

1122491

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
AMERICAN BRITISH COWDRAY HOSPITAL**

**UTILIDAD DE LAS HEPARINAS DE BAJO PESO
MOLECULAR EN EL TRATAMIENTO DE LA
COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA**

**TESIS DE POSGRADO
Que para obtener el Titulo de Especialidad en
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO**

P R E S E N T A:

DRA. REBECA MEDINA NIEMBRO

Profesor titular del curso:
Dr. Jesús Martínez Sánchez

Asesor de Tesis: Dr. Javier Pizzuto

México, D. F.

1997



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

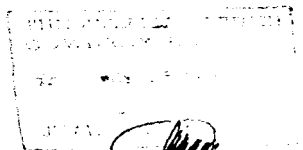
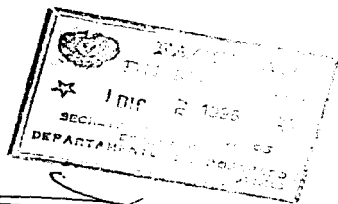


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. JESUS MARTINEZ SANCHEZ
JEFE DE DEPTO. DE TERAPIA INTENSIVA
PROF. TITULAR: CURSO DE ESPECIALIZACION
EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO
CRITICO HOSPITAL A.B.C. DIV. DE
ESTUDIOS SUPERIORES
FAC. MEDICINA U. N. A. M.

**A MIS PADRES:
CON AMOR, RESPETO Y AGRADECIMIENTO**

**A MIS HERMANOS:
NORMA, BELEM, VICTOR Y DIANA
CON CARÍO**

**HABLAR DEL FUTURO SÓLO ES ÚTIL
SI NOS HACE ACTUAR AHORA**

CONTENIDO

	<i>Núm. de pág.</i>
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVO	4
HIPÓTESIS	5
MATERIAL Y MÉTODOS	5
RESULTADOS	6
Cuadro 1	6
Cuadro 2	6
Cuadro 3	7
Figura 1	8
Figura 2	8
Figura 3	9
Figura 4	9
Figura 5	10
DISCUSIÓN	10
CONCLUSIÓN	13
BIBLIOGRAFÍA	14

UTILIDAD DE LAS HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR PARA EL TRATAMIENTO DE LA COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA

INTRODUCCION.

La coagulación intravascular diseminada (CID) es un proceso patológico siempre secundario de etiología múltiple que es desencadenado por la presencia de trombina circulante en el torrente sanguíneo, lo que ocasiona un desorden sistémico trombohemorrágico (1) Cursa con alteraciones de los exámenes de laboratorio característicos de un aumento en la activación procoagulante y fibrinolítica del mecanismo de la coagulación, acompañadas de un exagerado consumo de inhibidores naturales, lo que da por resultado falla de órgano blanco (2,3).

La activación anormal de la coagulación suele ser causada generalmente por la asociación de varios estímulos, como son la presencia de daño tisular y endotelial, de endotoxinas, de complejos antígeno-anticuerpo y de traumatismos diversos, entre otros. Esto conlleva a la formación anormal de trombina, que da por resultado la oclusión trombótica de la microcirculación en todos los órganos y, simultáneamente, la activación del sistema fibrinolítico causando no solo el consumo de las plaquetas y de los factores coagulantes, sino también de sus inhibidores naturales ya mencionados, provocando la aparición de las alteraciones típicas del proceso final de la CID a través de los fenómenos microtrombóticos y de fibrinólisis, que son los responsables de la aparición de la falla multiorgánica y de la diátesis hemorrágica, respectivamente

Por lo anterior el tratamiento de la CID debe estar necesariamente dirigido hacia la corrección de la enfermedad subyacente y a las medidas de apoyo general, como son la reposición de líquidos y mantenimiento de la oxigenación y de la perfusión adecuadas. Estas medidas terapéuticas pueden ser suficientes para controlar este proceso grave y complicado.

