

## REPORTE DE CASO



# Trombocitopenia inducida por heparina y síndrome de trombo blanco en paciente con alteración en la regulación de la fibrinólisis (fibrinólisis terciaria) secundaria a sepsis severa de origen pulmonar

**Heparin-induced thrombocytopenia (HITT) and white thrombi syndrome in patient with impaired fibrinolysis regulation (third fibrinolysis) due pulmonary severe sepsis**

Javier Mauricio Giraldo Sánchez<sup>(1)</sup>

### Resumen

La heparina no fraccionada (HNF) es ampliamente utilizada en los centros hospitalarios desde el punto de vista profiláctico y terapéutico; más aún en las unidades de cuidados intensivos puesto que los factores de riesgo para hipercoagulabilidad de los pacientes que en ellas ingresan son mayores. Muchas veces se considera la hemorragia como única complicación frente a su aplicación, la cual por fortuna se previene de acuerdo al adecuado control sobre la actividad parcial del tiempo de tromboplastina y se subestima en la mayoría de los casos, la potencial complicación en relación directa a su uso, es decir, la reacción autoinmunitaria contra el complejo heparina-fp4, lo que desencadena gravísimas alteraciones en el sistema de coagulación, así como fenómenos tromboticos severos, empeorando el pronóstico de la patología por la que se inicio la anti coagulación.

**Palabras clave:** trombocitopenia, inmunoagregometría, citometría de flujo, factor plaquetario 4, plasminógeno.

(1) Miembro de numero de la sociedad colombiana de medicina crítica y cuidados intensivos, Jefe Unidad de Cuidados Intensivos e intermedios UCI Honda-Medicina Intensiva del Tolima. Honda, Tolima, Colombia.

Correspondencia:  
ucihonda@etb.net.co

Recibido: 09/11/2008.

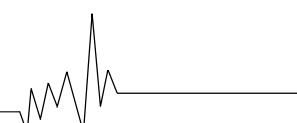
Aceptado: 10/01/2009.

### Abstract

Unfractionated heparin is extensively useful in the medical setting like prophylaxis to therapeutic; more in the intensive care unit where the risk factors of the patients whose there are frequently to hypercoagulability. Evenly the only complication related with unfractionated heparin evaluated is bleeding fortunately we have how prevent it with activated partial thromboplastin time and unknown some times a potential complication results from antibody formation to a complex of the platelet-specific protein platelet factor 4 and heparin, coagulation altering and increases prothrombotic syndromes worsening illness prognosis by anticoagulation.

**Key words:** thrombocytopenia, immunoaggregometry, flow cytometry, platelet factor 4, plasminogen.

**Acta Colombiana de Cuidado Intensivo 2009; 9(1): 36-44.**





## Presentación

Mujer de 74 años de edad, quien ingresa a la unidad de cuidados intensivos por insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica secundaria a neumonía adquirida en la comunidad grupo IV (Figura 1). Morbilidad asociada por neumopatía por humo de leña y antecedente de falla respiratoria hace un año. Ingresa inestable hemodinámicamente con TA: 80/40, FC: 100 por minuto, asistida por ambú, afebril, bajo efectos residuales de sedación y relajación con severo consumo de base exceso y acidosis metabólica, sin compromiso de la perfusión tisular, pero con bajo gasto importante e incremento del gradiente veno-arterial de CO<sub>2</sub>; una vez se acopló a la ventilación mecánica sus condiciones hemodinámicas mejoraron, se obtuvo corrección de déficit de base, con reanimación volumétrica, reporte de Gram del lavado broncoalveolar documentó levaduras y micelios; se realizó procalcitonina reporte > 10 ng/dl por lo que se inició cubrimiento polimicrobiano (Tabla 1).

Evoluciona tópidamente desde el punto de vista respiratorio, con lesión pulmonar aguda con puntaje de Murray de 1,5 por lo que se modifican los parámetros respiratorios orientados por guías de sobrevida a la sepsis 2008 (10) y se busca acidosis respiratoria, con el ánimo de evitar el progreso a síndrome de dificultad respiratoria del adulto (1). Reporte de cultivo del lavado broncoalveolar documenta *Klebsiella pneumoniae* sensible a carbapenemes y resistente a inhibidores de betalactamasa y derivados del anillo betalactámico,



Figura 1. Radiografía de tórax de ingreso.

