

CARRERA DE MEDICINA

Nombre del Ensayo FISIOPATOLOGÍA HEMATOPOYÉTICA: COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA.

Autor

RITA MARÍA ZAMBRANO CASTRO

Curso & Paralelo

IV SEMESTRE "B"

Asignatura

FISIOPATOLOGÍA

Fecha

02-07-17

Manta- Manabí - Ecuador

2017 – 2018 (1)



Resumen

La coagulación intravascular diseminada (CID) es una realidad clínica habitual que se presenta como fenómeno secundario a numerosas enfermedades, entre las cuales se recalcan infecciones graves, neoplasias y catástrofes obstétricas. Se caracteriza por una activación difusa y simultánea de los sistemas endógenos de coagulación y fibrinólisis. El depósito de pequeños trombos en la circulación conduce a disfunción orgánica múltiple, y en ciertos casos a la muerte. (E. 2001, 15: 623-644.)

Las manifestaciones clínicas pueden contener fenómenos trombóticos y hemorrágicos. Se ha planteado 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 desfavorable, que aumenta significativamente la tasa de mortalidad. (J 2010, 23: 167-176)

Palabras claves: Coagulación intravascular diseminada, hemorragia, sepsis, trombosis.

Abstract

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a common clinical reality that occurs as a secondary phenomenon to many diseases, including severe infections, neoplasias and obstetric catastrophes. It is characterized by a diffuse and simultaneous activation of the endogenous systems of coagulation and fibrinolysis. The deposition of small thrombi in circulation eventually leads to multiple organ dysfunction, and in some cases to death. Clinical manifestations may contain thrombotic and hemorrhagic phenomena. An easy-to-apply score has been proposed to simplify the entity's diagnosis. Treatment includes specific control of the underlying cause that favors the development of ICD, support with blood products in patients with bleeding manifestations, and therapeutic anticoagulation in patients with major thrombosis. The development of ICD is an unfavorable prognostic factor, which significantly increases the mortality rate.

Key words: Disseminated intravascular coagulation, hemorrhage, sepsis, thrombosis.

Introducción

La coagulación intravascular diseminada es una enfermedad en la cual pequeños coágulos de sangre se diseminan en el flujo sanguíneo, cerrando los pequeños vasos de la sangre y consumiendo los factores de la coagulación obligatorios para controlar la hemorragia. Esta enfermedad inicia con una coagulación descomunal, habitualmente provocada por la presencia de una sustancia tóxica en la sangre. A medida que se utilizan (consumen) los factores de la coagulación, se produce el sangrado excesivo. (Castillo 2012, 23)

Se manifiesta inesperadamente y llega a ser muy grave. Si se origina después de una intervención quirúrgica o un parto, la superficie de los tejidos rasgados o cortados puede sangrar de forma incontrolable. La hemorragia puede suceder en el terreno en que se aplicó una inyección intravenosa o se hizo una punción, y pueden producirse hemorragias grandes en el cerebro, el aparato gastrointestinal, la piel, los músculos y en las cavidades del organismo. Al mismo tiempo, los coágulos de los pequeños vasos de la sangre pueden lesionar los riñones (a veces de forma permanente) y estos órganos acabarán siendo incapaces de producir orina. (Baratto 2012, 23)

La causa de la coagulación intravascular diseminada debe ser reconocida y mejorada; las causas más usuales son problemas obstétricos, una infección o un cáncer. Los inconvenientes de coagulación pueden remitir cuando se logra corregir su causa. Como la coagulación intravascular diseminada es un asunto irreparable, regularmente se trata como una emergencia hasta la corrección de la causa subyacente. (López 2012, 25)

El tratamiento de emergencia es complicado, porque la persona pasa velozmente de una hemorragia excesiva a una coagulación excesiva. Se pueden propagar plaquetas y componentes de la coagulación, a fin de sustituir los que han sido usados y paralizar la hemorragia, pero los beneficios de la transfusión de plaquetas duran muy corto tiempo. En ocasiones, se usa la heparina¹ para retrasar la coagulación. (Pavas 2012, 25)

¹ Según Bioiberica: es una molécula compuesta por una cadena muy larga de azúcares, que se caracteriza por estar muy sulfatada.

