



## FISIOPATOLOGÍA DE LA COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA EN CUBA

**Autores:** Carlos Antonio López Batista<sup>1</sup>, Bárbara de la Caridad Addine Ramírez<sup>2</sup>, María Rosario Milanés Ojea<sup>3</sup>, Yoel Garcés Rizo<sup>4</sup>, Rachel Borrero Hechavarría<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Estudiante de 2do año de Medicina. Alumno ayudante de Medicina Interna.

Email: clopezb@nauta.cu

<sup>2</sup>Especialista de Primer grado en MGI y de Primer y Segundo grado en Inmunología. Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesora Auxiliar, Departamento Ciencias Clínicas y Preclínicas.

<sup>3</sup>Especialista en Primer y Segundo grado en Bioquímica Clínica. Máster en Atención Integral a la Mujer. Profesora Auxiliar. Departamento Ciencias Clínicas y Preclínicas,

<sup>4</sup>Estudiante de 4to año de Medicina.

<sup>5</sup>Estudiante de 1er año de Medicina.

Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo, Granma.

### Resumen

**Introducción:** La coagulación intravascular diseminada es un proceso en el cual el organismo pierde el control homeostático de la coagulación, generando de manera excesiva trombina y plasmina, lo que produce la aparición de hemorragias en diferentes partes del cuerpo. **Objetivo:** Describir la fisiopatología de la coagulación intravascular diseminada como una coagulopatía de consumo significativa. **Materiales y métodos:** Se consultaron un total de 22 referencias bibliográficas entre libros, revistas, tesis doctorales y artículos en internet, de las cuales 9 son en español y 13 en inglés. **Conclusiones:** La coagulación intravascular diseminada se clasifica como una coagulopatía de consumo, debido a que esta se produce por un agotamiento de los componentes de la coagulación, basándose en una activación difusa y simultánea de los sistemas endógenos tanto de la coagulación como del proceso de la fibrinólisis.

**Palabras Clave:** coagulopatía de consumo, desequilibrio hemostático, síndrome de defibrinación



## **Introducción**

La coagulación intravascular diseminada (CID) o síndrome de desfibrinación es un proceso patológico que se produce como resultado de la formación excesiva de trombina, y que induce el consumo de factores de coagulación y plaquetas en la sangre. El organismo pierde el control homeostático de la coagulación, generando de manera excesiva trombina y plasmina, lo que produce la aparición de hemorragias en diferentes partes de cuerpo, trombosis obstructivas de la microcirculación, necrosis y disfunciones orgánicas.<sup>1</sup>

En 1834, M. Dupuy informó el primer caso de coagulación intravascular diseminada después de la inyección de extractos de tejido encefálico en animales. En 1865, Armand Trousseau describió 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.<sup>1, 2</sup>

En 1873, Naunyn mostró que la inyección de glóbulos rojos disueltos podía provocar una trombosis diseminada. Posteriormente, Wooldridge y otros, demostraron que el procoagulante implicado en este proceso no era la hemoglobina sino una sustancia contenida en los eritrocitos. En 1875, Landois inyecta sangre humana por vía venosa en perros, y encuentra trombos hialinos en los vasos del mesenterio.<sup>1</sup>

La primera descripción de la CID se debe a W.H. Seegers en 1950. Una descripción más extensa y detallada fue publicada en el año 1955 por Ratnoff y Pritchard donde describen observaciones respecto del síndrome hemorrágico del embarazo. En el mismo año, McKay y Shapiro, asocian estos trastornos de la coagulación con una reacción de Schwartzman, mientras que Crowell por otra parte, lo asocia a choque circulatorio irreversible de cualquier etiología. Sin embargo, la primera vez que vemos utilizar la terminología CID es en 1959 por el mismo McKay, esta vez junto con Hardaway.<sup>1, 2</sup>

El mecanismo por el cual la CID puede conducir a sangrado fue clarificado en 1961, por Lasch y colaboradores, quienes introdujeron el concepto de "Coagulopatía de consumo". McKay en 1965 estableció que la CID es un hecho patogenético que puede ser producto de muchas enfermedades. En 1969, McKay sugirió que, independientemente de su fisiopatología, la CID siempre se presenta como un fenómeno secundario a un estado patológico subyacente.<sup>1, 2</sup>

Actualmente la coagulación intravascular diseminada es una enfermedad que ha ido en aumento de su morbimortalidad tanto en el mundo como en Cuba, debido al aumento notable de los factores que condicionan las causas de la misma.<sup>1</sup>

Para realizar un tratamiento oportuno es preciso tener en cuenta los pilares en los que se sustenta la misma. Ello precisa de un profundo conocimiento de su fisiopatología, para que así el médico sepa sobre que procesos debe actuar para la terapéutica de la enfermedad.



