amplio uso de esta droga está relacionado con su corta vida media, bajo costo y fácil manejo.

La primera descripción clínica de la trombocitopenia inducida por heparina (TIH) fue en 1958 por Weismann y Tobin, quienes describieron 10 casos de pa-

cientes anticoagulados con heparina que presentaron trombosis arteriales recurrentes. En 1973 Rhodes y col.<sup>4</sup> demostraron que en el suero de pacientes afectados por TIH se formaban agregados de plaquetas en presencia de heparina y que este proceso estaba mediado por fijación del complemento. En 1992, Amiral y col.<sup>5</sup> identifican que el mecanismo antigénico de este síndrome se debe a la formación de un complejo entre la heparina y el factor plaquetario 4 (PF4).

La TIH es un síndrome clínico patológico en el que uno ó más eventos clínicos (trombocitopenia y/o trombosis), están temporalmente relacionados con la administración de heparina y está causado por anticuerpos.<sup>6-7</sup> El síndrome se presenta típicamente 5-14 días después de la iniciación del tratamiento con heparina. La seroconversión (anticuerpos contra el complejo heparina-PF4) y el descenso inicial de plaquetas se produce 5 a 10 días después del inicio de la terapia con heparina con un nadir entre el día 7 y 14<sup>8</sup>

No obstante podría producirse antes en personas con exposición previa a la heparina (en los últimos tres meses), ó puede ocurrir raramente hasta dos semanas después de haberse suspendido la heparina, en pacientes con títulos elevados de anticuerpos IgG contra el complejo heparina-PF4. La disminución del número de plaquetas es de alrededor del 30-50% del valor inicial de las mismas. El grado de trombocitopenia se relaciona con la gravedad de la enfermedad.<sup>9</sup> Por lo general el descenso en el número de plaquetas en el TIH es menor que en las trombocitopenias inducidas por otras drogas. Luego de la suspensión de la heparina, la plaquetopenia suele resolver en el término una y dos semanas. De persistir más allá de ese lapso de tiempo debieran buscarse otras causas de la misma.

Las complicaciones principales de TIH incluyen fenómenos tromboembólicos como la embolia de pulmón, trombosis venosa profunda, infarto de miocardio e isquemia de las extremidades con o sin presencia de gangrena. Las trombosis venosas son cuatro veces más frecuentes que las arteriales. La necrosis de la piel que se asocia con TIH suele aparecer entre 5 y 9 días después de la exposición a la heparina. Comienzan como lesiones eritematosas e induradas localmente que luego progresan hacia la necrosis. Por lo general se dan cerca de los lugares de inyección, al principio son pequeñas pero pueden progresar a bullas de mayor tamaño. Las áreas más afectadas son las que son ricas en grasa como la pared abdominal, aunque también pueden desarrollarse en la nariz, extremidades y otros sitios de la economía. Por estas características la TIH debe ser incluida dentro de los diagnósticos

diferenciales de calcifilaxis. Los pacientes con TTH y trombosis venosa profunda pueden desarrollar necrosis distal de la extremidad, sin oclusión arterial, por lo que se denomina a este cuadro gangrena venosa.

Otra manifestación del TTH es una reacción aguda que se produce entre cinco y treinta minutos después de un bolo intravenoso de heparina no fraccionada.<sup>10</sup> Esta reacción puede presentarse de dos formas diferentes: como una reacción inflamatoria aguda caracterizada por escalofríos y fiebre o como una descompensación cardiorespiratoria con hipotensión, taquicardia, taquipnea, cefalea, dolor torácico y paro cardiorrespiratorio. La disnea suele ser lo suficientemente severa como para hacer sospechar un cuadro de tromboembolismo de pulmón (“pseudo-síndrome de embolia pulmonar”).<sup>11</sup> Se piensa que este cuadro grave podría estar relacionado con la liberación de interleucina 6 y factor de von Willebrand por lesión endotelial. En estos casos el recuento de plaquetas debe comprobarse inmediatamente para ayudar a certificar el diagnóstico.