Desarrollo

1. Definición y etiología.

Es un trastorno delicado, en el que las proteínas que actúan en la coagulación de la sangre se tornan hiperactivas, causa microangiopatía trombótica² por depósito de fibrina en la microcirculación y fibrinólisis secundaria. Ha recibido los nombres de coagulopatía de consumo, síndrome trombohemorrágico o de desfibrinación, pero CID parece el término más aceptado mundialmente. (M., Disseminated intravascular coagulation. 2017, 141)

En ciertos casos de CID, se crean pequeños coágulos de sangre en los vasos sanguíneos. Algunos de estos coágulos pueden tapan los vasos y cortar el riego sanguíneo normal a órganos, como: hígado, cerebro o riñones. La falta de flujo sanguíneo consigue dañar y producir una lesión grave a los órganos. (J. 2017, 129)

En otros casos de CID, las proteínas de la coagulación en la sangre se consumen. Cuando esto ocurre, puede existir riesgo de sangrado serio, incluso a raíz de una lesión mínima o ausencia de lesión. También se puede presentar sangrado que inicia de forma espontánea. La enfermedad también puede inducir a que los eritrocitos sanos se dividan y se disgreguen cuando viajan a través de los pequeños vasos que están llenos de coágulos. (CH 2017, 54-59)

Los factores de riesgo para la CID incluyen:

- Reacción a transfusión de sangre.
- Cáncer, especialmente ciertos tipos de leucemia.
- Inflamación del páncreas (pancreatitis).
- Infección en la sangre, especialmente por bacterias u hongos.
- Enfermedad hepática.
- Complicaciones del embarazo (ej: la placenta que queda después del parto).
- Cirugía o anestesia recientes.
- Lesión tisular grave (como en quemaduras y traumatismo craneal).
- Hemangioma grande.³

² Según Elsevier: es un grupo de entidades que se caracterizan por presentar anemia hemolítica.

³ Según la Biblioteca Nacional de Medicina de los EEUU.: un vaso sanguíneo que no está formado apropiadamente.

2. Clasificación.

La clasificación más práctica de la CID tiene en cuenta la forma cómo se instaura y la evolución del cuadro clínico; es así como Bick R. propone dividir los casos de CID en: *agudos* (alto grado) o *subagudos* (bajo grado). 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. (B. R, Disseminated intravascular coagulation and related syndromes: a clinical review. Semin Thromb Hemost 2010, 14: 299-338)

3. Fisiopatología.

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

- 1) Activación de la cascada de la coagulación: la CID siempre se inicia después de la activación de la vía extrínseca de la coagulación (B. R, Disseminated intravascular coagulation and related syndromes: a clinical review. Semin Thromb Hemost 2010); el factor tisular provocado por las células lesionadas, los macrófagos o las células neoplásicas estimula la activación del factor VII, y esto lleva finalmente a la fabricación de trombina⁴. (S. S 2003, 4: 295-302)
- 2) Generación de trombina: se produce secundaria a la activación de la cascada de la coagulación; la trombina estimula agregación de plaquetas y convierte el fibrinógeno⁵ en fibrina⁶ (B. R, Disseminated intravascular coagulation and related syndromes: a clinical review. Semin Thromb Hemost 2010). Es por lo tanto, responsable inmediata de la aparición de trombos difusos en la circulación. (B. R, Disseminated intravascular coagulation: current concepts of etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. 2003, 17: 149-176.)
- 3) Estímulo de la fibrinólisis: cada vez que se activa la cascada de la coagulación, empiezan a operar simultáneamente los mecanismos

⁴ Según la Clínica Universidad de Navarra: es una enzima formada en el plasma, durante el proceso de coagulación, a partir de la protrombina, calcio y tromboplastina. Induce el paso del fibrinógeno a fibrina, resulta esencial para la formación del coágulo.