En vista de la escasa información resumida existente acerca de estos temas mencionados anteriormente, se realiza una revisión bibliográfica con el propósito de que la misma sirva de material de estudio y consulta para los galenos que se enfrenten con esta enfermedad el día de mañana, teniendo así una herramienta útil para poder tratar a sus pacientes con el máximo de eficacia. Por todo lo anterior surge la siguiente interrogante:

*¿En qué consiste la fisiopatología de la coagulación intravascular diseminada?*

**Objetivo** Describir la fisiopatología de la coagulación intravascular diseminada como una coagulopatía de consumo significativa.

### **Materiales y métodos:**

Se realizó una revisión bibliográfica, empleando los Descriptores en Ciencias de la Salud del portal de Infomed así como artículos de la base de datos de Scielo Cuba y de la Sociedad Cubana de Hematología y Medicina Transfusional, con el fin de consultar los más actualizados respecto al tema en cuestión. Se emplearon 22 artículos, 13 en inglés y 9 en español, entre libros, revistas y artículos en internet. El 90.9 % de los artículos fueron de los últimos 5 años. Fueron considerados los artículos publicados en revistas revisadas por pares. La fase de elegibilidad comenzó al considerar el criterio de los revisores del sitio oficial de la Sociedad Cubana de Hematología y Medicina Transfusional y además fue ejecutada por cuatro revisores, quienes analizaron los 22 artículos elegidos por su pertinencia con el objeto de estudio. En dicha fase se hizo una valoración exhaustiva y detallada de cada uno de los distintos estudios.

### **Desarrollo**

La Coagulación Intravascular Diseminada (en lo adelante CID) es una enfermedad caracterizada por una activación difusa y simultánea de los sistemas endógenos tanto de la coagulación como de la fibrinólisis que provocan trastornos en la microcirculación y una función endotelial defectuosa; el depósito de pequeños trombos en la circulación conduce finalmente a la disfunción orgánica múltiple y en algunos casos a la muerte.<sup>1, 3</sup>

Se denomina coagulación al proceso por el cual la sangre pierde su liquidez convirtiéndose en un gel, para formar un coágulo. Este proceso potencialmente desemboca en la hemostasis, es decir, en el cese de la pérdida de sangre desde un vaso dañado, seguida por su reparación.<sup>4, 5</sup>

Por otro lado, la hemostasia es el conjunto de mecanismos aptos para detener los procesos hemorrágicos; en otras palabras, es la capacidad que tiene un organismo de hacer que la sangre en estado líquido permanezca en los vasos sanguíneos. La hemostasia permite que la sangre circule libremente por los vasos y cuando una de estas estructuras se ve dañada, permite la formación de coágulos para detener la hemorragia, posteriormente reparar el daño y finalmente disolver el coágulo. En



condiciones normales, los vasos sanos están recubiertos internamente por una capa de células endoteliales, que forman el endotelio. <sup>1, 6</sup>

Esta se divide en hemostasia primaria: el proceso de formación del "tapón hemostático primario" o "tapón plaquetario", iniciado segundos después del traumatismo vascular. El tapón se forma porque las plaquetas se adhieren fuertemente al colágeno libre del vaso sanguíneo dañado, esto desencadena la liberación de múltiples sustancias químicas, como el ADP, el que aumenta la agregación de las plaquetas permitiendo una mayor unión entre estos elementos figurados. <sup>6, 7</sup>

Mientras que, la hemostasia secundaria se caracteriza porque el fibrinógeno experimenta un cambio químico que lo convierte en insoluble y le da la capacidad de entrelazarse con otras moléculas iguales, para formar enormes agregados macromoleculares en forma de una red tridimensional, entre los cuales se encuentran bloqueadas las plaquetas. <sup>6, 7</sup>

La fibrinólisis consiste en la degradación de las redes de fibrina formadas en el proceso de coagulación sanguínea, evitando la formación de trombos. Es quien produce la desintegración del coágulo sanguíneo, después de que el mismo se ha establecido, comenzando la reparación de los tejidos afectados con el proceso de cicatrización. <sup>4, 6</sup>