Desafortunadamente aún existen muchas controversias en cuanto al tratamiento de la CID, sobre todo con el uso de la heparina estándar cuando ocurren fenómenos vaso oclusivos por trombosis de la microvasculatura, por ser éste el proceso que tiene mayor impacto, inclusive que el de la hemorragia, sobre la morbimortalidad de estos pacientes (1). Esto se debe a que no se ha demostrado que con su uso se logre una mayor sobrevivencia de los pacientes así tratados y en cambio, sí se propician eventos hemorrágicos que pueden ser mortales (4).

La principal acción anticoagulante de la heparina estándar se basa en la capacidad que tiene su molécula de unirse a la Antitrombina III (AT III) que es el inhibidor natural de la trombina, a través de una cadena pentasacárida específica para potencializar dicha acción anticoagulante. Para medir su actividad se han empleado diferentes técnicas, de las cuales la más usada ha sido el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), otras menos comunes pero más exactas como la medición de la actividad sobre el factor Xa y el tiempo de trombina con diluciones (5).

El inconveniente al usar este fármaco radica en la verdadera dificultad para encontrar la dosis terapéutica debido a lo errático de su cinética la cual es dependiente de la dosis administrada y de una serie de factores que la afectan. De éstos los más importantes son:

- a) El porcentaje de moléculas con sitios biológicamente activos (donde se une con la antitrombina III).
- b) Su unión a proteínas plasmáticas inespecíficas.
- c) Su degradación por células endoteliales y macrófagos.
- d) La disponibilidad de moléculas de antitrombina III.
- e) La depuración renal, en donde su cinética de eliminación a pesar de ser de primer orden no es perfectamente lineal ya que la intensidad y duración de su efecto anticoagulante se aumenta desproporcionadamente con las dosis crecientes de su administración (6).

Además la heparina tiene otro efecto anticoagulante difícil de cuantificar porque al unirse a la superficie de las plaquetas entorpece su agregación, bloquea al factor de von Willebrand y promueve la permeabilidad endotelial.

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en cambio, aunque son fragmentos de la heparina estándar que conservan la cadena de pentasacáridos que se une a la AT III (actividad antifactor Xa) y que además, son los suficientemente largas para tener la secuencia de 18 sacáridos requerida para catalizar la inactivación simultánea de la trombina, parecen tener más ventajas en su uso, pues al comparlas con la heparina estándar, las HBPM se unen poco a las proteínas plasmáticas, no son metabolizadas por el endotelio y por los macrófagos y su depuración renal no es dependiente de la dosis administrada, por lo cual mejora su biodisponibilidad, su vida media y probablemente también la eficacia de su suministro.

Desde el punto de vista clínico el efecto anticoagulante más importante para el tratamiento de la CID es tener la capacidad suficiente para inhibir a la trombina circulante o impedir su producción excesiva, ya sea con el uso de la heparina estándar o con el de las HBPM. La actividad antifactor Xa se ha interpretado como un predictor de antitrombosis y la actividad antifactor IIa como un predictor potencial de sangrado. La heparina estándar tiene por definición una relación de actividad antifactor Xa contra antifactor IIa de 1:1; mientras que en las HBPM, esta relación es de 4:1 a 2:1 (6,7). Con esto se ejemplifica cómo la heparina tiene la capacidad de provocar sangrado en la misma magnitud que la de impedir la aparición de trombosis, mientras que las HBPM tienen mayor actividad antitrombótica y menor riesgo de sangrado.

A esto se debe que hayan surgido las HBPM como una alternativa de tratamiento para la CID, debido a la propiedad de su alto efecto antitrombótico y a su relativo poco efecto anticoagulante. En la literatura existe ya experiencia con estos agentes en la CID que se presenta muy frecuentemente como complicación de la leucemia aguda promielocítica. En general la experiencia que se refiere es buena en cuanto a que los pacientes tienen menor cantidad de eventos hemorrágicos mayores comparados con el tratamiento con heparina estándar (8,9) Algunos estudios incluso han demostrado que los complejos de trombina-antitrombina III disminuyen con mayor rapidez al iniciar el tratamiento con HBPM

que con la heparina estándar (10). Aunque las sustancias procoagulantes que se liberan de los blastos de las células leucémicas pueden inducir CID por activación de las vías de coagulación convencionales o directamente por la activación de proteasas, también se activa la fibrinólisis primaria, lo que explica que exista aún controversia sobre la utilidad de la heparina y HBPM en esta entidad.