⁵ Según la Biblioteca Nacional de Medicina de los EE. UU.: es una proteína producida por el hígado, que ayuda a detener el sangrado al favorecer la formación de coágulos de sangre.

⁶ Según la Biblioteca Nacional de Medicina de los EE. UU.: es una proteína fibrosa que resulta de la descomposición del fibrinógeno cuando la sangre se extravasa, y contribuye a la formación del coágulo sanguíneo.

encaminados a hacer fibrinólisis. 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 (B. R, Disseminated intravascular coagulation and related syndromes: a clinical review. Semin Thromb Hemost 2010). Tras la interacción plasmina-fibrina, se liberan sustancias que habitualmente no están presentes en el torrente sanguíneo, las cuales se comportan como neoantígenos que secundariamente estimulan la respuesta inflamatoria del sujeto. El más trascendental de estos productos de degradación de la fibrina es el dímero D, que es fácil de medir y fiel reflejo de la activación fibrinolítica. (B. R, Disseminated intravascular coagulation: current concepts of etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. 2003)

- 4) Activación de respuesta inflamatoria: la inflamación que anteriormente se presenta asociada al proceso patológico subyacente, se ve beneficiada por la estimulación secundaria del sistema del complemento y de las quininas⁷ que se producen tras la aparición en la sangre de neoantígenos como el dímero D. Además de esto, hay una lesión difusa del endotelio que le hace perder sus propiedades antitrombóticas y facilita la aparición de trombosis. (P 1991, 266: 12067-12074.)

4. Cuadro clínico.

A más del cuadro clínico propio del trastorno de base que predispone a la CID, pueden encontrarse manifestaciones hemorrágicas o trombóticas, sin embargo, lo más usual es hallar cuadros mixtos, con componentes clínicos de ambas. (B. R, Disseminated intravascular coagulation: current concepts of etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. 2003).

La CID puede encerrar cualquiera de los siguientes síntomas:

- Sangrado, de diversos territorios en el cuerpo.
- Coágulos de sangre.
- Hematoma.
- Caída de la presión arterial.

⁷ Según CCM: es un grupo de proteínas que poseen cadenas de aminoácidos, los polipéptidos.

5. Diagnóstico.

Los médicos piden un análisis de sangre para controlar a las personas con riesgo de padecer coagulación intravascular diseminada (CID). Estos análisis pueden manifestar que la suma de plaquetas presentes en la muestra de sangre está rebajada bruscamente, y que la sangre tarda mucho en coagularse. El diagnóstico se corrobora, si los resultados de los exámenes prueban una baja de los componentes de la coagulación, la presencia inusual de pequeños coágulos y la presencia de una gran cantidad de productos de degradación formados a partir de la disolución de los coágulos. La CID es una emergencia médica y debe ser diagnosticada y tratada sin aplazar. Una mezcla de pruebas de laboratorio pueden ayudar al diagnóstico. La CID presenta:

- Disminución rápida y progresiva del recuento plaquetario ($<100,000/\text{mm}^3$).
- Prolongación de los tiempos de coagulación (PT, PTT)
- Productos de degradación de la fibrina positivo (Dímero-D $>500 \mu\text{g/L}$).
- Proteína C disminuida.

Se cree que el desarrollo de hipofibrinogenemia⁸ es un marcador precoz de CID, pero se debe recordar que el fibrinógeno es un reactante de fase aguda; por lo tanto, con frecuencia está normal, o inclusive, elevado en pacientes con CID (B. R, Disseminated intravascular coagulation and related syndromes: a clinical review. Semin Thromb Hemost 2010). Para tratar de ajustar el valor del fibrinógeno con la respuesta de fase aguda del paciente, algunos autores han planteado 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. Pese a la utilidad de este ajuste, el diagnóstico de la entidad siempre debe hacerse de acuerdo con el puntaje previamente mencionado. (Z. S 2005, 128: 2864-2875)

