

Coagulación intravascular diseminada



José A. Páramo

Servicio de Hematología. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra.
Pamplona. Navarra. España.

La coagulación intravascular diseminada (CID) es un proceso patológico que se produce como resultado de la activación y estimulación excesiva del sistema de la coagulación y que ocasiona microangiopatía trombótica por depósito de fibrina en la microcirculación y fibrinólisis secundaria. Ha recibido las denominaciones de coagulopatía de consumo, síndrome de defibrinación y síndrome trombohemorrágico, si bien CID parece el término aceptado más universalmente. En la CID la estimulación continuada del sistema hemostático desborda la capacidad de control del organismo, lo que lleva a la generación de cantidades masivas de trombina y plasmina, causales de las manifestaciones clínicas fundamentales del síndrome: trombosis, hemorragia o ambas¹.

El equilibrio hemostático

La hemostasia fisiológica está exquisitamente controlada por el equilibrio entre los mecanismos que promueven la coagulación y la fibrinólisis. En respuesta a una agresión, la coagulación se inicia a través de la vía extrínseca, con exposición de factor tisular (FT) en el endotelio lesionado, lo que favorece la generación de trombina. La vía intrínseca se activará posteriormente para favorecer la generación de grandes cantidades de trombina, enzima que cataliza la conversión de fibrinógeno en fibrina. Además, la trombina induce la agregación plaquetaria y la estabilización del coágulo, necesarias para la formación de un tapón hemostático en los lugares de lesión vascular^{2,3}.

El organismo dispone de varios sistemas para controlar de forma fisiológica la formación excesiva de trombina: anti-trombina, proteínas C y S, trombomodulina e inhibidor de la vía del FT. La integridad de estos sistemas será clave para neutralizar la generación de trombina y de otras proteínas activadas como resultado de la puesta en marcha del mecanismo de coagulación. De esta forma, la trombina generada será rápidamente neutralizada por la antitrombina, mientras que la trombina circulante se unirá a la trombomodulina activando el sistema de la proteína C, encargada de la degradación de los factores V y VIII de la coagulación⁴.

La fibrinólisis es otro mecanismo importante para la integridad del equilibrio hemostático. Una vez formado el coágulo de fibrina, el endotelio vascular libera el activador tisular del plasminógeno, que inicia la fibrinólisis, con la consiguiente generación de plasmina, que degrada la fibrina en productos de degradación –producto de degradación del fibrinógeno (PDF) y dímero D–⁵. En condiciones fisiológicas, la plasmina permanece localizada en las proximidades del coágulo por acción de inhibidores de la plasmina (alfa-2-antiplasmi-

na) y del activador tisular del plasminógeno⁶. La alfa-2-antiplasmina neutraliza el exceso de plasmina que escapa a la circulación, mientras el inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAT-1) liberado por el endotelio bloquea la activación del plasminógeno. Cualquier alteración congénita o adquirida de estos componentes evitará un control efectivo de la generación de fibrina.

¿Cómo se desarrolla la CID?

La CID se produce como consecuencia de una activación excesiva del mecanismo hemostático y de la incapacidad de los inhibidores fisiológicos de neutralizar la coagulación. La consecuencia es el depósito patológico de fibrina en la microcirculación, que causa isquemia tisular y contribuye al desarrollo de la disfunción multiorgánica. Los glóbulos rojos quedan atrapados entre las mallas de fibrina y sufren una rotura mecánica (esquistocitos), lo que favorece el desarrollo de anemia hemolítica microangiopática^{1,7}.

El exceso de trombina y el subsiguiente depósito de fibrina favorecen la agregación plaquetaria y el consumo de factores de la coagulación. Además, la excesiva producción de plasmina en respuesta a la microtrombosis intravascular generalizada degrada el fibrinógeno, la fibrina y otros factores de coagulación. La hiperfibrinólisis y el consumo de factores, por su parte, favorecen la aparición de hemorragias⁸.

