

Coagulación intravascular diseminada

Marcos Arango Barrientos*

RESUMEN

La coagulación intravascular diseminada (CID) es una entidad clínica frecuente que se presenta como fenómeno secundario a diversas enfermedades entre las cuales se destacan las infecciones graves, las neoplasias y las catástrofes obstétricas. Se caracteriza por una activación difusa y simultánea de los sistemas endógenos de la coagulación y la fibrinólisis. El depósito de pequeños trombos en la circulación conduce finalmente a disfunción orgánica múltiple y en algunos casos a la muerte. Las manifestaciones clínicas pueden incluir fenómenos trombóticos y hemorrágicos. Se ha propuesto un puntaje de fácil aplicación para simplificar el diagnóstico de la entidad. El tratamiento incluye el control específico de la causa subyacente que favorece la aparición de la CID, el soporte con hemoderivados en pacientes con manifestaciones de sangrado y la anticoagulación terapéutica en pacientes con trombosis mayores. El desarrollo de CID es un factor pronóstico adverso que aumenta significativamente la tasa de mortalidad. En este artículo de revisión se incluyen los siguientes aspectos de la CID: historia, epidemiología, clasificación, entidades asociadas, fisiopatología, clínica, diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

Palabras clave

Coagulación intravascular diseminada, Hemorragia, Sepsis, Trombosis

SUMMARY

Disseminated intravascular coagulation

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a frequent clinical entity that presents as a secondary phenomenon associated with some diseases, including, among others, severe infections, neoplastic disorders and obstetric catastrophes. It is characterized by a diffuse and simultaneous activation of the clotting and fibrinolytic systems. The deposit of small thrombi in the circulation eventually leads to dysfunction of multiple organs, and in some cases to death. Clinical findings include thrombotic as well as hemorrhagic manifestations. A simple scoring system has been proposed to aid in the diagnosis of this entity. Treatment includes the specific management of the underlying cause that triggered the DIC, support with blood products in patients with bleeding manifestations and therapeutic anticoagulation in patients with thrombotic events. The development of DIC is an adverse prognostic factor that significantly increases mortality. In this review article the following aspects of CID are included: history, epidemiology, classification, associated diseases, physiopathology, clinical presentation, diagnosis, treatment and prognosis.

* Residente de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
Correspondencia: Marcos Arango Barrientos; marcosarangobarrientos@gmail.com

Recibido: diciembre 14 de 2009
Aceptado: mayo 12 de 2010

Key words

Disseminated intravascular coagulation, Hemorrhage, Sepsis, Thrombosis

ASPECTOS HISTÓRICOS

Dupuy en 1834 informó el primer caso de coagulación intravascular diseminada (CID); observó que tras la inyección de extractos de tejido encefálico algunos animales desarrollaban fenómenos trombóticos.¹ Hacia 1865, Trousseau publicó la descripción del que se ha considerado como el primer caso bien caracterizado de CID en seres humanos; notó la aparición de múltiples trombosis diseminadas en un enfermo con cáncer avanzado y propuso que el tumor producía sustancias que favorecían el desarrollo de fenómenos trombóticos.² Pero quizás el hecho más importante en la historia de la CID ocurrió en 1969, cuando McKay sugirió que, independientemente de su fisiopatología, la CID siempre se presenta como un fenómeno secundario a un estado patológico subyacente.³ Este concepto, que sigue vigente, se ha constituido en uno de los elementos clave a la hora de estudiar la CID.

DEFINICIÓN

La CID tiene cuatro características principales:⁴

- Se presenta asociada siempre a una serie de fenómenos patológicos definidos.
- Hay una activación difusa de la cascada de la coagulación y del sistema fibrinolítico endógeno.
- Es un estado trombohemorrágico cuyas manifestaciones clínicas pueden derivarse tanto de fenómenos hemorrágicos como trombóticos.
- Hay un daño de muchos órganos que puede conducir a la muerte.