considerándose hiperproducción de a.m.p.c. por lo que se escalan antibióticos, se evidencia una disminución en los recuentos plaquetarios en 97.000, con prolongación de los tiempos de coagulación PT 28 y PTT 30, con sangrado activo por la vía aérea por lo que se decide transfundir plasma fresco congelado y se suspende heparina no fraccionada, bajo la presunción de alteración en la regulación de la fibrinólisis vs. coagulopatía intravascular diseminada, en el escenario clínico de sepsis pulmonar por enterobacteria parcialmente tratada. Se difieren estudios para aclarar dicho diagnóstico en espera de respuesta clínica, se logra reversión de disfunción hematológica, injuria renal leve y necro-inflamación hepática (Tabla 2).

Tabla 1. Laboratorios de ingreso.

Leucocitos	18600/mm <sup>3</sup>
Hemoglobina	10 gr%
Plaquetas	134.400/mm <sup>3</sup>
Creatinina	2,1mg/dl
TGO	83u/l
TGP	176 u/l
Bilirrubina total	1,5 mg/dl
BUN	65,7 mg/dl
PT/PTT	12/33

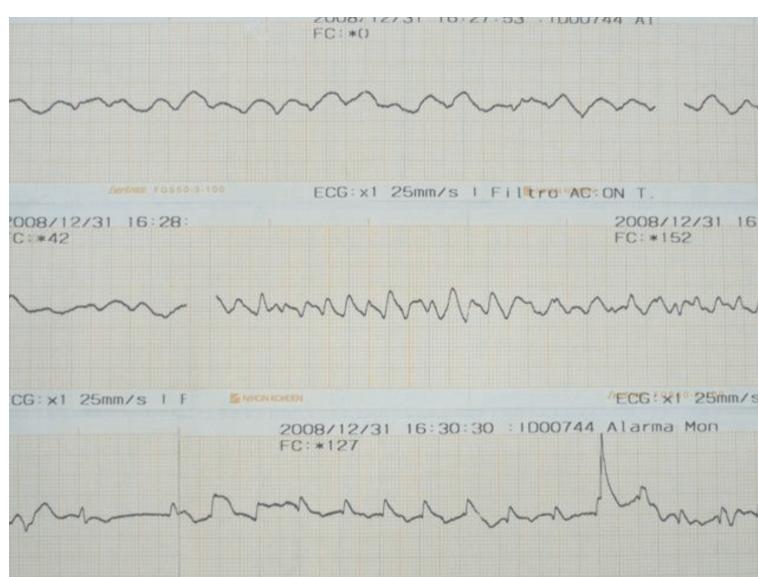
Tabla 2. Laboratorios día 5.

Leucocitosis.	17.000 mm <sup>3</sup>
Hemoglobina.	10,5 gr%
TGO/TGP	56/76 u/l
Creatinina.	0,7 mg/dl
BUN	19,8
Plaquetas.	161.000 mm <sup>3</sup>
PT/PTT	16/43

Se inicia liberación de la ventilación mecánica modula respuesta inflamatoria sistémica, adecuados contenidos arteriales de oxígeno, índices de oxigenación normales, sin soporte inotrópico o vasoactivo y adecuada respuesta neurológica; presenta auto p.e.e.p con hiperinsuflación por lo que se suspende liberación de la ventilación mecánica y se implementa ventilación

mecánica asistida controlada, con recuperación del patrón respiratorio. Presenta fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida, requiriendo reversión farmacológica con amiodarona; se realiza ecocardiograma que reporta hipertensión pulmonar moderada, hipoquinesia en los tres segmentos del septum, F.E. de 50%, insuficiencia mitral y tricuspidal III, insuficiencia aórtica I; se realiza troponina I, la cual es negativa (0,050 ng/dl). De manera súbita presenta actividad eléctrica sin pulso (Figura 2); se inician maniobras avanzadas de reanimación, sale a taquicardia sinusal y estabilidad hemodinámica con mínimo requerimiento de vasoactivos, estado gasimétrico y hemodinámico previo al evento sin ninguna alteración (Figura 3). Se reinició heparina no fraccionada, observándose nuevamente al cabo del día sexto (6) de su uso disminución de los recuentos plaquetarios, en ausencia de alguna condición clínica que explicara dicho comportamiento (púrpura trombocitopénica idiopática, trombótica trombocitopénica, hiperesplenismo, anafilactoide o medicamentosa) (Tabla 3).