6. Tratamiento.

La principal medida terapéutica que se debe emplear en pacientes con CID es el control de la enfermedad de base. Es así como el paciente con sepsis debe recibir

⁸ Según la Biblioteca Nacional de Medicina de los EE. UU.: es un trastorno hemorrágico hereditario muy poco frecuente, por el cual, la sangre no coagula normalmente.

tempranamente antibióticos y se debe controlar en forma oportuna el foco infeccioso. Si no se controla el proceso patológico que lleva a la CID, cualquier medida de las que se indicarán a continuación, no tendrá beneficio significativo. Pese a la frecuencia de esta coagulopatía, la mayoría de las intervenciones terapéuticas no se han sometido a rigurosa evaluación en ensayos clínicos y simbolizan el consenso de expertos en el tema. (K 2006, 32: 87-92)

6.1. Hemoderivados:

Los pacientes con CID continuamente requieren tratamiento de soporte con derivados sanguíneos. Se debe tratar al paciente según sus manifestaciones clínicas. Se omiten 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. (M., Disseminated intravascular coagulation: What's new?. Crit Care Clin 2005, 21: 449-467)

6.2. Anticoagulación:

El equilibrio fino que existe entre trombosis y hemorragia, frena la formulación de recomendaciones generales. Los sujetos con trombosis de vasos mayores, se favorecen del tratamiento anticoagulante a dosis plenas, idealmente con heparina no fraccionada, que admite la opción de revertir fácilmente la actividad anticoagulante en caso necesario (M., Disseminated intravascular coagulation: What's new?. Crit Care Clin 2005). Los pacientes sin manifestaciones claras de sangrado deben tomar dosis profilácticas de anticoagulantes, por su riesgo elevado de desarrollar enfermedad tromboembólica venosa⁹. (P. R 2005, 20: 341-347)

6.3. Ácido 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 posteriormente degrada los complejos de fibrina. Su uso se reserva para el tratamiento de los casos subagudos de la enfermedad, en los que no sea permitido corregir el factor etiológico de base, como son los grandes aneurismas o malformaciones arteriovenosas inoperables (B. R., Disseminated intravascular

⁹ Según CúdatePlus: es un conjunto de alteraciones que abarcan la trombosis venosa profunda (TVP), la embolia de pulmón y el síndrome posttrombótico.

coagulation: current concepts of etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. 2003). En los casos agudos, la administración de 1 gramo cada 8 horas por vía intravenosa, tiene especial beneficio para el control de la hiperfibrinólisis que pueda encontrarse en sujetos con leucemia promielocítica aguda que aún no hayan recibido ácido transretinoico. (C 2009, 145: 24-33)

6.4. Proteína C activada:

El estudio PROWESS evaluó su beneficio en el contexto de pacientes sépticos, pero no estudió específicamente a individuos con CID; sin embargo, logró demostrar una baja de la tasa de mortalidad en los pacientes delicadamente enfermos, que recibían la medicación. Observaciones posteriores de subgrupos de este estudio, han sugerido la utilidad en pacientes con CID. 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. (C 2009, 145: 24-33)

6.5. Factor VIIa recombinante:

Últimamente se lo ha propuesto como una herramienta para el tratamiento de los casos de sangrado refractario; en el contexto de la CID hay insuficiente demostración que apoye su uso, y proviene en su gran mayoría, de series de casos de pacientes con catástrofes obstétricas o trauma mayor. Primariamente se presentaron algunas incertidumbres 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 µg/kg) en el subgrupo de pacientes con sangrado que amenace la vida. (L 2007, 14: 504-509)

6.6. Otras terapias:

En el grupo de pacientes sépticos se han estudiado otras moléculas, entre las cuales se recalcan la antitrombina¹⁰ y la trombomodulina¹¹ recombinantes. Las guías de CID, recientemente publicadas por la Sociedad Japonesa de Trombosis y Hemostasia, facilitan algunos lineamientos para su manejo. (R. S 1972, 3: 327-343)

¹⁰ Según Vademecum: es una a-glicoproteína de un peso molecular de 58 kD, normalmente presente en el plasma humano en una concentración de unos 12.5 mg/dl.