En la literatura sólo se menciona un trabajo prospectivo, doble ciego, multicéntrico, que comparó la utilidad de la s HBPM contra la heparina estándar. En ese estudio se encontró que los síntomas de sangrado mejoraban con el uso de HBPM que con heparina estándar de un 33% a un 18%, respectivamente, y que el grado de seguridad para su uso se incrementaba de 93% contra 79% en estos grupos, respectivamente (11).

Sin embargo, existe muy poca experiencia con el uso de estas heparinas de bajo peso molecular en otras etiologías diferentes a la leucemia para tratamiento de CID. Incluso en el estudio ya mencionado, la población estudiada con otras patologías como complicaciones obstétricas, cirugía complicada y quemaduras, abarcaron a penas a un 11% de los casos, siendo que estas entidades clínicas son las más frecuentemente observadas en los casos con CID.

Por todo lo anteriormente expuesto se consideró oportuno informar sobre nuestra experiencia con el uso de HBPM para el tratamiento de esta patología en la Unidad de Terapia Intensiva donde la CID acompaña al trauma, la sepsis, la cirugía cardiovascular, el choque, la politransfusión, etc., provocando una alta mortalidad.

OBJETIVO.

Investigar la utilidad de las heparinas de bajo peso molecular en la coagulación intravascular diseminada en el enfermo en estado crítico.

Evaluar su potencial de agravar las manifestaciones hemorrágicas de esta misma entidad clínica.

HIPOTESIS.

Si en la coagulación intravascular diseminada se busca inhibir o impedir la producción excesiva de la trombina circulante sin agravar los fenómenos hemorrágicos, entonces las heparinas de bajo peso molecular deben ser útiles para su tratamiento.

MATERIAL Y METODOS.

Estudio descriptivo, abierto, observacional, prospectivo y longitudinal que se llevó a cabo desde marzo de 1994 a septiembre de 1996 en los pacientes que ingresaron al Departamento de Medicina Crítica "Dr. Mario Shapiro" del Hospital ABC que cubrieran los criterios diagnósticos de coagulación intravascular diseminada (CID): etiología evidente, sangrado, trombocitopenia, prolongación de los tiempos de trombina (TT), de tromboplastina parcial activada (TTPa), de protrombina (TP), disminución de los niveles séricos de fibrinógeno, plasminógeno y antitrombina III (AT-III), y elevación de los productos líticos del fibrinógeno y del dímero D.

Se incluyeron a los pacientes que tuvieran diagnóstico de CID cuyos médicos encargados aceptaran el uso de HBPM como tratamiento para esta patología. No se incluyeron a los pacientes con este diagnóstico que sólo recibieron tratamiento de soporte sin anticoagulantes o que fallecieron dentro de las primeras 24 hrs. de ingreso. Fueron excluidos los pacientes que sí recibieron tanto heparina estándar como HBPM pero cuyo seguimiento de laboratorio no fue posible ya que se requerían por lo menos 5 días consecutivos de determinaciones para la evaluación del tratamiento.

A todos los pacientes se les instituyó tratamiento con nadroparina (Fraxiparine®) 7,500 unidades internacionales subcutáneas cada 12 hrs., a partir del diagnóstico y hasta su egreso además de las medidas de soporte general y suplemento de fracciones de sangre según requerimientos individuales.

Las alteraciones de la coagulación se siguieron con la repetición secuencial de las pruebas mencionadas. Se analizaron las variables con T de Student para verificar significancia estadística.

RESULTADOS.

Fueron incluidos 5 pacientes, 3 mujeres y 2 hombres, con edades de 21 a 54 años con una media de 27 ± 17.9 . La etiología de la CID fue múltiple, predominando la sepsis en 4 pacientes (Cuadro 1).

Cuadro 1.

Paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico
1	62	M	Sepsis en paciente con leucemia aguda
2	27	F	Eclampsia + sepsis
3	52	M	Sepsis
4	26	F	Eclampsia + choque hemorrágico
5	22	F	Sepsis + politrauma

La manifestación principal de CID fue hemorragia en 4 pacientes (80%) y disfunción orgánica múltiple en los 5 pacientes (100%) (Cuadro 2).