Los pacientes tratados con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) tienen una probabilidad menor de desarrollar TTH que los tratados con heparinas no fraccionadas. A su vez aunque los pacientes reciban HBPM, si previamente fueron expuestos a heparina tendrán un mayor riesgo de desarrollar el síndrome. En un metaanálisis se demostró que la heparina no fraccionada (HNF) de la especie bovina causa más frecuentemente TTH que la de especie porcina.<sup>12</sup>

El riesgo de complicaciones por TTH en pacientes en hemodiálisis ha sido reportado en al menos 15 estudios con 3818 pacientes procedentes de ocho países. Se demostraron anticuerpos TTH en el 8,1% de los pacientes expuestos a HNF y en el 1,8% de los pacientes dializados con HBPM. Hay estudios que no reportaron signos clínicos pese a pruebas con anticuerpos positivos, en cambio en otros se reportaron complicaciones. Los criterios utilizados para la sospecha clínica de TTH fueron: coagulación del circuito extracorpóreo, aumento en las presiones del circuito, formación de coágulos en las cámaras de goteo, coagulación en las fibras del dializador, aumento en el número de accesos vasculares por obstrucción de los mismos y trombocitopenia con un descenso de más del 20% en el recuento de plaquetas.<sup>13</sup>

### Patogenesis

El mecanismo de la trombocitopenia inducida por heparina es inmunológico. El antígeno principal es un complejo formado por la heparina y el FP4. El

FP4 es una molécula pequeña de carga positiva que normalmente se encuentra en los gránulos alfa de las plaquetas. Cuando éstas se activan, el FP4 se libera a la circulación y se une a la superficie de las plaquetas. Debido a las cargas opuestas, la heparina y otros glucosaminoglicanos se unen a las moléculas del FP4, generando un cambio conformacional en la molécula, exponiendo neoepitopes que actúan como inmunógenos conduciendo a la formación de anticuerpos. Es así como se produce un anticuerpo IgG contra el complejo heparina-FP4 y esa interacción desencadena la activación y la agregación plaquetaria. La mayoría de los anticuerpos patógenos en TTH son IgG. La activación de las plaquetas lleva a una mayor liberación de FP4 lo que perpetúa el ciclo. Por último, como resultado de la presencia de moléculas de tipo heparina (heparán sulfato) en la superficie de las células endoteliales, los anticuerpos contra el complejo heparán sulfato-FP4, pueden inducir la expresión del factor tisular con la posterior activación de la cascada de la coagulación y la generación de trombina.<sup>14-15</sup> El riesgo de trombosis aumenta con el grado de trombocitopenia.<sup>16</sup>

### Criterios diagnósticos de TTH

- Trombocitopenia de inicio típicamente después de 5-10 días de iniciar tratamiento y/o algún tipo de terapia extracorpórea con heparina.
- Presencia de algún evento trombótico agudo
- Recuento de plaquetas normales antes del inicio de la terapia con heparina.
- Trombocitopenia ( $<150 \times 10^9/L$  ó descenso del 30-50% del número de plaquetas con respecto al número inicial de plaquetas)
- Evaluar otras causas de trombocitopenia.
- Resolución de la trombocitopenia luego de suspendida la heparina
- Seroconversión de los anticuerpos contra el complejo heparina-FP4

Se propone el uso de la “escala de las cuatro T”<sup>2-4</sup> para estimar la probabilidad de TTH, en ella se tiene en cuenta la trombocitopenia, el tiempo de descenso de las plaquetas, la trombosis y otras causas de trombocitopenia. Una escala de puntos otorga la probabilidad baja, moderada o alta de estar en presencia de una TTH (ver tabla 1).

## ESCALA DE LAS "4 T"

CATEGORIA	2 PUNTOS	1 PUNTO	0 PUNTO
Trombocitopenia	> 50% de caída en el recuento de plaquetas	30-50% de caída en el recuento de plaquetas	30% de caída en el recuento de plaquetas
Tiempo del descenso de plaquetas	Día 5-10, ó < = día 1 con exposición a heparina reciente	> día 10	< = día 1 sin heparina reciente
Trombosis ú otra secuela	Trombosis probada ó necrosis de piel ó reacción sistémica aguda después de bolo de heparina	Progresiva, recurrente ó silente, lesiones cutáneas eritematosas	Ninguna
Otra causa de trombocitopenia	Ninguna evidencia	Posible	Definida

**Tabla 1: Escala de las 4 T o Estimación de la probabilidad pretest de TIH.** Los puntos asignados en cada una de las cuatro categorías se suman, y la probabilidad pretest de TIH por el total de puntos es la siguiente: 6-8= alta; 4-5= moderada; 0-3= baja

El diagnóstico de TIH requiere la confirmación de laboratorio. Existen dos tipos básicos de pruebas que se utilizan para el diagnóstico de TIH: las funcionales y las inmunológicas.