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. <sup>2</sup>

El organismo dispone de varios sistemas para controlar de forma fisiológica la formación excesiva de trombina: antitrombina, 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 coagulación. <sup>2</sup>

### **Características de la Coagulación Intravascular Diseminada**

La coagulación intravascular diseminada (CID) es una enfermedad de la microvasculatura, una de las microangiopatías trombóticas. La CID ocurre cuando se rompe el sistema de la hemostasia en cualquiera de sus mecanismos reguladores, esto puede ocurrir como resultado de una activación masiva de la coagulación, la fibrinólisis o ambas, que llega a superar los mecanismos normales de control; el papel



fundamental de este desbalance está iniciado por el endotelio vascular que juega un importante papel en la determinación de la gravedad y el curso clínico de la CID.<sup>1, 2</sup>

Se acompaña de un laboratorio característico que evidencia el consumo de factores, plaquetas e inhibidores naturales y la acción de citoquinas. Es consecuencia de la activación de la coagulación generalizada y persistente, con formación de fibrina y depósito intravascular en vasos pequeños/medianos de lo cual resulta daño orgánico. El consumo sostenido de factores favorece la aparición de sangrado. Simultáneamente se produce, en mayor o menor grado, una activación de la fibrinólisis. La consecuencia clínica será una resultante de estas fuerzas hemostáticas opuestas.<sup>1, 2, 8</sup>

La CID es siempre una enfermedad que advierte de la presencia de una patología subyacente. El paciente con sepsis, trauma, cáncer o una condición obstétrica comienza de súbito con evidencia de isquemia micro o macrovascular, trombocitopenia inexplicable o sangrado. En la CID aguda el sangrado es el síntoma clínico más obvio. Generalmente es de tipo hemostasia primaria: petequias, equimosis y extensas sufusiones cutáneomucosas, babeo por venopunturas, sitios de acceso vascular o heridas a pesar de que los bordes se encuentren afrontados. En una minoría de pacientes, el cuadro clínico se verá dominado por un sangrado extremo: 5-12% tendrá sangrado grave (intracraneal, intratorácico o abdominal) o sangrado que requiera transfusión. Estos casos suelen presentar hiperfibrinólisis e hipofibrinogenemia profunda. Las plaquetas muy bajas cuadruplican el riesgo de sangrado.<sup>9, 10</sup>

### **Fisiopatología de la Coagulación Intravascular Diseminada**

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. 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.<sup>2, 11</sup>

La hiperfibrinólisis y el consumo de factores, por su parte, favorecen la aparición de hemorragias<sup>8</sup>. 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 Productos de Degradación de Fibrina (PDF) y dímero D, cuya presencia indicaría la coexistencia de trombina y plasmina en la circulación.<sup>2, 12</sup>

Otras fuentes plantean la fisiopatología de la enfermedad principalmente debido a una producción excesiva y no controlada de la trombina, desencadenada por varios estímulos como consecuencia de un desequilibrio entre la activación y la inhibición del



sistema de coagulación, así como un aclaramiento retrasado de los productos de degradación de la coagulación, estos fenómenos conducen al depósito de fibrina intravascular sistémica.<sup>13, 14</sup>

La activación normal de la hemostasia comienza con la exposición de procoagulantes en la sangre, mediado principalmente por la vía extrínseca, de participación del factor tisular y el factor VII activado (VIIa), conduciendo a la formación de trombina. Este proceso fisiopatológico determina la formación, localización y persistencia de depósitos de fibrina en toda la economía microvascular. La generación de trombina es normalmente localizada en el lugar de la lesión, induciendo la agregación plaquetaria y el depósito de fibrina entrecruzada para formar el tapón hemostático.<sup>2, 15</sup>

El papel fisiopatológico de la CID se podría explicar de la siguiente manera. La formación de fibrina es consecuencia directa de un exceso de generación de trombina, junto con una supresión de los sistemas anticoagulantes naturales y un defecto en la retirada de la fibrina por alteración de la fibrinólisis. La generación de trombina es secundaria al aumento de la expresión del factor tisular (FT) a nivel de los monocitos y las células endoteliales inducido principalmente por la interleucina-6 y el factor de necrosis tisular alfa (TNF $\alpha$ ) originado por una respuesta inflamatoria sistémica.<sup>12, 16</sup>