Se produce, además, un desbordamiento de los mecanismos de control y regulación de trombina y plasmina, por lo que estas proteínas circulan libremente por el torrente circulatorio mediando el síndrome clínico de CID. Durante la fibrinólisis los coágulos lisados por acción de la plasmina inducen la generación de PDF y dímero D, cuya presencia indicaría la coexistencia de trombina y plasmina en la circulación.

Causas de la CID

Son muy diversas las situaciones clínicas que pueden inducir CID, entre ellas, las siguientes: infecciones, traumatismos graves, neoplasias, complicaciones obstétricas y situaciones caracterizadas por destrucción tisular con liberación de FT y otras citocinas (tabla 1).

Infecciones

Cualquier microorganismo puede potencialmente causar un cuadro de CID. Componentes de numerosos gérmenes activan citocinas como el factor de necrosis tumoral y la interleucina 6, lo cual induce una respuesta inflamatoria que desencadena la coagulación⁹. Además, todo el proceso fisiopatológico relacionado con una infección importante (inmunodepresión, insuficiencia hepática, asplenia, etc.) agravará el cuadro de CID. Es característica de la CID asociada a sepsis la presencia de áreas de necrosis e infartos en la microcirculación cutánea (púrpura fulminante)^{10,11}.

Correspondencia: Dr. J.A. Páramo.
Servicio de Hematología. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra.
Avda. Pío XII, 36. 31008 Pamplona. Navarra. España.
Correo electrónico: japaramo@unav.es

Recibido el 29-5-2006; aceptado para su publicación el 19-6-2006.

TABLA 1

Causas de coagulación intravascular diseminada

Sepsis
Bacterias
Virus
Parásitos
<i>Rickettsia</i>
Hongos
Traumatismos
Lesiones en el sistema nervioso central
Politraumatismos
Quemaduras
Embolia grasa
Neoplasias
Tumores sólidos (especialmente adenocarcinomas metastásicos)
Quimioterapia
Síndrome de Trousseau
Síndrome de lisis tumoral
Complicaciones obstétricas
Embolia de líquido amniótico
Abruptio placentae
Placenta previa
Feto muerto retenido
Aborto terapéutico
Síndrome HELLP (hemólisis, trombopenia, alteración hepática)
Atonía uterina
Necrosis cortical renal
Malformaciones vasculares
Aneurisma de aorta abdominal
Hemangioma gigante (síndrome de Kassabach-Merri)
Toxinas
Venenos de serpiente
Sobredosis de anfetaminas
Alteraciones inmunológicas
Reacciones alérgicas graves
Rechazo agudo de trasplante
Reacción hemolítica transfusional
Miscelánea
Shock
Parada cardíaca
Golpe de calor

TABLA 2

Manifestaciones clínicas de la coagulación intravascular diseminada

Hemorragia
Hemorragias cutaneomucosas generalizadas
Hemorragia tras incisión quirúrgica, heridas, catéter o lugares de punción vascular
Trombosis
Púrpura fulminante
Acrocianosis periférica
Gangrena de extremidades

Traumatismos

El politraumatismo, en especial cuando afecta al tejido cerebral, se asocia frecuentemente con CID¹². De hecho, se han utilizado modelos de lesión cerebral grave en el estudio de este síndrome. La liberación de FT por el tejido lesionado y su presencia en la circulación desencadenan la activación de la coagulación. La gravedad de la lesión, en combinación con defectos del sistema hemostático, es un factor predictivo desfavorable. El politraumatismo se asocia frecuentemente con un estado de shock, con hipoperfusión y con acidosis, que agravan la CID.

Neoplasias

Los tumores sólidos, en especial los adenocarcinomas metastásicos, y los hematológicos se asocian con CID. La ex-

presión de FT por células tumorales se ha implicado en el desarrollo del síndrome. La CID asociada a neoplasias tiene las características de cronicidad, con predominio de la trombosis sobre la hemorragia como forma de presentación, y es característico el síndrome de Trousseau (CID crónica compensada y trombosis venosa asociada a adenocarcinomas)¹³. No obstante, la hemorragia puede estar presente como consecuencia de la lisis tumoral secundaria a quimioterapia. Una situación especial es la leucemia promielocítica aguda (M3), en la que se produce un estado de hiperfibrinólisis asociado a activación de la coagulación. El tratamiento con ácido all-transretinoico induce la diferenciación de las células tumorales y mejora la CID¹⁴.