EPIDEMIOLOGÍA

Portratarse de un fenómeno secundario, la epidemiología y las características sociodemográficas de los individuos con CID son las mismas de los trastornos patológicos de base que favorecen su aparición.⁴ Por ejemplo, se calcula que en los Estados Unidos hay cada año aproximadamente 300 casos de sepsis por cada 100.000 habitantes, un tercio de los cuales desarrollarán CID.⁵

Todavía no se conocen datos exactos sobre la incidencia de sepsis en Colombia, pero a partir de un estudio efectuado en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, de Medellín, se sabe que 7% de los pacientes que consultan por urgencias tienen bacteriemia.⁶ Extrapolando a partir de lo mencionado previamente se podría asumir que 2% de estos pacientes tendrían CID. Por otro lado, si se evalúan los pacientes con síndrome de Osler Weber Rendu, el cual tiene una prevalencia de 1 por cada 8.000 habitantes, se encontrará que el 50% de ellos cumplen con los criterios para diagnosticar CID.⁷ En un interesante estudio publicado recientemente se describen las causas de sangrado en un hospital de referencia en la India. Aproximadamente 80% de los casos fueron secundarios a coagulopatías adquiridas, la más frecuente de las cuales fue la CID: se la evidenció en un tercio de los pacientes.⁸

CLASIFICACIÓN

La clasificación más práctica de la CID tiene en cuenta la forma como se instaura y la evolución del cuadro clínico; es así como Bick propone dividir los casos de CID en agudos (alto grado) o subagudos (bajo grado).^{4,9} No hay un límite específico de tiempo para diferenciar entre estos subgrupos, por lo cual puede haber dificultades para distinguir casos particulares de la enfermedad; sin embargo, el tratamiento es similar en ambas circunstancias.

ENTIDADES ASOCIADAS

Infecciones y sepsis: son la principal causa mundial de CID; se sabe que entre 25 y 50% de los pacientes sépticos desarrollan esta condición.¹⁰ El estrecho vínculo entre sepsis y CID se relaciona con la activación secundaria de la cascada de la coagulación y con la merma de anticoagulantes endógenos que se presenta en las infecciones graves. En este grupo de individuos el desarrollo de CID se asocia con mayor disfunción orgánica y peor pronóstico.^{10,11}

Daño orgánico: el ejemplo clásico son los pacientes con pancreatitis aguda grave, en quienes la necrosis pancreática favorece la presentación de CID.¹² De forma similar a lo visto en individuos con sepsis, los pacientes con pancreatitis aguda que desarrollan CID tienen un aumento significativo del riesgo de morir.¹³ Otro grupo incluido en esta categoría son los individuos con grandes quemaduras.⁹

Eventos obstétricos: el tejido placentario es una rica fuente de tromboplastina tisular, que puede activar la cascada de la coagulación.¹⁴ La mayoría de los casos de CID obstétrica se asocian a enfermedades que hacen parte del espectro de los trastornos hipertensivos del embarazo y al abruptio de placenta.^{4,14} Sin embargo, hay otras situaciones que, aunque más raras, se acompañan con mayor frecuencia de CID, como la embolia de líquido amniótico y la retención de un feto muerto; en la primera de ellas, hasta 80% de las pacientes afectadas desarrollan CID; en la segunda, la incidencia de CID es directamente proporcional al tiempo de evolución del cuadro.¹⁵

Trauma: los pacientes con traumatismos graves y choque hipovolémico pueden desarrollar una coagulopatía multifactorial temprana, que se diferencia de la CID porque en ella se activa la proteína C y se inhibe la función normal de los factores V y VIII de la coagulación.¹⁶ Sin embargo, algunos de estos individuos finalmente desarrollan CID, posiblemente por la gran necrosis tisular que pueden presentar.¹⁷

Alteraciones vasculares: los grandes aneurismas y las malformaciones vasculares son sitios en los que el flujo sanguíneo no es lineal y puede activarse en forma subaguda la coagulación llevando a CID.¹⁸ Se incluyen en esta categoría los pacientes con el síndrome de Kasabach Merrit, que se caracteriza por la presencia de grandes hemangiomas,¹⁹ y los enfermos con síndrome de Osler Weber Rendu.⁷

Inmunes y tóxicos: hasta 10% de los casos de reacción transfusional aguda por incompatibilidad de grupo ABO pueden presentar CID.²⁰ En un número pequeño de individuos se puede desencadenar la CID tras las picaduras de animales ponzoñosos y por el consumo de anfetaminas.^{21,22}

Neoplasias: las malignidades hematológicas se pueden acompañar frecuentemente de CID.²³ La coagulopatía es especialmente frecuente en los pacientes con leucemia promielocítica aguda : hasta 30% de los afectados por ella pueden presentar sangrado mayor.²⁴ La CID puede ocurrir hasta en 7% de los enfermos con cáncer de órganos sólidos; los carcinomas de próstata y páncreas sobresalen como causas importantes de CID.²⁵

Enfermedad hepática: el 30% de los pacientes con cirrosis hepática cumplen con los criterios diagnósticos de CID²⁶ pero, en contraste con otros estados patológicos, las implicaciones clínicas del desarrollo de

CID en este grupo de individuos son inciertas, pues aún no está claro si tienen un pronóstico peor que los sujetos sin coagulopatía.²⁷

La importancia relativa de cada una de las entidades mencionadas como causa de CID es muy variable; en una serie que incluyó a 346 individuos con esta complicación evaluados en un hospital universitario la causa más frecuente fueron los procesos infecciosos;²⁸ los resultados se presentan en la tabla n.º 1.