Paralelamente, el consumo de anticoagulantes naturales (proteínas C y S y antitrombina III) exacerba todavía más el proceso coagulativo. Paralelamente, se activa también la fibrinólisis con liberación del activador tisular del plasminógeno (t-PA), en un intento de eliminar la fibrina que se está generando, pero ésta se ve contrarrestada por el aumento en la secreción del inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1) posiblemente mediado por el TNF $\alpha$ .<sup>12</sup>

Las principales causas de CID son la sepsis, el trauma, las complicaciones obstétricas, situaciones caracterizadas por destrucción tisular con liberación de factor tisular y otras citocinas y el cáncer. Casos esporádicos se deben a malformaciones vasculares con ectasia, reacciones inmunológicas con liberación masiva de fosfolípidos (transfusión incompatible) y otras.<sup>1, 2</sup>

El factor tisular (FT) es casi siempre el mecanismo iniciador que activa la coagulación, es decir, provoca la activación de la vía extrínseca resultando una mayor producción de trombina y que frecuentemente se observa en los casos de sepsis y sangrado o en sus formas más graves que son el choque séptico y el choque hipovolémico. El factor tisular expresado en la superficie celular se une al factor VIIa y el complejo resultante puede activar rápidamente al factor IX y X, conduciendo rápidamente a la formación de trombina. El FT es expresado por monocitos, células del endotelio vascular y células malignas de tumores sólidos y leucemias.<sup>1, 12, 13</sup>

La iniciación y propagación de las vías de la coagulación es acompañada por el consumo de los anticoagulantes naturales y por una deficiencia relativa de TFPI (Tissue factor pathway inhibitor) así como por la presencia de citoquinas de la inflamación con freno de la fibrinólisis. La hipofibrinólisis es especialmente evidente en CID asociada a sepsis por mayor liberación de PAI-1, lo cual explica la mayor frecuencia de falla orgánica múltiple (FOM) y la mayor mortalidad observada en estos casos.<sup>1, 7, 14</sup>



Por el contrario, en CID asociada a cáncer y leucemias, la fibrinólisis puede verse exacerbada (ejemplo, por la presencia de anexina II en M3), lo que explica el mayor descenso de factores, consumo y sangrado que se observa en estos pacientes. La inflamación, la coagulación activada y el endotelio vascular se modulan mutuamente a través de Toll-like receptor 4, PARs1, 2, 3, 4 y citoquinas como IL-1, IL-6 y TNF $\alpha$ . Las citoquinas tienen un papel fundamental en la CID asociada a sepsis. IL-1 y TNF $\alpha$  causan la producción de grandes cantidades de FT por monocitos/macrófagos y por el endoteliovascular. Las citoquinas y lipopolisacáridos (LPS) causan la regulación negativa de trombosmodulina (TM) y sobre-expresión de PAI-1 en la superficie de las células endoteliales. A su vez, la inflamación produce el aumento del C4BP con menor disponibilidad de PS funcional.<sup>1, 6</sup>

Todo esto explica una menor formación de PC activada y el freno de la fibrinólisis fisiológica. Antitrombina (AT) se consume a medida que se forman complejos trombina antitrombina (TAT).<sup>1, 6, 16</sup>

La elastasa de los neutrófilos activados contribuye a la coagulopatía mediante la degradación inespecífica de AT y de otras proteasas de la cascada. Su presencia se traduce en un aumento de los complejos tripsina- $\alpha$ 1antitripsina. Recientemente se ha asignado un papel prominente a las NETs (trampas extracelulares de neutrófilos) compuestas por ADN nuclear desnaturizado proveniente de células dañadas, proteínas catiónicas (histonas), enzimas (elastasa, mieloperoxidasa, catepsina G) y FT. Las NETs tienen la capacidad de promover apoptosis de células endoteliales, agregar plaquetas, activar trombina y formar fibrina.<sup>1, 17</sup>

Un modelo in vivo de sepsis en ratones ha mostrado que el eje NETsplaquetastrombina promueve la coagulación intravascular y la hipoperfusión de la microvasculatura. Heparina, trombosmodulina y PCa neutralizan histonas e impiden su interacción con las plaquetas, lo que podría explicar parte del beneficio observado en sepsis con CID.<sup>1, 10</sup>