Concomitantemente presenta deterioro de la oxigenación, signos directos de atelectasia lobar superior derecha (Figura 4) y alteración de la mecánica ventilatoria por lo que se solicita Dimero D, bajo la sospecha de tromboembolismo pulmonar. Reporte positivo en 1480 ng/dl, se realiza nuevamente ecocardiograma que muestra mejoría de la fracción de eyección 55% y el resto sin modificación al inicial;



**Figura 2.** Electrocardiograma durante episodio de actividad eléctrica sin importante en

**Tabla 3.** Hematología control.

Leucocitos	7.000 mm <sup>3</sup>
Hemoglobina	11,5 gr%
Plaquetas	72.000 mm <sup>3</sup>
PT/PTT	16/43
Plaquetas	38.000 mm <sup>3</sup>
PT/PTT	13/37

reporte de nueva troponina I negativa con valor de 0,072 ng/dl. Se plantea probabilidad pre test medio de tromboembolismo pulmonar dada la evolución clínica, radiológica y los antecedentes cardiovasculares presentados; dentro de posible síndrome de trombo blanco secundario a trombocitopenia inducida por heparina (TTIH), por lo que se solicita panel autoinmune antiplaquetario y se decide suspender heparina. Nuevamente presenta respuesta inflamatoria sistémica, con bajo gasto (Figura 5), perfil seco y frío, disfunción visceral central, puntaje clínico de infección pulmonar de 6, con procalcitonina de 10 ng/dl se realizó lavado broncoalveolar que reportó *Acinetobacter baumanii* B.L.E.E. tipo ctx-m y sensible a aminoglucósidos y carbapenemes. Posterior a soporte inotrópico y vasoactivo, así como reanimación volumétrica, se logra aclaramiento del lactato, mejoría de la base exceso, estabilidad ácido-básica y recuperación de la saturación venosa. Evolucionó nuevamente con deterioro de la función hematológica, con tendencia al consumo importante de plaquetas, con discreta prolongación del tiempo de protrombina (PT), niveles de plasminógeno consumidos, sugiriendo incremento del PAI1 asociado a sepsis severa por *Acinetobacter* y persistencia de Dimero D en 1427 ng/dl, documentándose coagulación intravascular diseminada (Tabla 4).

La tendencia en el comportamiento hematológico fue a presentar severo consumo de plaquetas, entre 12.000 y 21.000, sin cambios en los tiempos de coagulación; se planteó traqueostomía pero cirugía general difirió dicho procedimiento por alteración en el conteo plaquetario. Reporte de pa-





nel autoinmune por citometría de flujo determinó presencia de anticuerpos monoclonales contra glucoproteínas y por inmunoagregometría anticuerpos guiados por A.D.P contra los micro gránulos plaquetarios y el factor plaquetario 4, confirmándose diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) (Tabla 5).

Medidos (37.0C)			Medidos (37.0C)		
pH	7.43		pH	7.47	
pCO2	57	mmHg	pCO2	50	mmHg
pO2	34	mmHg	pO2	83	mmHg
Na+	155	mmol/L	Na+	155	mmol
K+	4.0	mmol/L	K+	3.7	mmol
Ca++	1.08	mmol/L	Ca++	0.90	mmol
Glu	132	mg/dL	Glu	133	mg/dL
Lac	1.4	mmol/L	Lac	1.2	mmol
Htc	23	%	Htc	24	%
Calculados			Calculados		
HC03-	37.8	mmol/L	HC03-	36.4	mmol
HC03std	34.1	mmol/L	HC03std	33.9	mmol
BEcf	13.5	mmol/L	BEcf	12.7	mmol
BE(B)	12.2	mmol/L	BE(B)	11.5	mmol
S02c	68	%	S02c	97	%
A-aDO2	211	mmHg	A-aDO2	294	mmHg
paO2/paO2	0.28		paO2/paO2	0.28	
Operador entrado					

Figura 3. Estado gasimétrico posterior a episodio de actividad eléctrica sin pulso.

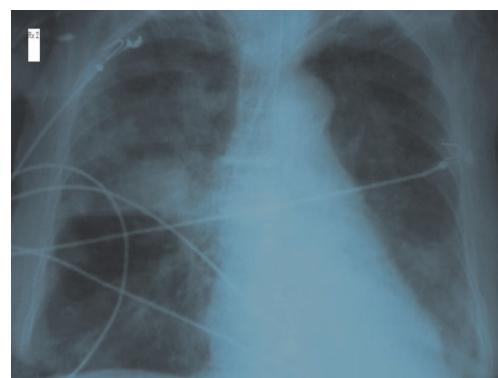


Figura 4. Radiografía de tórax de control atelectasia lóbulo superior derecho.