Tabla n.º 1. Etiología de la CID en 346 pacientes*

Causa	Frecuencia (%)
Infecciones / Sepsis	26
Malignidad	24
Trauma mayor	19
Enfermedad hepática	8
Otros (incluye eventos obstétricos)	23

* Modificado de la referencia 28

FISIOPATOLOGÍA

Pese a la gran cantidad de posibles causas de CID, todas tienen en común un esquema similar de patogénesis con cuatro puntos principales:⁹

1. Activación de la cascada de la coagulación: la CID siempre se inicia tras la activación de la vía extrínseca de la coagulación;^{4,29} el factor tisular producido por las células lesionadas, los macrófagos o las células neoplásicas estimula la activación del factor VII, y esto conduce finalmente a la producción de trombina.³⁰
2. Generación de trombina: se produce secundaria a la activación de la cascada de la coagulación; la trombina induce agregación de las plaquetas y convierte el fibrinógeno en fibrina.^{4,30,31} Es, por lo tanto, responsable directa de la aparición de trombos difusos en la circulación.⁹
3. Estímulo de la fibrinólisis: cada vez que se activa la cascada de la coagulación empiezan a operar, en forma simultánea, los mecanismos encaminados a hacer fibrinólisis.³² La plasmina, que es el efector principal de la fibrinólisis endógena, tiene la capacidad de destruir los complejos de fibrina que se depositan en la circulación.⁴ Tras la

interacción plasmina-fibrina, se liberan sustancias que normalmente no están presentes en el torrente sanguíneo, las cuales se comportan como neoantígenos que secundariamente estimulan la respuesta inflamatoria del individuo. El más importante de estos productos de degradación de la fibrina es el dímero D, que es fácil de medir y fiel reflejo de la activación fibrinolítica.^{9,33}

4. Activación de respuesta inflamatoria: como ya se mencionó, la inflamación que inicialmente se presenta asociada al proceso patológico subyacente

se ve favorecida por la estimulación secundaria del sistema del complemento y de las quininas que se produce tras la aparición en la sangre de neoantígenos como el dímero D.³⁴ Además de lo anterior, hay una lesión difusa del endotelio que le hace perder sus propiedades antitrombóticas y facilita la aparición de trombosis.³⁵

Todos los fenómenos mencionados conducen a la disfunción de los distintos órganos,³⁶ y esta disfunción múltiple es la responsable de las manifestaciones clínicas.³⁷ Un resumen de la fisiopatología se puede ver en la figura n.º 1.

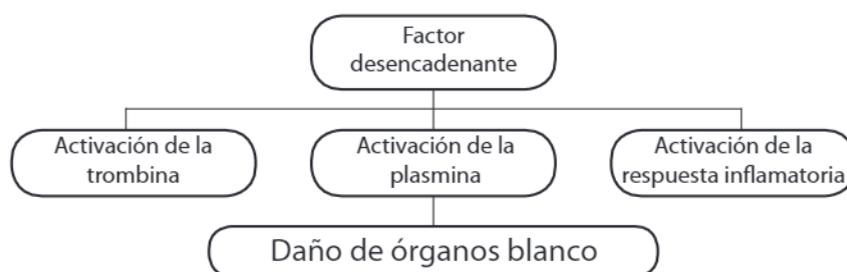


Figura n.º 1. Esquema general de la patogénesis de la CID. Un factor desencadenante inicial y tres efectores básicos que conducen a una disfunción de múltiples órganos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como se mencionó al comienzo, además del cuadro clínico propio del trastorno de base que predispone a la CID, pueden encontrarse manifestaciones

hemorrágicas y trombóticas; en la tabla n.º 2 se ve la frecuencia de presentación de algunas de ellas.³⁸ Si bien puede predominar la trombosis o la hemorragia, lo más frecuente es hallar cuadros mixtos, con componentes clínicos de ambas.^{9,36}

Tabla n.º 2. Manifestaciones clínicas en pacientes con CID*

Manifestación	Frecuencia (%)
Sangrado mayor †	64-87
Fenómenos tromboembólicos	22-47
Lesión renal aguda	25-67
Disfunción hepática	55
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	16-78
Alteraciones del sistema nervioso ‡	2-65
Choque	14-55