El papel de las plaquetas en la coagulopatía intravascular diseminada tiene una función importante, ya que siempre hay un consumo debido a dos factores: disminución de la síntesis asociada a infección e incremento del depósito junto a la fibrina; por otro lado, los inhibidores naturales de la coagulación (antitrombina III, proteínas C, S, trombosmodulina y el inhibidor de la vía del factor tisular) son incapaces de regular la actividad de la trombina en la CID.<sup>12, 14, 18</sup>

En primer lugar los niveles de antitrombina III son continuamente consumidos por la formación continua de proteasas activadas que son susceptibles a la formación del complejo antitrombina III, segundo la antitrombina III es degradada por elastasas liberadas por los neutrófilos activados, y por último la pérdida del sustrato proteico que forma la antitrombina III que es extravasada en los pacientes por incremento en la permeabilidad capilar debido a la respuesta inflamatoria sistémica durante las cirugías. Por tal motivo en los estudios actuales realizados se ha observado niveles de antitrombina III por debajo del 30%, sobre todo en sepsis severa.<sup>12, 14, 18, 19</sup>

Con respecto a los demás anticoagulantes naturales, es decir, proteínas C, S, trombosmodulina e inhibidor de la vía del factor tisular, están disminuidos por bloqueo



en sus síntesis debido al FNT $\alpha$ , C4b, principalmente. El resultado final de los mecanismos fisiopatológicos ya descritos conducen a una vía final, en presencia de trombina en la circulación sanguínea, activa los monómeros de fibrina en un ensamble complejo de fibrina (coágulo) produciendo microtrombosis vascular, interfiriendo con el flujo sanguíneo de territorios tisulares produciendo isquemia periférica; el otro elemento final importante es la plasmina, la cual participa en la degradación de la fibrina produciendo productos X, Y, D, y E, llamados productos de la degradación de la fibrina (PDF), éstos a su vez también inhiben la polimerización de la fibrina bloqueando la hemostasia y produciendo un fenómeno hemorragiparo en el campo quirúrgico y en sitios de punción. <sup>12, 13, 20</sup>

En la medida que la trombina libre en la circulación produce trombosis, la plasmina circulante en sangre produce sangrados, es inevitable tener un desequilibrio de factores de coagulación y plaquetas por consumo (trombosis) y por pérdidas (hemorragias). <sup>4, 6, 12</sup>

A modo de resumen se tiene que, no obstante a los mecanismos anticoagulantes y fibrinolíticos, en situaciones patológicas se forman coágulos sanguíneos dentro del sistema cardiovascular. Estos coágulos se forman por la pérdida de la lisura de la superficie endotelial de los vasos, como consecuencia de la aterosclerosis, traumatismos o infecciones. Estos factores inducen la adhesión de las plaquetas. También es posible la formación de coágulos si la sangre fluye de manera muy lenta (estasis), lo que permite la acumulación local de factores de la coagulación en concentraciones suficientemente elevadas, iniciando el proceso de coagulación. Sin embargo, la coagulación intravascular diseminada (CID) se clasifica como una coagulopatía de consumo, porque se gastan en el proceso de formación de múltiples coágulos dichos factores, por lo que el paciente presenta sangramientos profusos que lo pueden llevar a la muerte. <sup>21, 22</sup>

## **Conclusiones**

La coagulación intravascular diseminada es una coagulopatía de consumo dado que se caracteriza por un exceso del gasto de factores de la coagulación, por una activación y estimulación excesiva de trombina, plaquetas y otros factores, lo que trae como consecuencia ulterior la aparición de hemorragias que pueden poner en peligro la vida del paciente. Se basa principalmente en una activación difusa y simultánea de los sistemas endógenos tanto de la coagulación como de la fibrinólisis. Se concluye además recalcando la necesidad de conocer la fisiopatología de la misma con el objetivo de realizar un mejor abordaje terapéutico, recordando además, que por lo general esta enfermedad suele ser considerada una "enfermedad de alerta" de otra enfermedad presente mucho más peligrosa, la cual debe ser tratada para poder frenar esta coagulopatía.