Medidos			Medidos		
pH	7.49		pH	7.49	
pCO2	58	mmHg	pCO2	58	mmHg
pO2	26	mmHg	pO2	26	mmHg
Na+	147	mmol/L	Na+	147	mmol/L
K+	2.9	mmol/L	K+	2.9	mmol/L
Ca++	0.83	mmol/L	Ca++	0.83	mmol/L
Glu	141	mg/dL	Glu	141	mg/dL
Lac	1.4	mmol/L	Lac	1.4	mmol/L
Htc	36	%	Htc	36	%
Calculados			Calculados		
HC03-	44.2	mmol/L	HC03-	44.2	mmol/L
HC03std	38.2	mmol/L	HC03std	38.2	mmol/L
BEcf	20.9	mmol/L	BEcf	20.9	mmol/L
BE(B)	18.2	mmol/L	BE(B)	18.2	mmol/L
S02c	55	%	S02c	55	%

Figura 5. Control gasimétrico durante episodio de respuesta sistémica inflamatoria asociada a bajo gasto.



Ante la sospecha de trombosis y trombocitopenia inducida por heparina (TTIH) se plantea la opción de iniciar complejo antitrombina o glucosaminoglicano mixto y de acuerdo a evolución iniciar warfarina. Evolución con estabilidad hemodinámica, sin soporte avanzado, salvo por la ventilación mecánica a parámetros muy bajos p.e.e.p. de 5 FiO<sub>2</sub>: 35%, i.m.v. de 15, Vt 350 ml, Vf 65, en A/C por la intolerancia a la presión positiva continua en vía aérea más presión de soporte e intolerancia a la ventilación mecánica sincronizada intermitente más presión soporte. Es trasladada a red de cuidados crónicos por petición administrativa.

Tabla 4. Hematología, plasminógeno y Dimero D. Hematología día 18/19.

Leucocitos	32.000 mm <sup>3</sup> /20.000 mm <sup>3</sup>
Hemoglobina	12 gr%
Plaquetas	53.000/43.000 mm <sup>3</sup>
PT/PTT	12/34 – 22/30
Plasminógeno	69% (75-140%)
Dimero D	1427ng/dl

Tabla 5. Reporte anticuerpos anti plaquetas.

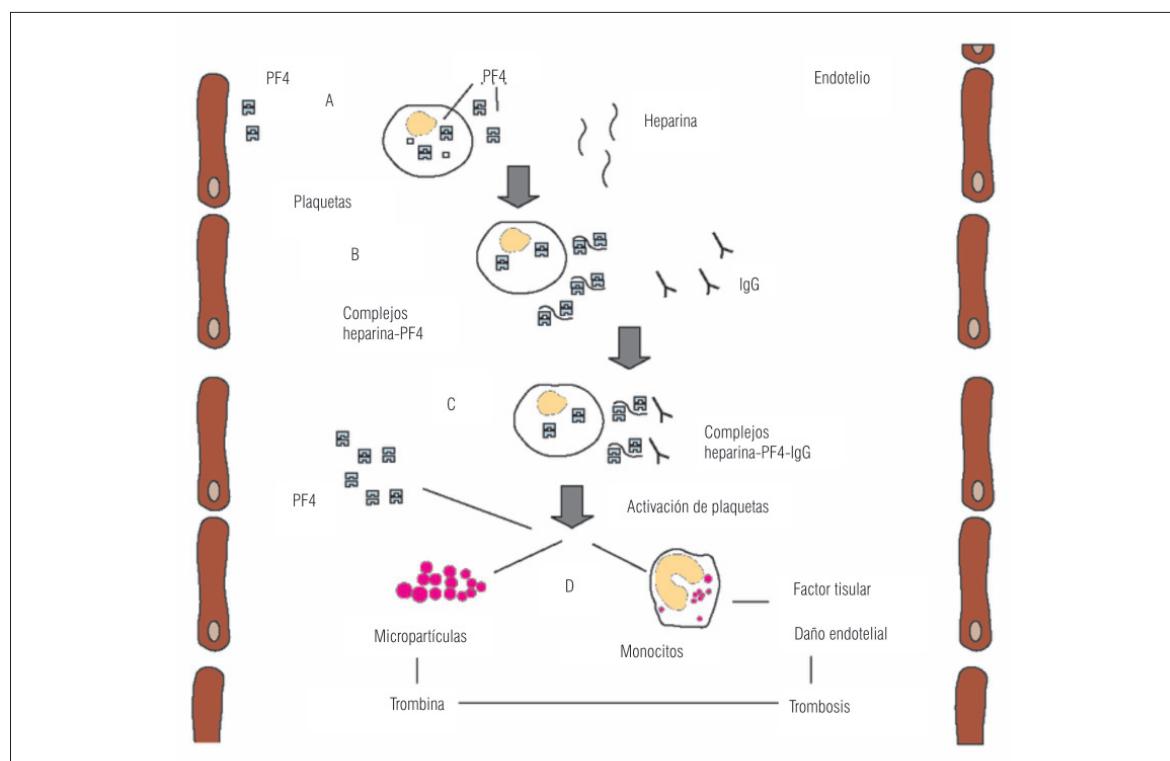
Plaquetas anticuerpo	Panel identificación
HLA clasc I	Positivo
Pool Ib/IX	Positivo
Pool IV	Positivo
Elisa de captura antígeno modificado	
HPA 1a/1a HPA 3b/3b	Negativo
HPA 1b/1b HPA 3a/3a	Negativo
HPA 5a/5a – Ia/Ila	Negativo
HPA 5a/5b – Ia/Ila	Negativo
Tamizaje de anticuerpos plaquetarios	
Plaqueta 1 IgG	Negativo
Plaqueta 1 IgM	Negativo
Plaqueta 2 IgG	Negativo
Plaqueta 2 IgM	Negativo
Observaciones	