Cuadro 2.

Paciente	Sangrados	Núm. adicional de fallas orgánicas	Puntaje APACHE II	Mortalidad
1	+	Renal Pulmonar	21	40%
2	+	Renal Hepática	20	40%
3	-	Renal	19	24%
4	+	Renal Neurológica	19	24%
5	+	Hepática Renal Intestinal	21	40%

En todos los pacientes se observó una gran mejoría clínica y de laboratorio, llegando a su normalidad después de 5 días de tratamiento. Las plaquetas ascendieron de un promedio de 44,000 +/- 34,000 x mm³ a 72,000 +/- 25,200 x mm³; el TP, TTP y TT mejoraron de 22.3 +/- 5.8 segundos a 16.6 +/- 3.7 segundos; de 158.2 +/- 119.8 segundos a 26.2 +/- 2.2 segundos y de 76.6 +/- 69.2 segundos a 14.2 +/- 2.2 segundos, respectivamente. El fibrinógeno subió de 261.8 +/- 175.4 mg/dl a 444.2 +/- 98.3 mg/dl. El dímero D bajó de 2400 +/- 1516 ng/dl a 483.3 +/- 448.1 ng/dl. Los productos líticos de fibrinógeno bajaron de 138.5 +/- 185 mg/l a 24.6 +/- 7.3 mg/l. La antitrombina III y el plasminógeno no se modificaron en sus valores que fueron de 73.6 +/- 14.1 % a 65 +/- 32 % para la primera, y de 73.5 +/- 0.7 % a 65.3 +/- 6.8 % para la segunda. (Cuadro 3 y figuras 1 a 4).

Cuadro 3.

Variable	Día uno	Día cinco	Significancia estadística
Plaquetas x mm ³	44.8	72.8	NS
TP (segundos)	22.3	16.6	NS
TTPa (segundos)	158.2	26.2	NS
TT (segundos)	76.6	14.2	NS
Fibrinógeno mg/dl	261	444	NS
Dímero D ng/ml	2400	483	NS
PDF mg/l	138	24	NS
AT III %	73	65	NS
Plasminógeno %	73	65	NS

PN: valor de P no significativo

P significativo < $\alpha = 0.05$

Asimismo, hubo una marcada disminución de los requerimientos transfusionales de productos hemáticos (figura 5).

No se presentaron complicaciones de sangrado relacionadas al tratamiento y sólo un paciente falleció (20%) como consecuencia de su patología de base

(Leucemia Aguda Monoblástica M-5 refractaria), y una vez que los defectos de la coagulación se habían corregido.

No se encontró significancia estadística en ninguno de los parámetros cuantitativos analizados en los exámenes de laboratorio.