Complicaciones obstétricas

La embolia de líquido amniótico, placenta previa o abruptio placentae y feto muerto retenido pueden causar una activación de la coagulación que desencadena CID en más del 50% de las pacientes. El FT procedente del feto muerto retenido u originado en la placenta puede penetrar en la circulación materna y causar una CID. Si bien el cuadro puede ser muy grave, por lo general es de corta duración si se corrige completamente la complicación obstétrica, ya que se trata de pacientes sin alteraciones previas de la coagulación o del sistema reticuloendotelial que pudieran comprometer el aclaramiento de factores activados¹⁵.

Formas de presentación de la CID

Un enfoque práctico de la CID se basa en categorizar el cuadro clínico en función de su progresión (aguda o crónica), extensión (localizada o sistémica) y manifestaciones (trombosis o hemorragia) (tabla 2).

La CID puede clasificarse en aguda o crónica dependiendo de la rapidez de instauración y propagación. Las causas más frecuentes de CID aguda son la sepsis bacteriana y los politraumatismos, mientras que la CID crónica está causada por el feto muerto retenido, aneurismas de aorta abdominal o síndrome de Trousseau^{7,10,13}. Ejemplos de CID localizada son el aneurisma de aorta abdominal y la abruptio placentae, mientras que sepsis y quemaduras serían modelos de CID sistémica. Una caracterización adicional de la CID se basaría en la manifestación clínica predominante. Un ejemplo de CID con predominio trombótico lo constituye el síndrome de Trousseau, mientras que la reacción hemolítica transfusional (p. ej., incompatibilidad ABO) o la leucemia promielocítica constituyen ejemplos de CID con predominio hemorrágico^{8,14}.

La CID es un diagnóstico clínico

El diagnóstico de CID se basa preferentemente en el cuadro clínico, considerando la historia clínica y los factores desencadenantes, complementado con las alteraciones en pruebas específicas de laboratorio. Como se ha señalado, sus manifestaciones clínicas son la hemorragia y la trombosis, solas o en combinación, generalmente acompañadas de disfunción orgánica progresiva (tabla 2). La hemorragia suele ser de presentación aguda y afecta a múltiples lugares, si bien es frecuente en sitios de punción venosa o arterial. Es frecuente la presencia de petequias y púrpura, que puede progresar a púrpura fulminante, especialmente en la sepsis. La hemoglobinuria puede ser un dato indicativo de hemólisis. La inestabilidad hemodinámica es frecuente en la CID aguda e implica elevada mortalidad¹⁶.

Pruebas de laboratorio

No hay ninguna prueba analítica única que sea lo bastante sensible o específica de CID. En cualquier caso, las alteraciones analíticas servirán para confirmar la sospecha clínica. La combinación de una serie de pruebas sencillas suele ser suficiente para establecer el diagnóstico. Estas pruebas incluyen recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo de trombina, fibrinógeno, PDF, dímero D y morfología de sangre periférica^{17,18}. Sobre la base de algunas de estas pruebas, el Comité de Estandarización de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) ha propuesto índices de CID establecida o manifiesta, pre-CID o ausencia de CID (tabla 3)¹⁹.

– *Recuento de plaquetas.* La trombocitopenia moderada (50-100.000/ μ l) es característica de CID, pero no es sensible ni específica²⁰.

– *Tiempos de coagulación.* El consumo de factores de coagulación implica un alargamiento de los tiempos en un 50-75% de los casos. Estas alteraciones no suelen corregirse tras la mezcla en proporción 1:1 con plasma normal, como consecuencia del efecto inhibitorio que ejercen los PDF^{17,18}.