## Discusión

Las diferentes alteraciones presentadas en el sistema de coagulación y en la función de homeostasis endotelial, de la cual depende en gran parte el fun-

cionamiento de las vías intrínseca y extrínseca, son complejas en su entendimiento y en su diagnóstico; ya que es preciso el conocimiento individual de cada uno de esos factores y los componentes hemostáticos para inferir, con cierta precisión, en qué etapa se encuentra el paciente (9). En la presentación del caso, al margen de la complicación terapéutica se pudo apreciar, en primera instancia, dis regulación en la fibrinólisis condicionada por mala modulación del foco infeccioso, lo que determina mediante vías del complemento y de las cininas mayor plasminogénesis, con la consiguiente disminución de PAI1/alfa 2 antiplasmina y disfunciones plaquetarias y del factor VIII. El siguiente escenario de falla en la fibrinólisis se documenta con consumo del plasminógeno y de las plaquetas, prolongación del tiempo de protrombina (PT) y activación de los productos de degradación de la fibrina, mediante la presencia del Dimero D, poniendo de manifiesto incremento de PAI1 asociado a sepsis severa por Gram negativos de origen pulmonar vs CID (1). Además de lo anteriormente

mencionado, se documentó la presencia de trombocitopenia inducida por heparina. La heparina no fraccionada (HNF) es una macromolécula de glucosaminoglicanos con residuos de d-glucosamina y ácido idurónico, potentes anticoagulantes y antiinflamatorios, lo que facilita un amplio campo de acción y no está exenta de efectos secundarios como los que a continuación trataremos (2). La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) realmente es una situación clínica muy poco frecuente y se puede presentar ante la exposición a cualquier tipo de heparina, incluyendo las de bajo peso molecular, por la presencia de anticuerpos cruzados e incluso ante la presencia de un catéter heparinizado (3); también puede acompañarse de fenómenos protrombóticos (TTIH) arteriales y venosos, siendo los más frecuentes el infarto agudo del miocardio, el embolismo pulmonar y/o venoso, la necrosis distal de alguna extremidad y la reacción local con vasculitis en sitio de aplicación, a consecuencia de la formación de complejos inmunes (Figura 6).



**Figura 6.** Patogénesis de la trombocitopenia inducida por heparina. A: el factor plaquetario 4 (PF4) se encuentra en los gránulos alfa de las plaquetas y en la superficie de las plaquetas y las células endoteliales. B: cuando la heparina y el PF4 se unen, forman el complejo heparina-PF4 y exponen nuevos epítopos, que actúan como inmunógenos. C: se produce la unión de anticuerpos IgG al complejo heparina-PF4. D: se activan las plaquetas y se liberan micropartículas y PF4; el complejo heparina-PF4 también interactúa con los monocitos y causa la producción de factor tisular y daño endotelial, todos ellos procesos que favorecen la trombosis.