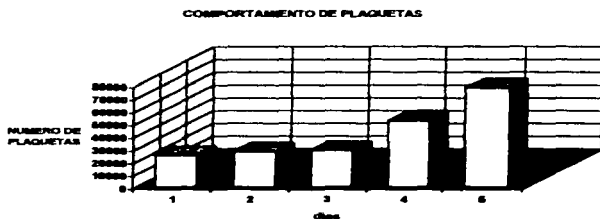


FIGURA 1

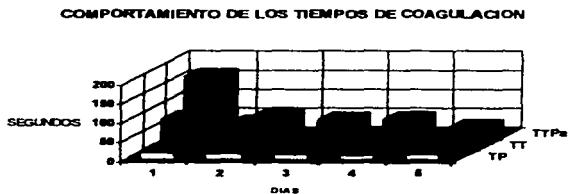


FIGURA 2

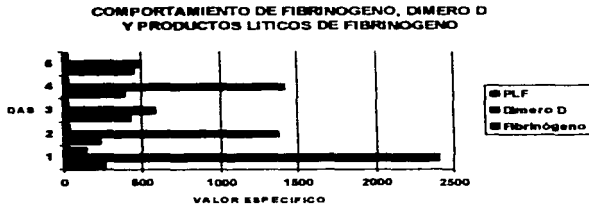


FIGURA 3

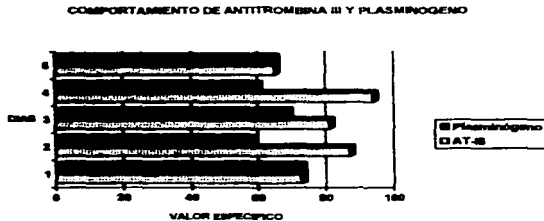


FIGURA 4

DISTRIBUCION DE LOS REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES

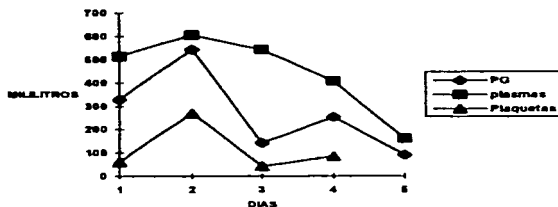


FIGURA 5

DISCUSION.

La coagulopatía de mayor complejidad en la terapia intensiva es la coagulación intravascular diseminada (CID), sin embargo, su incidencia real es desconocida, ya que puede acompañar a múltiples patologías y mantenerse subclínica. Cuando se manifiesta, puede ser el factor que descompensa al paciente y que lleva al desarrollo de falla orgánica múltiple y/o hemorragias graves que pueden condicionar su muerte (12,13,14,15).

En un paciente con CID siempre es necesario cuestionarse, antes de iniciar cualquier tratamiento, si el proceso que le ha originado se encuentra controlado, ya que cualquier medida que se tome, mientras persista el mecanismo de daño, será insuficiente.

En la experiencia que existe con el uso de heparina estándar para el tratamiento de CID de etiología variada, el principal inconveniente ha sido el sangrado incontrolable y la alta morbimortalidad asociada al mismo (4,16). Como ya hemos mencionado esto va en relación a lo difícil que resulta ajustar la dosis de la heparina. En algunos estudios realizados en animales se han utilizado bajas dosis de ésta (10 ul/kg/hr) para inhibir a la trombina circulante, con buena respuesta clínica y de laboratorio. Esta propuesta para el uso de este régimen ya

se ha extendido para su aplicación en humanos (17,24) en la CID crónica que acompaña a los aneurismas de la aorta abdominal con buenos resultados. Sin embargo, su limitante es que la administración debe ser monitorizada cuidadosamente con tiempos de coagulación para mantener el delicado equilibrio entre antitrombosis y anticoagulación.

En este trabajo demostramos que las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) disminuyen la producción de trombina circulante y frenan la evolución de la CID minimizando los riesgos de sangrado por la utilización de heparina estándar.

El seguimiento de los pacientes demostró que los tiempos de coagulación (TP, TTPa, TT) tendían a la normalización a partir del cuarto día del uso de la HBPM; que la cuenta plaquetaria se iba incrementando paulatinamente y, aunque no se demuestra su normalización, todos los pacientes egresaron con cifras mayores a 150,000 por mm³; el fibrinógeno, AT III, y plasminógeno se elevan y el dímero D y los productos líticos del fibrinógeno descienden a partir del tercer día. Así mismo, los requerimientos transfusionales fueron disminuyendo para ser mínimos en el cuarto día.

Ciertamente podría atribuirse que la mejoría de la clínica y de estos parámetros de laboratorio de los pacientes está dada por el control de la enfermedad de base y, consecuentemente, de la coagulopatía. El uso de heparina estándar, a pesar de su complicación ya mencionada, puede disminuir la morbimortalidad de estos pacientes (18,19), pero en esos estudios no se habla del grado de severidad de la CID (fulminante o de bajo grado) o de la severidad del estado clínico del paciente.

Nuestros pacientes tuvieron una escala de APACHE II promedio de 20 puntos con una morbilidad hospitalaria esperada del 40%. La mortalidad que tuvimos fue menor, alcanzando apenas un 20%, que corresponde a un paciente quien falleció por su enfermedad de base (LM-5) y una vez que la CID se encontraba controlada. Un posible sesgo que pudiera tener el actual trabajo en relación a la mortalidad, es el hecho de que por diseño eliminamos a todos aquellos pacientes que fallecieron dentro de las primeras 24 hrs, donde pudo haber casos de CID fulminante, al igual que fueron excluidos aquellos que por

cualquier motivo no completaron el panel de pruebas de laboratorio en cinco días consecutivos.