– *Concentración de fibrinógeno.* En un 70-80% de los casos el tiempo de trombina se encuentra prolongado como consecuencia de un descenso del fibrinógeno e incremento de PDF. La concentración de fibrinógeno puede descender a valores inferiores a 50 mg/dl, lo que condiciona un aumento de hemorragias. Sin embargo, la determinación aislada de fibrinógeno no es específica de CID. El fibrinógeno es un reactante de fase aguda, por lo que su concentración puede ser elevada antes del desarrollo de la CID como consecuencia de la enfermedad de base (cáncer, sepsis, etc.), y no es infrecuente que sus valores puedan ser aparentemente normales^{17,18}.

– *PDF y dímero D.* Los valores elevados de PDF y dímero D confirman una situación de hiperfibrinólisis debida a la generación de plasmina. Estas pruebas son sensibles, ya que su presencia se observa en el 95% de las CID. El dímero D refleja productos de degradación de la fibrina polimerizada, por lo que su presencia es muy indicativa de CID. La combinación de PDF y dímero D en un paciente con sospecha clínica de CID es casi un 100% específica de este síndrome⁵.

– *Morfología de sangre periférica.* El frotis de sangre periférica puede mostrar la presencia de hematíes fragmentados (esquistocitos) en aproximadamente el 50% de los casos. El grado de microangiopatía es menos intenso que el que se observa en la púrpura trombótica trombocitopénica. La morfología de sangre periférica confirmará, asimismo, la trombocitopenia. En pacientes con sepsis suele ser característica la vacuolización de los leucocitos polimorfonucleares.

Aunque se han descrito otras pruebas de laboratorio (p. ej., aumento de fragmento 1 + 2 de protrombina, complejos trombina-antitrombina y plasmina-antiplasmina), no están exentas de dificultades técnicas, por lo que no son convenientes en la práctica.

Diagnóstico diferencial

Las manifestaciones clínicas y de laboratorio de diversos procesos patológicos pueden enmascarar una auténtica CID. Por lo tanto, conviene diferenciar los siguientes cuadros clínicos: a) púrpura trombótica trombocitopénica; b) síndrome de Trousseau; c) insuficiencia hepática fulminante, y d) síndrome HELLP (hemólisis, trombopenia y alteración hepática).

TABLA 3

Algoritmo diagnóstico de la coagulación intravascular diseminada (CID) manifiesta

1. *Valoración clínica del riesgo*
¿Presenta el paciente una enfermedad probablemente asociada con CID manifiesta?
Continuar algoritmo sólo si la respuesta es afirmativa
2. *Realizar estudio de coagulación con pruebas globales:*
Recuento de plaquetas
Tiempo de protrombina
Fibrinógeno
Monómeros de fibrina o productos de degradación (productos de degradación del plasminógeno/dímero D)
- 2.a. *Resultados del estudio de coagulación*
Recuento de plaquetas
> 100: 0 puntos
< 100: 1 punto
< 50: 2 puntos
Prolongación del tiempo de protrombina
< 3 s: 0 puntos
> 3 pero < 6 s: 1 punto
> 6 s: 2 puntos
Fibrinógeno
> 1 g/l: 0 puntos
< 1 g/l: 1 punto
Aumento de monómeros de fibrina/productos de degradación (productos de degradación del plasminógeno/dímero D)
Sin aumento: 0 puntos
Aumento moderado: 2 puntos
Aumento importante: 3 puntos
3. *Cálculo de la puntuación*
≥ 5 puntos: indicativo de CID manifiesta (repetir diariamente)
< 5 indicativo (no afirmativo) de CID no manifiesta (repetir cada 1-2 días)

Modificada de Taylor et al¹⁹.

Púrpura trombótica trombocitopénica. Su patogenia es diferente (déficit congénito o adquirido de una metaloproteasa, la ADAMTS-13) y el cuadro clínico se caracteriza por disfunción orgánica (afectación renal), trombocitopenia y hemólisis microangiopática²³. La púrpura y las petequias son poco frecuentes, los tiempos de coagulación suelen ser normales y no hay excesivo aumento de PDF. A diferencia de la CID, se trata de un proceso primario (aunque a veces puede ser secundario a fármacos).