† Incluye gastrointestinal, respiratorio y del sistema nervioso central

‡ Incluye ataque cerebrovascular y encefalopatía

* Modificado de la referencia 38

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Los exámenes paraclínicos reflejan la disfunción de los distintos órganos afectados en los pacientes con CID así como la activación de la coagulación y la fibrinólisis que caracterizan a estos pacientes.⁴ En la tabla n.º 3 se presenta la frecuencia de las alteraciones más comunes en individuos con CID.³⁹ Entre estas, dos merecen especial atención: la trombocitopenia y la elevación de los productos de degradación de la fibrina.⁴⁰

Trombocitopenia: definida como recuentos menores de 150.000 plaquetas/ μ L, se presenta en 98% de los pacientes con CID.³⁹ La disminución del recuento plaquetario es un reflejo directo de la actividad de la trombina, pues esta es capaz de inducir activación de las plaquetas.⁴¹ Por lo anterior la estabilización en el recuento de plaquetas es el mejor indicador de merma en la activación de la trombina y de resolución del cuadro.⁴² Es importante recordar que algunos pacientes con valores iniciales altos de plaquetas pueden tener un descenso importante en el número de estas y cursar con una CID aunque permanezcan en el rango de normalidad.

Elevación en los productos de degradación de la fibrina: aunque son varios los que pertenecen a esta categoría, el que se utiliza más ampliamente en Medellín es el dímero D, que se genera tras la hidrólisis de la fibrina y refleja, por lo tanto, la actividad del sistema fibrinolítico.⁴³ Se encuentra elevado en 93% de los pacientes con CID, y la gravedad del cuadro será mayor cuanto más alta sea la elevación.³⁹ Similar a lo ocurrido con las plaquetas, su estabilización es sinónimo de recuperación.⁴⁴

DIAGNÓSTICO

El primer paso para llegar a un diagnóstico acertado de CID debe ser evaluar el estado clínico del individuo y buscar las enfermedades que predispongan a ella.⁹ Una vez hecho esto, se solicitan unos exámenes paraclínicos básicos con los que se puede calcular un puntaje diagnóstico (tabla n.º 4).⁴⁵ Este puntaje, introducido a la práctica clínica en 2001 y posteriormente validado, permite hacer el diagnóstico tanto de las formas agudas como de las subagudas, es fácil de realizar y útil para el seguimiento de los enfermos.^{45,46} Además, como se describirá posteriormente, tiene importantes implicaciones pronósticas.⁴⁷

Tabla n.º 3. Alteraciones de laboratorio en pacientes con CID*

Alteración	Frecuencia (%)
Trombocitopenia	98
Elevación del dímero D	93
Prolongación del TP/TPTa †	40-60
Disminución del fibrinógeno	5-30
Esquistocitos en sangre periférica ‡	50

* Modificado de las referencias 39 y 55

† Tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina activado

‡ Se presentan usualmente en baja cantidad (menos del 10% de la masa de eritrocitos)

Se cree que el desarrollo de hipofibrinogenemia es un marcador temprano de CID, pero se debe recordar que el fibrinógeno es un reactante de fase aguda; por lo tanto, con frecuencia está normal o incluso elevado en pacientes con CID.⁴ Para tratar de ajustar el valor del fibrinógeno con la respuesta de fase aguda del paciente algunos autores han propuesto obtener

un índice dividiendo el fibrinógeno por el valor de la proteína C reactiva (ambos expresados en mg/dL); si el resultado es menor de 104 se puede considerar que el paciente cursa con CID.⁴⁸ Pese a la utilidad de este ajuste, el diagnóstico de la entidad siempre debe hacerse de acuerdo con el puntaje previamente mencionado.

Tabla n.º 4. Puntaje diagnóstico para CID *†

Puntos	Plaquetas (por µL)	Prolongación TP (sobre el control)	Fibrinógeno (mg/dL)	Dímero D ‡
0	> 100.000	< 3 segundos	> 100	Normal
1	< 100.000	3-6 segundos	< 100	
2	< 50.000	> 3 segundos		Incremento leve
3				Incremento marcado‡

* Modificado de la referencia 45

† Interpretación: 5 puntos o más son diagnósticos de CID

‡ Se consideran incremento marcado los valores 10 veces por encima del límite superior normal informado por el laboratorio.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Deficiencia de vitamina K: se encuentra con frecuencia, especialmente en enfermos que reciben antibióticos de amplio espectro; es responsable de la prolongación de las pruebas de coagulación y se corrige fácilmente tras la administración de dosis terapéuticas de esta vitamina.⁴⁹