Los **ensayos funcionales** dependen de la detección de la activación plaquetaria después de la exposición del suero ó plasma del paciente con heparina.

Los **ensayos inmunológicos** dependen de la detección de anticuerpos que se unen al complejo heparina- FP4.<sup>5-16</sup>

La experiencia clínica sugiere que estos dos tipos de ensayos son complementarios.<sup>17-18</sup> En la tabla 2 se detalla la sensibilidad y especificidad de las diversas pruebas diagnósticas utilizadas. La asociación entre mortalidad y los resultados de las pruebas de anticuerpos para diagnosticar TIH en pacientes en hemodiálisis todavía no está del todo establecida claramente.<sup>19</sup>

Dentro de los diagnósticos diferenciales de TIH, deben incluirse el tromboembolismo de pulmón severo, la sepsis, la coagulación intravascular diseminada, el síndrome antifosfolípido, el tratamiento trombolítico, la pseudotrombocitopenia inducida por EDTA, la trombocitopenia inducida por otras drogas (quinina, quinidina, sulfonamidas, cloroquina, rifampicina, sa-

les de oro), la púrpura post transfusional, la púrpura trombocitopénica trombótica, la trombocitopenia no inmune asociada con heparina y la hemodilución que puede producirse luego de transfusiones masivas de sangre.

### Tratamiento

Por lo general, las pruebas de laboratorio para confirmar el diagnóstico de TIH no suelen estar disponibles inmediatamente, y el tratamiento no debe retrasarse ante los hallazgos clínicos. El tratamiento precoz es fundamental y todo tratamiento con heparina se debe interrumpir e iniciar alternativas anticoagulantes que no sean en base a heparinas<sup>20</sup>. En pacientes con riesgo moderado, debe utilizarse el juicio clínico, mientras que en los de bajo riesgo de desarrollar TIH pueden seguir empleándose HBPM hasta la confirmación del laboratorio.<sup>21</sup> En los pacientes con TIH, la warfarina no debe utilizarse, ya que puede producir microtrombosis en esta población debido a una severa disminución de la proteína C, lo que agravaría la trombogénesis.

El cambio de hemodiálisis a diálisis peritoneal no parece ser beneficioso, ya que se comprobó que la

## PRUEBAS DIAGNOSTICAS PARA TIH

PRUEBA DIAGNOSTICA	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)	
		↓ Temprano de Plaquetas	↓ Tardío de Plaquetas
Liberación de serotonina (SRA)	90-98	>95	80-97
Aglutinación plaquetaria inducida por heparina (HIPA)	90-98	>95	80-97
Agregación plaquetaria	35-85	90	82
Ac contra PF4-Heparina (ELISA)	>90	>95	50-93
Combinación de ensayos funcionales y antigénicos	100	>95	80-97

**TABLA 2:** Sensibilidad y especificidad de las distintas pruebas diagnósticas para TIH.

incidencia de positividad de anticuerpos-TIH fue similar.<sup>19</sup> Los agentes probadamente eficaces para reemplazar a la heparina son: los inhibidores directos de la trombina (lepirudina y argatroban) y el inhibidor del factor Xa (danaparoid).<sup>22-23</sup> Para pacientes en hemodiálisis intermitente la dosis inicial de lepirudina es de 0,02 mg/kg en bolo al inicio de la diálisis, debiendo mantenerse el KPTT 2 ó 3 veces por encima del valor basal. En el caso de diálisis continua debe realizarse un bolo de 0,01 mg/kg y posteriormente bolos de 0,005- 0,001mg/kg, manteniendo un KPTT 1,5- 2 veces por encima del basal.