El abordaje diagnóstico del consumo plaquetario, secundario a la utilización de heparinas, se hace con base en el reconocimiento del porcentaje del consumo, tiempo de exposición, la presencia o no de fenómenos trombóticos y la ausencia de otros escenarios que originen trombocitopenia; como se describe en las tablas 6 y 7.

Su incidencia depende de varios factores relacionados con la utilización de la heparina, tipo de heparina, reacción a su administración y ciertas condiciones fisiológicas adquiridas; con base en dicho análisis, existen pautas de seguimiento para prever a corto plazo la aparición de la trombocitopenia inducida por heparina y eventualmente la trombosis, enunciadas en la tabla 8.

**Tabla 6.** Sistema de puntuación de las cuatro T para pacientes con sospecha de trombocitopenia inducida por heparina (TIH).

Trombocitopenia	Descenso relativo ≥50% o nadir 20-100 x 10 <sup>3</sup> /l	Descenso relativo 30-50% o nadir 10-19 x 10 <sup>3</sup> /l	Descenso relativo ≤30% o nadir <10 x 10 <sup>3</sup> /l
Tiempo exposición heparina-trombocitopenia	5-10 días o < 1 día si exposición a heparina 30 días previos	< 10 días o < 1 día si exposición a heparina 30-100 días previos	< 1 día (sin exposición reciente a heparina)
Trombosis	Confirmada No	Dudosa Dudosa	No Confirmada

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.