Dilución de factores y plaquetas: es una forma de coagulopatía que se encuentra en pacientes con transfusiones masivas; se corrige con la administración de plaquetas o plasma, según corresponda, y a diferencia de la CID no hay en ella una activación marcada del sistema fibrinolítico.⁵⁰

Púrpura trombótica trombocitopénica: es el prototipo de un grupo de entidades conocidas como microangiopatías trombóticas; se diferencia de la CID porque usualmente es un evento primario, no ligado a una enfermedad subyacente.⁵¹ Desde el punto de vista paraclínico se caracteriza por la presencia de esquistocitos en el extendido de sangre periférica (más del 1% de los eritrocitos circulantes) y nivel normal de antitrombina. Este último hallazgo es completamente opuesto al consumo de anticoagulantes (entre ellos la antitrombina) que se ve en la CID.⁵² Pese a lo anterior cabe recordar que en un pequeño número de pacientes pueden coexistir ambas situaciones.⁵¹

Falla hepática aguda: el desarrollo de coagulopatía es una de las características principales de esta enfermedad.⁵⁶ Sin embargo, mientras en la falla hepática el factor V se consume rápidamente y el factor VIII se mantiene estable o incluso aumenta,

en la CID el nivel sérico de los dos factores cae simultáneamente como fruto de la activación generalizada de la coagulación.⁵³

Hiperfibrinólisis primaria: es un trastorno congénito raro caracterizado por activación sostenida y espontánea del sistema endógeno de fibrinólisis; se diferencia de la CID porque no se activa la coagulación y, por lo tanto, los niveles de trombina y de plaquetas son normales.⁵⁴

TRATAMIENTO

La principal medida terapéutica que se debe emplear en pacientes con CID es el control de la enfermedad de base.^{3,9} Es así como el paciente con sepsis debe recibir tempranamente antibióticos y se debe controlar en forma oportuna el foco infeccioso; el enfermo con leucemia aguda debe iniciar el tratamiento específico con quimioterapia de acuerdo con su tipo de neoplasia, y la paciente con abrupto de placenta debe terminar su embarazo, por citar algunos ejemplos.⁵⁵ Si no se controla el proceso patológico que lleva a la CID, cualquier medida de las que se mencionarán a continuación no tendrá utilidad significativa.⁵⁶ Pese a la frecuencia de esta coagulopatía, la mayoría de las intervenciones terapéuticas no se han sometido a rigurosa evaluación en ensayos clínicos y representan el consenso de expertos en el tema.

Hemoderivados: los pacientes con CID frecuentemente necesitan tratamiento de soporte con derivados sanguíneos; en la tabla n.º 5 se encuentran las recomendaciones sobre el uso de los mismos.⁵⁵ Se debe tratar al

paciente según sus manifestaciones clínicas, más que de acuerdo con uno u otro dato de laboratorio. Se exceptúan los enfermos que van a ser llevados a cirugía

o sometidos a procedimientos invasivos con riesgo de sangrado, en los cuales se deben normalizar, al menos en forma parcial, los parámetros de laboratorio.⁵⁶

Tabla n.º 5. Utilización de hemoderivados en pacientes con CID *

	Dosis inicial	Indicaciones
Plaquetas	Seis unidades convencionales de plaquetas o una unidad de plaquetoféresis.	Sangrado y menos de 50.000 plaquetas por μL . Sin sangrado pero con menos de 20.000 plaquetas por μL .
Plasma	15-30 mL/kg	Sangrado y TP/TPT prolongados más de 1,5 veces el límite superior normal.
Crioprecipitado	1 U por cada 4-6 kg	Fibrinógeno menor de 100 mg/dL tras el empleo de plasma.