Síndrome de Trousseau. Es un cuadro de CID crónica asociado a adenocarcinomas con datos de laboratorio que pueden ser indicativos de CID aguda. El cuadro clínico consiste en tromboflebitis migratoria recurrente, con respuesta limitada a la anticoagulación oral y recurrencia frecuente cuando se retira la heparina, que debe administrarse en dosis elevadas¹³.

Hepatopatía grave. La alteración funcional hepática aguda o crónica ocasiona un déficit de síntesis de factores de la coagulación. La trombocitopenia es frecuente en la cirrosis secundaria a hipertensión portal con hiperesplenismo. El déficit de aclaramiento de factores y productos de degradación conduce a una prolongación de los tiempos de coagulación, sobre todo el de protrombina. Asimismo, se produce la acumulación de PDF²⁴. Un dato característico es que las alteraciones hemostáticas son generalmente relevantes en proporción al cuadro hemorrágico, que suele ser de intensidad moderada, ya que el riesgo hemorrágico suele estar más relacionado con otros procesos o comorbilidades (p. ej., gastritis, úlceras, varices, punción venosa, biopsia y otros).

Síndrome HELLP. Consiste en la asociación de hemólisis, alteración funcional hepática, aumento de transaminasas y trombocitopenia en el curso de la gestación. Se trata de un

cuadro a veces indistinguible de una auténtica CID; sin embargo, la hipertensión es rara en ésta, mientras que es frecuente en el síndrome HELLP. En pacientes con clínica grave, el tratamiento consistirá en la inducción del parto y extracción de la placenta²⁵.

Consecuencias de la CID: disfunción multiorgánica

En la CID la respuesta del huésped ante un estímulo patológico conduce a la progresiva disfunción multiorgánica, que puede ser una complicación fatal. En la microcirculación, la presencia de trombosis y hemorragias en diversos órganos condiciona isquemia, daño tisular y disfunción orgánica. Además, la hipotensión, con la consiguiente disminución de la perfusión, exacerbará la disfunción orgánica. Debido al deterioro progresivo funcional se producirán múltiples alteraciones¹⁶, tales como: *a)* deterioro de la función hepática con ictericia; *b)* alteraciones cardíacas con elevación de enzimas cardíacas y alteraciones del ritmo; *c)* disfunción renal con oliguria y aumento de urea, creatinina y déficit de aclaramiento de creatinina; *d)* disfunción pulmonar, con hemorragia intraalveolar difusa y síndrome de distrés respiratorio; *e)* alteraciones del sistema nervioso central, con convulsiones, defectos focales y alteración mental; *f)* manifestaciones gastrointestinales, con úlceras y hemorragias digestivas; *g)* insuficiencia suprarrenal por infarto glandular y necrosis hemorrágica, y *h)* manifestaciones cutáneas, en forma de petequias y púrpura fulminante como consecuencia de necrosis en la piel.

Aunque no hay parámetros que permitan predecir el curso de la CID, el inicio de la disfunción multiorgánica se asocia a un incremento significativo de la mortalidad.

Tratamiento de la CID

Etiológico

Por lo general la CID es secundaria a un proceso clínico, de modo que un tratamiento dirigido exclusivamente a corregir una alteración de laboratorio estabilizará al paciente, pero no cambiará el curso de la enfermedad. A veces, en el tratamiento de la CID se comete el error de perder un tiempo fundamental tratando de corregir la anomalía de laboratorio. Por ejemplo, en un paciente con CID y necrosis intestinal es más eficaz la extirpación del segmento intestinal para corregir aquélla, sin retrasar la evolución del cuadro, y administrar hemoderivados durante el mismo acto operatorio. Por consiguiente, es importante reconocer y tratar la causa. Mant y King⁷ observaron que el 85% de los pacientes con CID aguda grave morían debido a la enfermedad de base más que al cuadro de CID.