Al no contar con todos los exámenes de laboratorios no podemos aplicar una escala de severidad de la CID (14), sin embargo, los 5 pacientes tuvieron CID fulminante, considerada así porque puso en peligro la vida de todos ellos y necesitó de tratamiento intensivo para su corrección. Aún así, algunos reportes de la literatura evidencian que los cambios de los puntajes de las escalas de CID, no correlacionan con el desarrollo clínico final de esta patología. (20,21,22,23).

En cuanto al riesgo de sangrado ligado al uso de HBPM, ninguno de los pacientes tuvo esta complicación.

Un punto en controversia es la cantidad de HBPM que puede ser absorbida del tejido celular subcutáneo en los pacientes con sepsis grave y choque que requieren del uso de norepinefrina que, como sabemos, es un fármaco que causa vasoconstricción cutánea. No contamos con la determinación de relación de factor Xa:IIa para dosificar la HBPM en forma satisfactoria, y como se deja ver en el trabajo, la medición de su dosificación se hace indirectamente a través del seguimiento y corrección de los tiempos de coagulación y otros marcadores.

Este mismo punto hace que nuestro trabajo no sea comparable con otros reportes de la literatura, principalmente el estudio multicéntrico japonés ya mencionado anteriormente (11), ya que en éste se empleó una HBPM de aplicación intravenosa que no tiene el problema de farmacocinética anotado arriba, además de una relación antifactores IIa/Xa diferente.

Y a pesar de esto, la respuesta clínica es muy buena con la administración subcutánea de HBPM. La principal ventaja es que no requieren de monitorización de laboratorio estrictamente hablando, de no ser por fines de estudio para demostrar sus efectos en forma objetiva y cuantitativa. Este es uno de los primeros estudios que, a pesar de lo pequeño de la muestra, puede ser considerado pionero para determinar la aplicación de estos agentes en una entidad tan controvertida como lo es la CID.

CONCLUSIONES.

La Coagulación Intravascular Diseminada es una entidad clínica bien definida y siempre secundaria a otro proceso morboso. Sus manifestaciones clínicas varían en un espectro que va de la hemorragia a la trombosis sistémicas. El mejor tratamiento es quitar el estímulo que le dió origen, sin embargo, aunque se ha logrado mejoría en la morbimortalidad con el uso de heparina estándar, algunas complicaciones por el uso de este fármaco resultan poco benéficas sobre todo cuando la manifestación clínica es sangrado.

Las heparinas de bajo peso molecular pueden ser utilizadas para el tratamiento de la Coagulación Intravascular Diseminada de cualquier etiología por su capacidad de disminuir la producción excesiva de trombina con mínimas posibilidades de originar sangrados.

Por el momento, la principal forma de dosificar las HBPM es indirecta, mediante la mejoría clínica y el seguimiento del coagulograma y otros marcadores que tienden a normalizarse, lo que facilita su uso.

Aún se carece de estudios que involucren grupos numerosos de pacientes para evaluar estos fármacos en CID de etiología no hemato-oncológica, pero con lo expuesto en este trabajo puede afirmarse que son agentes que prometen a futuro.