*Modificado de la referencia 55

Anticoagulación: el equilibrio fino que existe entre trombosis y hemorragia evita la formulación de recomendaciones generales. Lo que sí está claro es que los individuos con trombosis de vasos mayores claramente establecidas se benefician del tratamiento anticoagulante a dosis plenas, idealmente con heparina no fraccionada que permite la opción de revertir fácilmente la actividad anticoagulante en caso necesario.⁵⁶ Los pacientes sin manifestaciones claras de sangrado deben recibir dosis profilácticas de anticoagulantes, por su riesgo elevado de desarrollar enfermedad tromboembólica venosa.⁵⁷

Acido tranexámico: es una sustancia que inhibe la fibrinólisis endógena; se fija al sitio activo del factor tisular activador del plasminógeno y evita así la generación de plasmina que finalmente degrada los complejos de fibrina. Su uso se reserva para el tratamiento de los casos subagudos de la enfermedad en los que no sea posible corregir el factor etiológico de base, como son los grandes aneurismas o malformaciones arteriovenosas inoperables.^{19,58,59} En los casos agudos, la administración de 1 gramo cada 8 horas por vía intravenosa tiene especial utilidad para el control de la hiperfibrinólisis que pueda encontrarse en individuos con leucemia promielocítica aguda que aún no hayan recibido ácido transretinoico.⁵⁵

Proteína C activada: se trata de un compuesto recombinante que busca aumentar el nivel sérico de este anticoagulante endógeno. El estudio PROWESS evaluó su utilidad en el contexto de pacientes sépticos, pero no estudió específicamente a individuos con CID; sin embargo, logró demostrar una disminución de la tasa de mortalidad en los pacientes gravemente enfermos que recibían la medicación.⁶⁰ Análisis posteriores de subgrupos de este estudio han sugerido la utilidad en pacientes con CID.⁶¹ A partir de lo anterior se recomienda su uso a dosis estándar en los pacientes con sepsis grave y CID asociada, pero que tengan un bajo riesgo de sangrado. Sin embargo, este grupo no está definido claramente, por lo cual se restringe mucho su utilización.⁵⁵

Factor VIIa recombinante: recientemente se lo ha propuesto como una herramienta para el tratamiento de los casos de sangrado refractario; en el contexto de la CID hay poca evidencia que apoye su uso y proviene en su gran mayoría de series de casos de pacientes con catástrofes obstétricas o trauma mayor.^{62,63} Inicialmente se presentaron algunas dudas con respecto a su utilidad ante el riesgo de exacerbar el proceso de coagulación difusa; sin embargo, según lo informado por Goodnough y Shander, se puede plantear usarlo

a dosis estándar (50-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$) en el subgrupo de pacientes con sangrado que amenace la vida.⁶⁴

Otras terapias: en el grupo de pacientes sépticos se han estudiado otras moléculas, entre las cuales se destacan la antitrombina y la trombomodulina recombinantes. Las guías de CID, recientemente publicadas por la *Sociedad Japonesa de Trombosis y Hemostasia*, proporcionan algunos lineamientos para su utilización; sin embargo, por la difícil consecución de estos productos en Medellín, no se profundizará más al respecto.

IMPLICACIONES PRONÓSTICAS

Bakhtiari y colaboradores evaluaron la utilidad del puntaje diagnóstico de CID como marcador global de pronóstico en pacientes críticamente enfermos. Encontraron que por cada punto asignado aumentaba en un 25% el riesgo relativo de morir a los 28 días; este hallazgo fue independiente de la causa que motivó el ingreso a la unidad de cuidados intensivos.⁶⁵ Pese a los datos antes mencionados, el grupo mejor estudiado es el de los pacientes sépticos; específicamente, en un estudio de 40 pacientes con sepsis grave o choque séptico se encontró que murieron el 58% de los que tenían CID, muy por encima del 22% de mortalidad encontrado en el resto de los individuos.^{65, 66}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dupuy M. Injections de matière cérébrale dans les veines. *Gas Med Paris* 1834; 2: 524.
2. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. *Clin Med (Hotel Dieu Paris)* 1865; 695.
3. McKay D. Progress in disseminated intravascular coagulation. *Calif Med* 1969; 111: 186-198.
4. Bick R. Disseminated intravascular coagulation and related syndromes: a clinical review. *Semin Thromb Hemost* 1988; 14: 299-338.
5. Martin G, Mannino D, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-1554.
6. Jaimes F, Valencia M, Vélez L. Significado clínico de los hemocultivos. Una cohorte retrospectiva en el Hospital San Vicente de Paúl. *Infectio* 1998; 2: 69-76.
7. Guttmacher A, Marchuk D, White R Jr. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 1995; 333: 918-924.
8. Asthana B, Sharma P, Ranjan R, Jain P, Aravindan A, Chandra Mishra P, et al. Patterns of acquired bleeding disorders in a tertiary care hospital. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009; 15: 448-453.
9. Bick R. Disseminated intravascular coagulation: current concepts of etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17: 149-176.
10. Zeerleder S, Hack C, Wuillemin W. Disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Chest* 2005; 128: 2864-2875.
11. Levi M. The coagulant response in sepsis. *Clin Chest Med* 2008; 29: 627-642.
12. Saif M. DIC secondary to acute pancreatitis. *Clin Lab Haematol* 2005; 27: 278-282.
13. Maeda K, Hirota M, Ichihara A, Ohmuraya M, Hashimoto D, Sugita H, et al. Applicability of disseminated intravascular coagulation parameters in the assessment of the severity of acute pancreatitis. *Pancreas* 2006; 32: 87-92.
14. Letsky E. Disseminated intravascular coagulation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15: 623-644.
15. Thachil J, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and its acute haematological management. *Blood Rev* 2009; 23: 167-176.
16. Hess J, Brohi K, Dutton R, Hauser C, Holcomb J, Kluger Y, et al. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma* 2008; 65: 748-754.
17. Gando S. Disseminated intravascular coagulation in trauma patients. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27: 585-592.
18. Rhodes G, Cox C, Silver D. Arteriovenous fistula and false aneurysm as the cause of consumption coagulopathy. *Surgery* 1973; 73: 535-540.
19. Hall G. Kasabach-Merritt syndrome: pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2001; 112: 851-862.
20. Perrotta P, Snyder E. Noninfectious complications of transfusion therapy. *Blood Rev* 2001; 15: 69-85.
21. Yap C, Ihle B. Coagulopathy after snake envenomation. *Neurology* 2003; 61: 1788.