La dosis de alगतroban es de 250 ug/kg en bolo en caso de hemodiálisis intermitente, continuando luego con una infusión de 2 ug/kg/min, hasta una hora antes del final de la sesión. Debe monitorizarse la dosis con valores de KPTT, el cual debe encontrarse 1,5-3 veces por encima del nivel basal. En caso de diálisis continua la dosis es de 0,5 a 2 ug/kg/min

En hemodiálisis el danaparoid intermitente se administra una dosis de entre 2500 a 3750 U antes de las 2 primeras sesiones, 2000 a 3000 U las sesiones siguientes ó dosis menores de acuerdo a los valores de anti Xa. El seguimiento se realiza con el dosaje de anti Xa, debiéndose mantener en un rango de 0,5- 0,8

U/ml. En caso de diálisis continua se realiza un bolo inicial de 2500 U para las primeras 4 horas, 400 U para las próximas 4 horas y posteriormente 200-600 U. Debe mantenerse un nivel de anti Xa entre 0,5 y 0,8 U/ml.<sup>25</sup>

El uso del Citrato de Sodio como anticoagulante para el cierre de catéter de hemodiálisis se ha propuesto como alternativa al uso de la heparina sódica.<sup>26</sup> Si bien algunos trabajos han mostrado beneficios<sup>26</sup>, otros no los han evidenciado, e incluso describen mayor número de complicaciones (hipocalcemia) con el uso de altas concentraciones (46.7%).<sup>27</sup> Sin embargo en ninguno de los reportes la plaquetopenia constituye un efecto adverso, por lo que el uso de citrato en concentraciones menores es un alternativa válida para el cierre de catéteres en pacientes con TIH.<sup>26</sup>

### Conclusión

La paciente del caso presentado reunió todos los criterios para TIH. La TIH es un síndrome potencialmente fatal que debe ser tenido en cuenta como diagnóstico diferencial de las reacciones agudas que se presentan al inicio del tratamiento dialítico. Es conveniente realizar un recuento de plaquetas al inicio y en el primer mes de tratamiento de los pacientes que inician he-

modiálisis. Las trombosis asociadas con TIIH pueden ocurrir 1 ó 2 días después del descenso de las plaquetas. La heparina debe suspenderse inmediatamente en situaciones donde la TIIH es fuertemente sospechada. La anticoagulación oral debe comenzarse sin dilaciones. La TIIH puede presentarse aún sin el uso de heparina durante la diálisis en pacientes portadores de catéteres, a pesar de que se tomen las precauciones necesarias para el llenado de cada rama del catéter, siendo el citrato de sodio la opción más aceptada.