## Referencias Bibliográficas

1. Fondevila CG. Coagulación intravascular diseminada. RevHematolog. 2018; 22 (extraordinario XIII Congreso del Grupo CAHT:37-43): 37 – 39 [citado 23 Nov 2019].
2. Páramo JA. Coagulación intravascular diseminada[Internet]. Navarra: Servicio de Hematología. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra; 2016 [citado 23 Nov 2019].
3. Nápoles Méndez D, Nápoles García D. Hemostasia normal y coagulación intravascular diseminada en obstetricia. MEDISAN [revista en internet]. 2015 [citado 23 de noviembre 2019]; 16(3): 401. Disponible en: <http://www.medisan.sld.cu/index.php/san>.
4. Díaz Concepción Alina, Almagro Vázquez Delfina. Estado actual del mecanismo de la coagulación sanguínea. Rev Cubana HematolInmunolHemoter [Internet]. 2015Ago[citado 23 Nov 2019].; 17(2): 77-89. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S086402892001000200001&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086402892001000200001&lng=es).
5. Mann KG, Nesheim M, Church W, Haley P, Krishnaswamy S. Surface dependent reactions of the vitamin K-dependent enzyme complexes. Blood2015;76:1-6. [citado 23 Nov 2019].
6. Schmaier AM, Rojkaer R, Chiriat-Madar. Activation of the plasma kallikrein/kinin system on cells. A revised hypothesis. ThrombHaemost2016;82:226-33.[citado 23 Nov 2019].
7. González Popoca M. Trombosis y embarazo. RevHemo Trombo [revista en internet]. 2017 [citado 23 de noviembre 2019]; 2(2-4): 121-7. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id>
8. Goldfarb RD, Glock D, Jhonson K, Creasey AA, Carr C, McCarthy RJ, et al. Randomized, blinded, placebo-controlled trial of tissue factor pathway inhibitor in porcine septic shock. Shock. 2018;10:258-64. [citado 23 Nov 2019].
9. McDonald B, Davis RP, Kim SJ y col. Platelets and neutrophil extracellular traps collaborate to promote intravascular coagulation during sepsis in mice. Blood. 2017;129:1357-1367. [citado 23 Nov 2019].
10. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. N Engl J Med. 2016;341:586-92. [citado 23 Nov 2019].
11. Trejo García KC, Cuevas Escamilla JE, Villalobos Silva JA, Montes de Oca Sandoval M. Coagulación intravascular diseminada (CID) durante el perioperatorio y postoperatorio[Internet]. RevMex de Anestesiolog. 2016; 36 (2): 105-113. [citado 23 Nov 2019].
12. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: a review of etiology, pathophysiology, diagnosis, and management guidelines for care. ClinApplThrombHemost. 2015;8:1-31. [citado 23 Nov 2019].
13. Ten Cate H. Thrombocytopenia: one of the markers of disseminated intravascular coagulation. PathophysiolHaemostThromb. 2013;33:413-6. [citado 23 Nov 2019].
14. Carr JM, McKinney M, McDonagh J. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation. Role of D-dimer. Am J ClinPathol, 91 2016, pp. 280-7. [citado 23 Nov 2019].



15. Sack GH, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasmas: clinical pathophysiologic and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)*, 56 2017, pp. 1-37. [citado 23 Nov 2019].
16. Jonge E, Van der Poll T, Kesecioglu J, Levi M. Anticoagulant factor concentrates in disseminated intravascular coagulation: rationale for use and clinical experience. *SemThrombHemost*, 27 2016, pp. 667-74. [citado 23 Nov 2019].
17. Squizzato A, Hunt B, Kinasewitz G y col. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. *ThrombHaemost*. 2016;115:896-904. [citado 25 Nov 2019].
18. Heeb MJ, Mosher D, Griffin JH. Activation and complexation of protein C and cleavage and decrease of protein S in plasma of patients with intravascular coagulation. *Blood*. 2015;73:254-61. [citado 25 Nov 2019].
19. Bakhshi S, Arya LS. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Pediatr*. 2014;40:721-30. [citado 25 Nov 2019].
20. Hermida J, Rocha E. Papel fisiopatológico del sistema de la proteína C en la CID y sus posibles aplicaciones terapéuticas. *RevHematologica*. 2015;85:272-5. [citado 25 Nov 2019].
21. Colectivo de autores. *Morfofisiología III*. 2da ed. La Habana: Ecimed; 2015. [citado 08 Dic 2019].
22. González Aguilar V, Puldón Seguí G. Hemostasia y coagulación de la sangre. En: Colectivo de autores. *Morfofisiología III*. 2da ed. La Habana: Ecimed; 2015. p. 58-67. [citado 08 Dic 2019].