22. Chadwick I, Curry P, Linsley A, Freemont A, Doran B. Ecstasy, 3-4 methylenedioxymethamphetamine (MDMA), a fatality associated with coagulopathy and hyperthermia. *J R Soc Med* 1991; 84: 371.
23. Falanga A, Marchetti M. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4848-4857.
24. Stein E, McMahon B, Kwaan H, Altman J, Frankfurt O, Tallman M. The coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia revisited. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22: 153-163.
25. Levi M. Disseminated intravascular coagulation in cancer patients. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22: 129-136.
26. Ferro D, Celestini A, Violi F. Hyperfibrinolysis in liver disease. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 21-31.
27. Tripodi A, Mannucci P. Abnormalities of hemostasis in chronic liver disease: Reappraisal of their clinical significance and need for clinical and laboratory research. *J Hepatol* 2007; 46: 727-733.
28. Spero J, Lewis J, Hasiba U. Disseminated intravascular coagulation. Findings in 346 patients. *Thromb Haemost* 1980; 43: 28-33.
29. Rao L, Rapaport S, Bajaj S. Activation of human factor VII in the initiation of tissue factor-dependent coagulation. *Blood* 1986; 68: 685-691.
30. Slofstra S, Spek C, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *Hematol J* 2003; 4: 295-302.
31. Collins P, Macchiavello L, Lewis S, Macartney N, Saayman A, Luddington R, et al. Global tests of haemostasis in critically ill patients with severe sepsis syndrome compared to controls. *Br J Haematol* 2006; 135: 220-227.
32. Hack C. Fibrinolysis in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27: 633-638.
33. Wilde J, Kitchen S, Kinsey S, Greaves M, Preston F. Plasma D-dimer levels and their relationship to serum fibrinogen/fibrin degradation products in hypercoagulable states. *Br J Haematol* 1989; 71: 65-70.
34. van der Poll T, de Jonge E, Levi M. Regulatory role of cytokines in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27: 639-351.
35. Tijburg P, Ryan J, Stern D, Wollitzky B, Rimon S, Rimon A, et al. Activation of the coagulation mechanism on tumor necrosis factor-stimulated cultured endothelial cells and their extracellular matrix. The role of flow and factor IX/IXa. *J Biol Chem* 1991; 266: 12067-12074.
36. Robboy S, Major M, Colman R, Minna J. Pathology of disseminated intravascular coagulation (DIC). Analysis of 26 cases. *Hum Pathol* 1972; 3: 327-343.
37. Vincent J, De Backer D. Does disseminated intravascular coagulation lead to multiple organ failure? *Crit Care Clin* 2005; 21: 469-477.
38. Seligsohn U, Hoots WK. Disseminated Intravascular Coagulation. In: Lichtman M, Beutler E, Kipps T, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal J, eds. *Williams Hematology*, 7th ed. New York: McGraw Hill; 2005. pp. 1959-1979.
39. Toh CH. Laboratory testing in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27: 653-656.
40. Bauer K. Laboratory markers of coagulation activation. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 71-77.
41. Neame P, Kelton J, Walker I, Stewart I, Nossel H, Hirsh J. Thrombocytopenia in septicemia: the role of disseminated intravascular coagulation. *Blood* 1980; 56: 88-92.
42. Akca S, Haji-Michael P, de Mendonça A, Suter P, Levi M, Vincent J. Time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 753-756.
43. Dempfle C, Zips S, Ergül H, Heene D; FACT study group. The fibrin assay comparison trial (FACT): correlation of soluble fibrin assays with D-dimer. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1204-1209.
44. Carr J, McKinney M, McDonagh J. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation. Role of D-dimer. *Am J Clin Pathol* 1989; 91: 280-287.
45. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots W, Wada H, Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Towards definition, clinical and laboratory criteria and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1327-1330.