## Referencias:

1. Chang BH: Heparin- induced thrombocytopenia. *J.Thromb Haemost.* 2003;1:1471-1478
2. Jang IK, Hursting HJ: When heparins promote thrombosis. Review of heparin- induced thrombocytopenia. *Circulation.* 2005;111: 2671-2683
3. Warkentin TE: Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and treatment. *Br.J. Haematol.* 2003;121: 535-555.
4. Syed, S & Reilly, R.:Heparin- induced thrombocytopenia: a renal perspective.*Nature Reviews Nephrology.*2009;5: 501-511.
5. Amiral JJ; Bridey,F; Dreyfuss,M; Vissoc,AM; Fressinaud,E; Wolf,M; Meyer,D: Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb. Haemost.*1992; 68: 95-96
6. Reilly,RF: The pathophysiology of immune-mediated heparin-induced thrombocytopenia.*Semin.Dial.*2003;16: 54-60
7. Chang, JJ, Parikh, CR.: When heparin causes thrombosis: significance, recognition and management of heparin-induced thrombocytopenia in dialysis patients. *Semin. Dial.*2006; 19: 297-304
8. Keiton, JG & Warkentin, TE: Heparin induced thrombocytopenia: a historical perspective. *Blood* 2008;112: 2607-2615
9. Keiton, JG; Hursting, MJ; Heddle, N & Lewis, BE. :Predictors of clinical outcome in patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with direct thrombin inhibition. *Blood Coagul, Fibrinolysis* 2008;19: 471-475
10. Warkentin, TE.: Clinical picture of heparin- induced thrombocytopenia. In *Heparin- induced thrombocytopenia*, 3rd edn (Eds Warkentin, TE & Greinacher,A) 21-66 (Marcel Dekker, New York, 2007)
11. Hartman, V; Malbrain, M.; Daelemans, R.; Meersman, P& Zachee, P: Pseudopulmonary embolism as a sign of acute heparin- induced thrombocytopenia in hemodialysis patients: safety of resuming heparin after disappearance of HIT antibodies. *Nephron Clin.Pract.* 2006;104: c143-c148
12. Warkentin, TE ; Levine,MN; Hirsh,J; Horsewood,P; Roberts,RS; Gent,M; Kelton,JG.: Heparin- induced thrombocytopenia in patients treated with low- molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N.Engl.J.Med.*1995;332(20): 1330-1335
13. O'Shea,SI; Sands, JJ; Nudo, SA & Ortel, TL.: Frecuency of anti- heparin platelet factor 4 antibodies in hemodialysis patients and correlation with recurrent vascular access thrombosis. *Am.J.Haematol.* 2002;69: 72-73
14. Cines, DB; Tomaski, A.; Tannenbaum, S.: Immune endothelial-cell injury in heparin- induced thrombocytopenia. *N.Engl.J.Med.* 1987;316: 581-589
15. Visentin GP, Ford SE, Scott JP, Aster RH: Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells. *J Clin Invest.* 1994; 93:81-88.
16. Warkentin, TE & Greinacher, A.: Heparin- induced thrombocytopenia: recognition, treatment and prevention. *Chest.* 2004;126: 311s-337s
17. Ahmed,I; Majeed, A & Powell, R.: Heparin- induced thrombocytopenia: diagnostic and management update. *Postgrad. Med J.* 2007;83: 575-582
18. Alberio, L. :Heparin.induced thrombocytopenia: some working hypotheses on pathogenesis, diagnostic strategies and treatment. *Curr. Opin. Haematol.*2008;15: 456-464
19. Asmis, LM; Segal,JB; Plantinga,LC; Fink,NE; Kerman,JS; Kickler,TS; Coresh,J; Gardner,LB.: Heparin- induced antibodies and cardiovascular risk in patients on dialysis. *Thromb.Haemost.* 2008;100: 498-504
20. Chuang, JJ ; Parikh, C & Reilly RF :A case review: anticoagulation in hemodialysis patients with heparin- induced thrombocytopenia. *Am.J.Nephrol.*2001; 21:226-231
21. Warkentin, TE ; Aird, WC & Rand JH.: Platelet endothelial interactions: sepsis, HIT and antiphospholipid syndrome. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2003;1: 497-519
22. Badger, NO; Butier, K & Hallman, LC.: Excessive anticoagulation and anaphylactic reaction after rechallenger with lepirudin in a patient with heparin- induced thrombocytopenia. *Pharmacotherapy* 2004;24: 1800- 1803
23. Benz,K ; Nauck, MA ; Bohler, J & Fischer, KG.: Hemofiltration of recombinant hirudin by different hemodialyzer membranes: implications for clinical use. *Clin.J.Am.Soc.Nephrol.* 2007;2: 470-476
24. Di Nisio, M ; Middelorp, S & Buller, HR. :Direct thrombin inhibitors. *N.Engl.J.Med.* 2005;353: 1028-1040
25. Schneider, SA ; Nauck, MS ; Nauck, MA & Fischer, KG.: Only plasmapheresis allows for danaparoid elimination from blood (abstract). *Kidney Blood Press. Res.*2004; 27. a 360
26. Grudzinski,L; Quinan,P; Kwok,S; Pierratos,A. :Sodium citrate 4% locking solution for central venous dialysis catheters-an effective, more cost- efficient alternative to heparin.. *Nephrol Dial Transplant* 2007;2: 471-476
27. Power,A; Duncan,N; Singh,SK; Brown, W; Dalby,E; Edwards,C; Lynch,K; Prout,V; Cairns,T; Griffith,M; McLean,A; Palmer,A; Taube,D: Sodium citrate versus heparin catheter locks for cuffed central venous catheters: a single-center randomized controlled trial.*Am.J.Kidney Dis.*2009; 6:1034-1041

Recibido en su forma original: 12 de diciembre de 2009

En su forma corregido: 11 de febrero de 2010

Aceptación final: 15 de febrero de 2010

Dra: Mariela Fernández

Servicio de Nefrología, Hospital Centenario de Rosario -Argentina

E- mail: marielaffernandez@hotmail.com