No hay consenso sobre cuál es el tratamiento óptimo de la CID, si bien en la forma localizada la estrategia es obvia: evacuación del útero en emergencias obstétricas, drenaje de abscesos en sepsis o desbridamiento del tejido desvitalizado en casos de quemaduras o traumatismos.

En muchos pacientes con CID son necesarias, además, medidas de soporte, así como la reanimación cardiopulmonar para aumentar la perfusión tisular.

Hemoderivados

Incluye la administración de concentrado de plaquetas, plasma o factores de coagulación cuando sean necesarios. El tratamiento sustitutivo únicamente está indicado en pacientes con hemorragia activa o alto riesgo hemorrágico, y no para corregir las alteraciones analíticas²⁶.

Transfusión de plaquetas. Está indicada en pacientes con hemorragia activa con recuento de plaquetas menor de 50.000/ μ l; la dosis a administrar es la de una unidad por cada 10 kg de peso si se trata de plaquetas procedentes del fraccionamiento de sangre total o una unidad procedente de donante único mediante proceso de citaféresis.

Concentrado de fibrinógeno y plasma fresco. En pacientes con hemorragia activa y valores inferiores a 100 mg/dl estaría indicada la administración de concentrado purificado. Generalmente no es necesaria la administración de factores de coagulación, ya que es infrecuente que sus valores sean menores del 25%. No obstante, en estos casos puede ser suficiente con la administración de 10 ml/kg de plasma fresco congelado.

Inhibidores de la coagulación. Otra opción terapéutica razonable consiste en restaurar las concentraciones de inhibidores de la trombina a valores fisiológicos. Estudios preliminares indican que la administración de concentrado purificado de proteína C puede ser útil en pacientes con sepsis grave (puntuación superior a 25 en la Acute Physiology Score and Chronic Health Evaluation, APACHE), shock séptico y disfunción multiorgánica asociada a sepsis, que no presenten contraindicación o riesgo hemorrágico²⁷⁻²⁹. Sin embargo, otros estudios no han demostrado utilidad de los concentrados de proteína C en sujetos con sepsis y CID de carácter moderado³⁰. Finalmente, un estudio reciente indica que los concentrados purificados de antitrombina también pueden ser de utilidad en pacientes con sepsis y CID³¹.

¿Existe indicación para la administración de heparina?

Teniendo en cuenta que la heparina y otros anticoagulantes reducen la generación de trombina y que ésta desempeña un papel central en la CID, parecería razonable su administración. Sin embargo, existe gran controversia, ya que la evidencia clínica no apoya su empleo en la CID aguda, porque podría agravar el cuadro hemorrágico. No obstante, la heparina podría estar indicada en situaciones de CID crónica, tales como el síndrome de Trousseau o aneurismas de aorta abdominal, para reducir la incidencia de complicaciones trombóticas. En estos casos, y teniendo en cuenta las alteraciones de coagulación que presentan basalmente estos pacientes, se pautarán dosis moderadas de heparina no fraccionada (8-10 U/kg/h) o heparina de bajo peso molecular, con seguimiento frecuente del tiempo de tromboplastina parcial activada y anti-X-a, respectivamente³².

Bloquear el sistema fibrinolítico con agentes como el ácido épsilon-aminocaproico o tranexámico está contraindicado, porque puede agravar el cuadro trombótico. Sólo en fibrinólisis masiva acompañada de hemorragia se podría administrar ácido épsilon-aminocaproico a dosis de 4 g por vía intravenosa, seguido de infusión de 1 g/h, en combinación con heparina³².

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med.* 1999;341:586-92.
2. Mann KG. Thrombin formation. *Chest.* 2003;124:4S-10S.
3. Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis and vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1015-22.
4. Esmon CT. New mechanisms for vascular control of inflammation mediated by natural anticoagulant proteins. *J Exp Med.* 2002;196:561-4.
5. Carr JM, McKinney M, McDonagh J. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation. Role of D-dimer. *Am J Clin Pathol.* 1989;91:280-7.
6. Páramo JA, Pérez JL, Serrano M, Rocha E. Types 1 and 2 plasminogen activator inhibitor and tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis. *Thromb Haemost.* 1990;64:3-6.