46. Bakhtiari K, Meijers J, de Jonge E, Levi M. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2004; 32: 2416-2421.
47. Angstwurm M, Dempfle C, Spannagl M. New disseminated intravascular coagulation score: A useful tool to predict mortality in comparison with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Logistic Organ Dysfunction scores. *Crit Care Med* 2006; 34: 314-320.
48. Kim H, Lee D, Kang S, Kim J, Park S, Cho H. Utility of the fibrinogen/C-reactive protein ratio for the diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Acta Haematol* 2007; 117: 34-39.
49. Alperin J. Coagulopathy caused by vitamin K deficiency in critically ill, hospitalized patients. *JAMA* 1987; 258: 1916-1919.
50. Hewson J, Neame P, Kumar N, Ayrton A, Gregor P, Davis C, et al. Coagulopathy related to dilution and hypotension during massive transfusion. *Crit Care Med* 1985; 13: 387-391.
51. George J. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006; 354: 1927-1935.
52. Bick R, Dukes M, Wilson W, Fekete L. Antithrombin III (AT-III) as a diagnostic aid in disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res* 1977; 10: 721-729.
53. Pereira L, Langley P, Hayllar K, Tredger J, Williams R. Coagulation factor V and VIII/V ratio as predictors of outcome in paracetamol induced fulminant hepatic failure: relation to other prognostic indicators. *Gut* 1992; 33: 98-102.
54. Rocha E, Páramo J, Montes R, Panizo C. Acute generalized, widespread bleeding. Diagnosis and management. *Haematologica* 1998; 83: 1024-1037.
55. Levi M, Toh C, Thachil J, Watson H. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2009; 145: 24-35.
56. Levi M. Disseminated intravascular coagulation: What's new? *Crit Care Clin* 2005; 21: 449-467.
57. Patel R, Cook D, Meade M, Griffith L, Mehta G, Rocker G, et al. Burden of illness in venous thromboembolism in critical care: a multicenter observational study. *J Crit Care* 2005; 20: 341-347.
58. Ontachi Y, Asakura H, Arahata M, Kadohira Y, Mae-kawa M, Hayashi T, et al. Effect of combined therapy of danaparoid sodium and tranexamic acid on chronic disseminated intravascular coagulation associated with abdominal aortic aneurysm. *Circ J* 2005; 69: 1150-1153.
59. Ontachi Y, Asakura H, Omote M, Yoshida T, Matsui O, Nakao S. Kasabach-Merritt syndrome associated with giant liver hemangioma: the effect of combined therapy with danaparoid sodium and tranexamic acid. *Haematologica* 2005; 90 (Supl.): e83-e85.
60. Bernard G, Vincent J, Laterre P, LaRosa S, Dhainaut J, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.
61. Dhainaut J, Van S, Joyce D, Pettilä V, Basson B, Brandt J, et al. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1924-1933.
62. Schmid S, Friesenecker B, Lorenz I, Innerhofer P, Koscielny J, Velik-Salchner C, et al. Administration of recombinant activated factor VII (NovoSeven) in three cases of uncontrolled bleeding caused by disseminated intravascular coagulopathy. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007; 13: 313-317.
63. Aiyagari V, Menendez J, Diringier M. Treatment of severe coagulopathy after gunshot injury to the head using recombinant activated factor VII. *J Crit Care* 2005; 20: 176-179.
64. Goodnough L, Shander A. Recombinant factor VIIa: safety and efficacy. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 504-509.
65. Wada H, Asakura H, Okamoto K, Iba T, Uchiyama T, Kawasugi K, et al. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thromb Res* 2009; doi: 10.1016/j.thromres.2009.08.017.
66. Voves C, Wuillemin W, Zeerleder S. International Society on Thrombosis and Haemostasis score for overt disseminated intravascular coagulation predicts organ dysfunction and fatality in sepsis patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006; 17: 445-451.