¹¹ Según la Clínica Universidad de Navarra: es una proteína endotelial que incrementa intensamente la actividad anticoagulante de la proteína C.

Conclusión

- ✓ La coagulación intravascular diseminada (CID) es un proceso anómalo ocasionado como resultado de la activación y estimulación excesiva del sistema de la coagulación y que causa microangiopatía trombótica por depósito de fibrina en la microcirculación y fibrinólisis secundaria. Ha recibido las denominaciones de coagulopatía de consumo, síndrome de desfibrinación y síndrome trombohemorrágico, pero parece ser que CID es el término más aceptado universalmente.
- ✓ La CID se produce como consecuencia de una activación excesiva del mecanismo hemostático y de la imposibilidad 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 eritrocitos están atrapados entre las mallas de fibrina y sufren una falla mecánica (esquistocitos), lo que beneficia el desarrollo de anemia hemolítica microangiopática. (M 1999, 586)
- ✓ Son varias las condiciones 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.
- ✓ La CID puede clasificarse en aguda o crónica, dependiendo de la rapidez de instauración y propagación. (Ladino 2012, 25)
- ✓ Sus manifestaciones clínicas son la hemorragia y la trombosis, solas o en combinación, generalmente acompañadas de disfunción orgánica progresiva
- ✓ No hay ninguna prueba analítica única que sea lo bastante sensible o concreta de CID. En cualquier caso, las modificaciones analíticas servirán para reafirmar la sospecha clínica.

Bibliografía

- Baratto, Angela. «Fisiopatología enfermedades hematopoyéticas.» *Enfermedades del sistema hematopoyético y hemostático*. Abril de 2012.
<https://es.scribd.com/doc/94006035/FISIOPATOLOGIA-ENFERMEDADES-HEMATOPOYETICAS>.
- C, Toh. «Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology.» *Coagulación intravascular diseminada*. 2009. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000152&pid=S0121-0793201000040000400055&lng=en (último acceso: 14 de Diciembre de 2009).
- Castillo, María. «Fisiopatología enfermedades hematopoyéticas.» *Enfermedades del sistema hematopoyético y hemostático*. Abril de 2012.
<https://es.scribd.com/doc/94006035/FISIOPATOLOGIA-ENFERMEDADES-HEMATOPOYETICAS>.
- CH, Toh. «Coagulación intravascular diseminada (CID).» 5 de Junio de 2017.
<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000573.htm> (último acceso: 2012).
- E., Letsky. «Disseminated intravascular coagulation. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.» *Coagulación intravascular diseminada*. 2001.
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932010000400004.
- J, Thachil. «Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and its acute haematological management. Blood Rev, 2009.» *latreia vol.23 no.4 Medellín*. Octubre / Diciembre de 2010. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932010000400004.
- J., Thachil. «Current concepts in the management of disseminated intravascular coagulation.» *Coagulación intravascular diseminada (CID)*. 5 de Junio de 2017.
<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000573.htm> (último acceso: 2012).
- K, Maeda. «Applicability of disseminated intravascular coagulation parameters in the assessment of the severity of acute pancreatitis.» *Coagulación intravascular diseminada*. 2006.
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000110&pid=S0121-0793201000040000400013&lng=en (último acceso: 2009).
- L, Goodnough. «Recombinant factor VIIa: safety and efficacy. Curr Opin Hematol.» *Coagulación intravascular diseminada*. 2007.
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000161&pid=S0121-0793201000040000400064&lng=en (último acceso: 14 de Diciembre de 2009).
- Ladino, Yajaira. «Fisiopatología enfermedades hematopoyéticas.» *Enfermedades del sistema hematopoyético y hemostático*. Abril de 2012.
<https://es.scribd.com/doc/94006035/FISIOPATOLOGIA-ENFERMEDADES-HEMATOPOYETICAS>.
- López, Yenny. «Fisiopatología enfermedades hematopoyéticas.» *Enfermedades del sistema hematopoyético y hemostático*. Abril de 2012.
<https://es.scribd.com/doc/94006035/FISIOPATOLOGIA-ENFERMEDADES-HEMATOPOYETICAS>.