**Tabla 7.** Diagnóstico diferencial de la trombocitopenia.

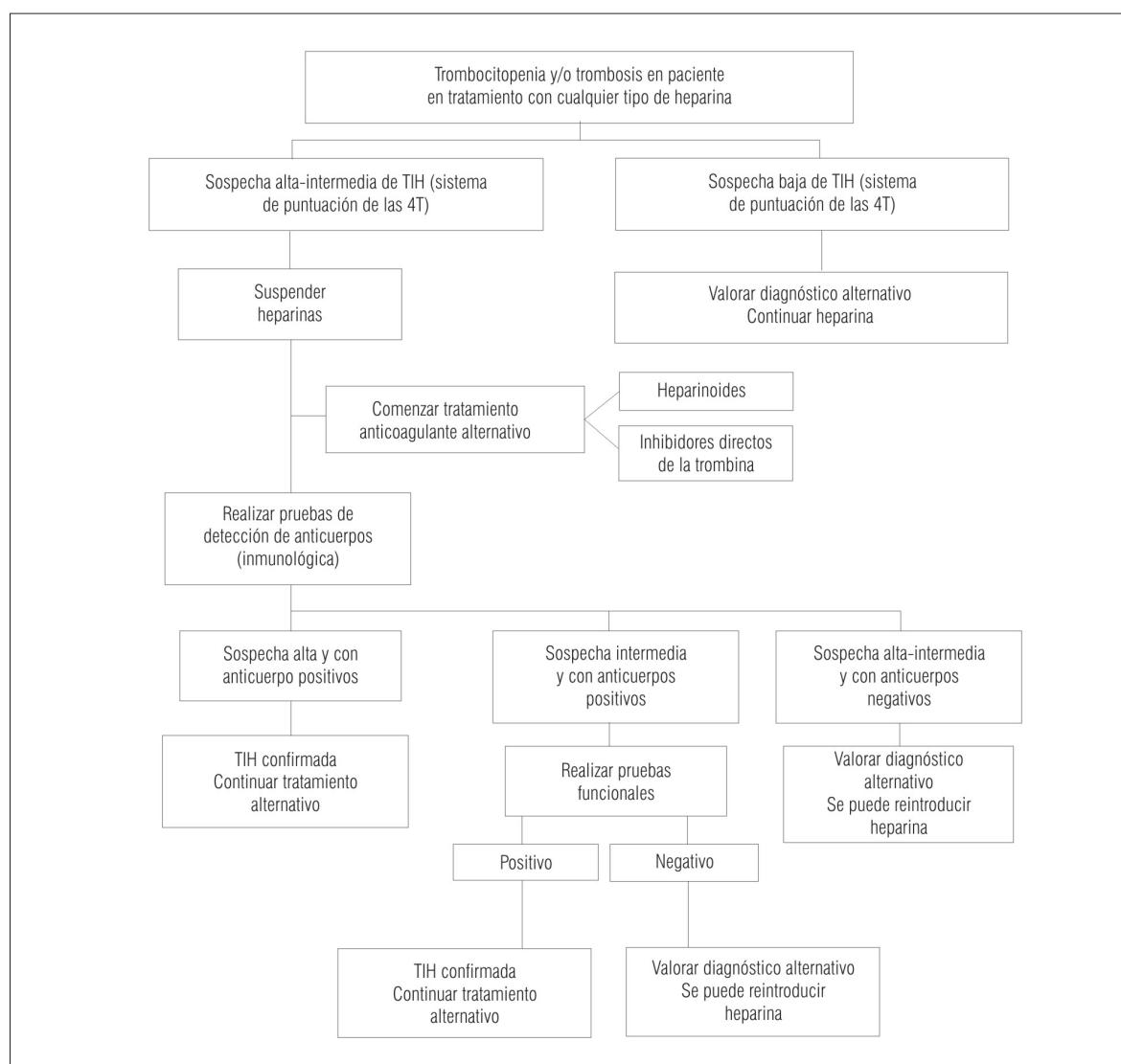
	Comentario
Seudotrombocitopenia	
Dilución	Hemodilución, transfusión concentrados de hematíes, secuestro plaquetario en hiperesplenismo.
Cuestiones técnicas	Mala anticoagulación de la muestra. Sujetos con EDTA (véase frotis)
Disminución de la producción (médula ósea)	
Infecciones virales	Virus de inmunodeficiencia humana, Epstein-Barr, rubéola, hepatitis C, etc.
Quimioterapia y radioterapia	
Aplasia o hipoplasia medular adquirida	Anemia de Fanconi
Síndrome de trombocitopenia y aplasia radical	
Deficiencia B12, ácido fólico	
Toxicidad directa por alcohol	
Aumento en la destrucción de plaquetas	
Inmunitario	Postransfusional, neonatal, postrasplante
Infecciones/inflamación	Citomegalovirus, mononucleosis infecciosa
Mecánicos/dispositivos	Balón de contrapulsación, catéteres, asistente ventricular, respiradores
Fármacos	Heparina por mecanismo no inmunitario Heparina por mecanismo autoinmunitario Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa Otros: quinina, quinidina, ácido valproico
Otros	Síndrome antifosfolípido Síndrome HELLP Lupus Púrpura trombocitopénica idiopática Síndrome hemolítico-urémico Coagulación intravascular diseminada



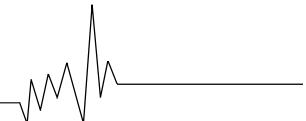
Teniendo en cuenta la aproximación diagnóstica (5,6) determinada por probabilidades, se orienta con mayor precisión la confirmación de la trombocitopenia inducida por heparina con la solicitud y presencia de anticuerpos antiplaquetarios (3,4) los cuales se identifican mediante múltiples técnicas: por enzimas de inmunoensayo, agregabilidad plaquetaria inducida por heparina, pruebas de liberación controlada de serotonina por isótopos, inmunoagregometría y citometría de flujo (Tabla 9 y Figura 7).

Desde el punto de vista terapéutico (4,7), una vez realizado el diagnóstico lo más acertado es continuar con la suspensión de la heparina utilizada y hacer

seguimiento hematológico por el tiempo requerido, de acuerdo a las pautas de prevención (3), además de iniciar complejo antitrombina (8). Los inhibidores directos de trombina tipo argatroban y lepirudina pueden ser iniciados, desafortunadamente su consecución en Colombia es dispendiosa; otro inhibidor directo de la trombina, la bivalirudina y el fondoparinox, que es un pentasacárido captador de antitrombina, parecen ser efectivos; sin embargo, aún no están autorizados por la FDA. Danaparoid es un glucosaminoglicano mixto con actividad anti Xa, que se ha sido utilizado ampliamente en la TTIH, pero también es de difícil acceso.



**Figura 7.** Algoritmo para la evaluación y manejo de la sospecha de trombocitopenia inducida por heparina.





**Tabla 8.** Incidencia de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) según el tipo de población y recomendaciones para la monitorización del recuento plaquetario (American College of Chest Physicians).