7. Mant MJ, King EG. Severe, acute disseminated intravascular coagulation. A reappraisal of its pathophysiology, clinical significance and therapy based on 47 patients. *Am J Med.* 1979;67:557-63.
8. Rocha E, Páramo JA, Montes R, Panizo C. Acute generalized widespread bleeding: diagnosis and management. *Haematologica.* 1998;83:1024-37.
9. Van der Poll T, De Jonge E, Levi M. Regulatory role of cytokines in disseminated intravascular coagulation. *Sem Thromb Hemost.* 2001;27:639-65.
10. Zerleder S, Hack CE, Willemin WA. Disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Chest.* 2005;128:2864-75.
11. Dellinger RP. Inflammation and coagulation: implications for the septic patient. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1259-65.
12. Selladurai BM, Vickneswaran M, Duraisamy S, Atan M. Coagulopathy in acute head injury. A study of its role as a prognostic indicator. *Br J Neurosurg.* 1997;11:398-404.
13. Sack GH, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical pathophysiologic and therapeutic features. *Medicine (Baltimore).* 1977;56:1-37.
14. Velasco F, López-Pedrería R, Páramo JA. Patogénesis y tratamiento de la alteración hemostática en la leucemia aguda promielocítica. *Med Clin (Barc).* 1996;107:59-61.
15. Weiner CP. The obstetric patient and disseminated intravascular coagulation. *Clin Perinatol.* 1986;13:705-17.
16. Vincent JL, De Backer D. Does disseminated intravascular coagulation lead to multiple organ failure? *Crit Care Clin.* 2005;21:469-73.
17. Toh CH. Laboratory testing in disseminated intravascular coagulation. *Sem Thromb Hemost.* 2001;27:653-5.
18. Levi M, De Jonge E, Meijers J. The diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Blood Rev.* 2002;16:217-23.
19. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M, on behalf of the Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001;86:1327-30.
20. Ten Cate H. Thrombocytopenia: one of the markers of disseminated intravascular coagulation. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003;33:413-6.
21. Cauchie P, Cauchie C, Boudjeltia KZ, Carlier E, Govaerts D, Migaud-Fressart M, et al. Diagnosis and prognosis of overt intravascular coagulation in a general hospital. Meaning of the ISTH score system, fibrin monomers, and lipoprotein-C-reactive protein complex formation. *Am J Hematol.* 2006;81:414-9.
22. Levi M. Disseminated intravascular coagulation. What's new? *Crit Care Clin.* 2005;21:449-67.
23. George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2006;354:1927-35.
24. Páramo JA, Rocha E. Hemostasis in advanced liver disease. *Sem Thromb Hemost.* 1993;19:184-90.
25. Eggerman RS, Sibai BM. Imitators of preeclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42:551-62.
26. Levi M, De Jonge E, Van der Poll T. Plasma and plasma components in the management of disseminated intravascular coagulation. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2006;19:143-55.
27. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainant JF, López-Rodríguez A, et al, for the Recombinant Human Activated Protein C World Wide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001;344:699-709.
28. Dellinger RP. Recombinant activated protein C: decisions for administration. *Crit Care Med.* 2005;24:75-81.
29. Jonge E, Van der Poll T, Kesecioglu J, Levi M. Anticoagulant factor concentrates in disseminated intravascular coagulation: rationale for use and clinical experience. *Sem Thromb Hemost.* 2001;27:667-74.
30. Abraham E, Laterre PF, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma BL, et al, for the Administration of Drotrecogin Alfa (activated) in Early Stage Severe Sepsis (ADDRESS) Study Group. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med.* 2005;353:1332-41.
31. Kienast J, Juers M, Wiederman CJ, Hoffman JN, Osterman H, Strauss R, et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2006;4:90-7.
32. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: a review of etiology, pathophysiology, diagnosis, and management guidelines for care. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2002;8:1-31.