La combinación del uso de HBPM con heparina estándar, esta última a dosis bajas, es una de las asociaciones terapéuticas que están por investigarse más a fondo.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Bick, RL. Disseminated Intravascular Coagulation Objective Criteria for Diagnosis and management. *Med Clin North Am* 1994; 78 : 511-43
2. Marder VJ, et al. Consumptive Thrombohemorrhagic disorders in Hemostasis and Thrombosis. En *Basic principles and clinical practice*. Lippincott, Philadelphia, 1987; 975-1008
3. Rodríguez-Erdmann F. Bleeding due to increased blood coagulation. Hemorrhagic syndromes caused by consumption of blood clotting factors (consumption coagulopathies). *NEJM* 1965; 273: 1970-75.
4. Staub PW. A case against heparin therapy of intravascular coagulation. *Thromb Diath Haemorrh* 1974; 33: 107-9.
5. Pizzuto J, et al. Thrombin time dilution test. A simple method for the control of heparin therapy. *Haemostasis and Thrombosis* 1979; 24: 701-4.
6. Hirsh J, Levine MN. Low Molecular Weight Heparins: Laboratory properties and clinical evaluation. *Eur J Surg* 1994; Suppl 571; 160: 9-22.
7. Helmut W. Low Molecular Weight Heparin. *Med Clin North Am* 1994; 78: 733-43.
8. Nieuwenhuis HK, Sixma JJ. Treatment of DIC in acute promyelocytic leukemia with low molecular weight heparinoid. *Cancer* 1986; 58: 761-4.
9. Gillis S, Dann EJ. Low molecular weight heparin in the prophylaxis and treatment of disseminated intravascular coagulation in acute promyelocytic leukemia. *Eur J Haematol* 1995; 54: 59-60.
10. Asakura H, et al. The course of DIC is predicted by changes in thrombin-antithrombin III complex level. Is there any difference between the treatment with standard heparin or low molecular weight heparin?. *Blood Coagul-Fibrinolysis* 1991; 2(5): 623-7

11. Sakuragawa N, et al. Clinical evaluation of low molecular weight heparin (FR-862) on disseminated intravascular coagulation (DIC). A multicenter cooperative double-blind trial in comparison with heparin. *Thrombosis Research* 1993; 72: 475-500.
12. Greenberg CS, Sane DC. Coagulation Problems in Critical Care Medicine. En: *Critical Care. State of the Art. Society of Critical Care Medicine. Anaheim Ca., 1990: 187-240.*
13. McDonald KH. Hemorrhagic and Trombotic Disorders. En: *Critical Care Medicine. Principles of Diagnosis and Management. Joshep E. Parrillo, Roger C. Bone eds. St. Louis, Missouri, Mosby. 1995: 1307-1321.*
14. Bick RL. State of the Art Review. Disseminated Intravascular Coagulation: Objective Criteria for Clinical and Laboratory Diagnosis and Assessment of Therapeutic Response. *Clin Appl Thrombosis Hemostasis* 1995, 1: 3-23.
15. Baron JM, Baron BW. Bleeding Disorders. En: *Principles of Critical Care. Jessie B. Hall, Scmith Gregory, Wood Laurence eds. Philadelphia. McGraw-Hill. 1992: 1818-31.*
16. Wilde J.T., Davies J.M. Haemostatic problems in acute leukemia. *Blood Rev.* 1990; 4:245-51.
17. du-Toit, H.J., Coetzee A.R. Heparin treatment in thrombin induced disseminated intravascular coagulation in the baboon. *Crit Care Med.* 1991; 19: 1195-200.
18. Micallef-Eynaud P.D., Ludlam C.A. Aortic aneurysms consumptive coagulopathy. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1991; 2: 477-81.
19. Humphries J.E., et al. Acute promyelocytic leukemia impact of hemorrhagic complications on response to induction chemotherapy and survival. *South Med J.* 1990; 83: 1157-61.

20. Baker W.F. Clinical aspects of disseminated intravascular coagulation: a clinician's point of view. *Sem Thromb Hemostas* 1989; 15: 1.
21. Bick RL, Baker W.F. Disseminated Intravascular Coagulation. *Hematol Pathol*. 1992; 6: 1-15.
22. Bick RL. Disseminated Intravascular Coagulation. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1992; 6: 1259-65.
23. Bick RL. Disseminated intravascular Coagulation: a clinical/laboratory study of 48 patients. En: *Contributions to hemostasis*. Waltz D, McCoy L. eds. *Ann New York Acad Sci*. 1981; 370: 843-7.
24. Solinas S., et al. Consumption coagulopathy and low-dose heparin in the surgical repair of abdominal aortic aneurysm : a study of fifteen cases. *Ital J Surg Sci*. 1988; 18: 171-4.
25. Gómez C., et al. Effect of heparin and/or antithrombin III on the generation of endotoxin-induced plasminogen activator inhibitor. *Thromb-Haemost*. 1989; 62: 694-8.