- M, Levi. «Disseminated intravascular coagulation.» *Coagulación intravascular diseminada*. 1999. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199908193410807> (último acceso: 14 de Diciembre de 2009).
- M, Levi. «Disseminated intravascular coagulation.» *Hoffman R, Benz EJ Jr, Silberstein LE, et al, eds. Hematology: Basic Principles and Practice. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders*. 5 de Junio de 2017. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000573.htm> (último acceso: 2013).
- M, Levi. «Disseminated intravascular coagulation: What's new?. Crit Care Clin.» *Coagulación intravascular diseminada*. 2005. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000153&pid=S0121-0793201000040000400056&lng=en (último acceso: 14 de Diciembre de 2009).
- Montenegro, Eglis. «Fisiopatología enfermedades hematopoyéticas.» *Eglis Montenegro*. Abril de 2012. <https://es.scribd.com/doc/94006035/FISIOPATOLOGIA-ENFERMEDADES-HEMATOPOYETICAS>.
- P, Tijburg. «Activation of the coagulation mechanism on tumor necrosis factor-stimulated cultured endothelial cells and their extracellular matrix. The role of flow and factor .» *Coagulación intravascular diseminada*. 1991. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000132&pid=S0121-0793201000040000400035&lng=en.
- Pavas, Martha. «Fisiopatología enfermedades hematopoyéticas.» *Enfermedades del sistema hematopoyético y hemostático*. Abril de 2012. <https://es.scribd.com/doc/94006035/FISIOPATOLOGIA-ENFERMEDADES-HEMATOPOYETICAS>.
- R, Bick. «Disseminated intravascular coagulation and related syndromes: a clinical review. Semin Thromb Hemost.» *Coagulación intravascular diseminada*. Octubre/Diciembre de 2010. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932010000400004 (último acceso: 1988).
- R, Bick. «Disseminated intravascular coagulation: current concepts of etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment.» *Coagulación intravascular diseminada*. 2003. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000106&pid=S0121-0793201000040000400009&lng=en.
- R, Patel. «Burden of illness in venous thromboembolism in critical care: a multicenter observational study.» *Coagulación intravascular diseminada*. 2005. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000154&pid=S0121-0793201000040000400057&lng=en (último acceso: 14 de Diciembre de 2009).
- S, Robboy. «Pathology of disseminated intravascular coagulation (DIC). Analysis of 26 cases.» *Coagulación intravascular diseminada*. 1972. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000133&pid=S0121-0793201000040000400036&lng=en (último acceso: 14 de Diciembre de 2009).
- S, Slofstra. «Disseminated intravascular coagulation.» 2003. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000127&pid=S0121-0793201000040000400030&lng=en.

S, Zeerleder. «Disseminated intravascular coagulation in sepsis.» *Coagulación intravascular diseminada*. 14 de Diciembre de 2005.
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000107&pid=S0121-0793201000040000400010&lng=en (último acceso: 2009).

Linkografía.

- <https://www.bioiberica.com/salud-humana/heparina/heparin-science/la-heparina-y-bioiberica/que-es-la-heparina/>
- <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-guia-diagnostica-terapeutica-las-microangiopatias-S0025775314007362>
- <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001459.htm>
- http://www.cun.es/es_EC/diccionario-medico/terminos/trombina
- <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003650.htm>
- <http://salud.ccm.net/faq/12905-fibrina-definicion>
- <http://salud.ccm.net/faq/20857-quinina-definicion>
- <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001313.htm>
- <http://www.cuidateplus.com/enfermedades/enfermedades-vasculares-y-del-corazon/enfermedad-tromboembolica-venosa.html>
- <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a077.htm>
- http://www.cun.es/es_EC/diccionario-medico/terminos/trombomodulina
- <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-coagulacion-intravascular-diseminada-13095816>