Tipo de población	Ejemplos	Frecuencia de recuento plaquetario
Exposición reciente a heparina	Pacientes que hayan sido tratados con heparina 100 días previos o de los que se desconozca si ha habido exposición	Basal y en las primeras 24 h
Reacción sistémica aguda	Pacientes que presenten alguna reacción sistémica en los primeros 30 min tras la administración de HNF	Inmediata y comparar con previas
Riesgo de TIH >1%	Pacientes en tratamiento con HNF a dosis terapéuticas o con HBP a dosis antitrombóticas	Basal y al menos cada 2 días hasta el día 14 tras la exposición o hasta la suspensión de la heparina
Riesgo de TIH 0,1-1%	Pacientes médicos o embarazadas tratados con HNF a dosis profilácticas o con HBP tras bolo con HNF; pacientes quirúrgicos tratados con HBP a dosis profilácticas; pacientes tratados con bolos de HNF (catéter intravascular)	Basal y cada 2-3 días desde el día 4 al 44 tras la exposición o hasta la suspensión de la heparina
Riesgo de TIH <0,1%	Paciente en tratamiento o con HBF (dosis profilácticas)	No es necesario (según la clínica)

HBP: heparina de bajo peso molecular, HNF: heparina no fraccionada.

**Tabla 9.** 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 gránulos plaquetarios mediante radiomarcadores o detección química	Sensibilidad más alta (>95%)	Se requieren donantes de plaquetas. Método radioactivo. Uso ilimitado a laboratorios de investigación
Activación plaquetaria	Visualización directa de la agregación plaquetaria		
Liberación de adenosintrifosfato	Detección mediante luminografía		
Micropartículas paquetarias	Detección mediante citometría de flujo		Uso limitado a laboratorios de investigación
Prueba de agregación	Medición de la agregación plaquetaria mediante un agregómetro convencional	Disponibilidad	Escasas sensibilidad y especificidad; 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 de investigación)



La utilización de warfarina está reservada a los pacientes sin trombosis y como segunda línea de aplicación sólo en aquellos pacientes que han sido tratados previamente con anti-coagulación alternativa. Puede ser utilizada por tiempo de tres a seis meses, sin embargo la mayor posibilidad de presentar trombosis es durante el primer mes después del diagnóstico y es más frecuente en aquellos pacientes cuyos antecedentes se desconocen y se inicia anticoagulación. La administración de warfarina puede desencadenar precipitación de los fenómenos trombóticos, especialmente gangrena venosa, secundarios a actividad del coágulo y depleción severa de proteína C y S. Puede ser utilizada después de que la anticoagulación alternativa ha sido empleada, siempre y cuando el fenómeno trombotico haya disminuido.

### Bibliografía

1. Ni Chonghaile M, Higgins BD, Costello JF, Laffey JG. Hipercapnic acidosis attenuates severe acute bacterial pneumonia-induced lung injury by a neutrophil-independent mechanism. C.C.M: 2008; 36: 3135-44.
2. Zarychanski R, Doucette S, Fergusson D, Roberts D, Houston D, Sharma S, et al. Early intravenous unfractionated heparin and mortality in septic shock. C.C.M 2008; 36: 2973-9.
3. Ik-Kyung J, Sanchez M, Sanchez P. Thrombosis and thrombocytopenia induced-heparin. Cardiology Division. Massachusetts General Hospital. Harvard Medical School. Boston Massachusetts United States. Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañon. Madrid España. V. 60(10) Oct. 2007.
4. Kunkle B. 17<sup>th</sup> Edition Harrisons Principles of Internal Medicine 2008 Disorders of hemostasis Chapter 109. 720-725.
5. Chang BH. Heparin-induced Thrombocytopenia. J Thromb Haemost 2003; 1:1471.
6. Wallenga, et.al. Heparin-induced thrombocytopenia, paradoxical Thromboembolism, and other adverse effects of heparin type therapy. Hematol Oncol Clin North Am 2003; 17:259.
7. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. Br J Haematol 2003; 121:535.
8. Tierney L, McPhee S, Papadakis M. Current Medical Diagnosis and treatment. Disorders of hemostasis Chapter 13 CMDT 2005-502.
9. Baue A, Faist E, Fry D. Multiple organ failure. Path Physiology, Prevention and Therapy 2000; 438-44.
10. Dellinger P, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al, for the International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008; 36: 296-327.

