

Alteraciones del sistema de la coagulación y la fibrinólisis en el shock séptico asociado a púrpura

A. Sánchez Miralles^a, R. Reig Sáenz^a, P. Marco Vera^b, F. Muñoz Pérez^a, B. Álvarez Sánchez^a e I. Sebastián Muñoz^a

^aUnidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Servicio de Medicina Intensiva.

^bServicio de Hematología. Hospital General Universitario de Alicante.

(An Esp Pediatr 2002; 56: 99-103)

Objetivos

Describir las alteraciones en el sistema de la coagulación y la fibrinólisis en el shock séptico asociado a púrpura y analizar la relación entre concentración plasmática de inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y la presencia de fracaso multiorgánico (FMO).

Métodos

Estudio observacional en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) de un hospital universitario de tercer nivel. Se analizó en 15 niños ingresados de forma consecutiva con shock séptico y púrpura la presencia de FMO en el momento del ingreso. Se obtuvieron muestras sanguíneas para estudiar los parámetros del sistema de coagulación y la fibrinólisis.

Resultados

En el momento del ingreso 7 pacientes (46,7%) presentaban FMO; 6 pacientes (40%), síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA); 7 pacientes (46,7%), coagulopatía de consumo, y 1 paciente (6,7%), fracaso renal agudo. La mortalidad observada fue de 40%. Los parámetros del sistema de la coagulación analizados estaban en general alterados, aunque sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y antitrombina III que fueron menores en el grupo con FMO que en los pacientes sin disfunción de órganos. Los parámetros de la fibrinólisis estaban aumentados en todos los pacientes pero sólo se observaron concentraciones plasmáticas de PAI-1 significativamente elevadas en el grupo con FMO y en aquellos con SDRA.

Conclusiones

Los resultados sugieren que las alteraciones del sistema fibrinolítico pueden tener un papel importante en el desarrollo de FMO en niños con shock séptico y púrpura.

Palabras clave:

Shock séptico. Fracaso multiorgánico. Síndrome de distrés respiratorio agudo. Coagulación intravascular diseminada. Púrpura. Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1. Niños.

ABNORMALITIES IN COAGULATION AND FIBRINOLYSIS IN SEPTIC SHOCK WITH PURPURA

Objective

To describe abnormalities in coagulation and fibrinolysis in septic shock with purpura and to assess the relationship between plasma plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) concentrations and multiple organ system failure (MOSF).

Methods

Observational study in the pediatric intensive care unit of a tertiary care hospital. The presence of early MOSF was assessed at admission in 15 children with septic shock and purpura consecutively admitted to the pediatric intensive care unit. Blood samples were taken to determine coagulation and fibrinolysis parameters.

Results

At admission, MOSF was diagnosed in 7 patients (46.7%), acute respiratory distress syndrome (ARDS) in 6 (40%), consumption coagulopathy in 7 (46.7%) and acute renal failure in 1 (6.7%). The overall mortality rate was 40%. Coagulation parameters were generally affected but statistically significant differences were found only in concentrations of fibrinogen and antithrombin III, which were lower in patients with MOSF than in those without organ dysfunction. Fibrinolysis parameters were increased in all

Correspondencia: Dr. R. Reig Sáenz.
Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital General Universitario de Alicante.
Maestro Alonso, 109. 03010 Alicante.
Correo electrónico: reig_rob@gva.es

Recibido en mayo de 2001.

Aceptado para su publicación en octubre de 2001.

patients but plasma PAI-1 concentrations were significantly elevated only in patients with MOSF and in those with ARDS.

Conclusions

These data indicate that impaired fibrinolysis could play a major role in the development of MOSF in children with septic shock and purpura.

Key words:

Septic shock. Multiple organ system failure. Acute respiratory distress syndrome. Intravascular coagulation. Purpura. Plasminogen activator inhibitor type 1. Children.

INTRODUCCIÓN

La sepsis se define como una respuesta inflamatoria sistémica a la infección¹. La sepsis asociada a púrpura es un síndrome que se presenta con frecuencia en la población infantil y que está causado predominantemente por *Neisseria meningitidis*, aunque ocasionalmente están implicados *Haemophilus influenzae* tipo b o *Streptococcus pneumoniae*^{2,3}. Las manifestaciones clínicas de este síndrome varían desde una bacteriemia autolimitada y benigna hasta una forma fulminante con shock séptico y desarrollo de un síndrome de fracaso multiorgánico (FMO) que presenta una elevada mortalidad.

En el shock séptico, las células endoteliales constituyen el objetivo principal para la acción de la endotoxina. La cascada de mediadores liberados tiene como resultado un desequilibrio de la hemostasia con una activación precoz del sistema de la coagulación y una activación e inhibición secuencial del sistema fibrinolítico^{1,4}. La secreción de activador tisular del plasminógeno (t-PA) y de inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) modulan la función del sistema fibrinolítico que regula la disolución de los trombos que se forman en la microcirculación durante el shock séptico. La coagulación intravascular diseminada provoca el depósito generalizado de fibrina en la microcirculación y está estrechamente relacionada con el desarrollo de FMO que se asocia con un peor pronóstico^{4,5}. Estudios clínicos realizados en pacientes sépticos sugieren que una inhibición marcada del sistema fibrinolítico con concentraciones plasmáticas elevadas de PAI-1 se asocia con un mal pronóstico^{6,7}.

El objetivo de este estudio fue describir las alteraciones en el sistema de la coagulación y el sistema fibrinolítico en niños menores de 14 años de edad con shock séptico y púrpura, y analizar la relación entre la presencia de FMO precoz y la existencia de concentraciones plasmáticas elevadas de PAI-1 en el momento del ingreso.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

La población de estudio comprendió 17 pacientes de edad inferior a 14 años con shock séptico y púrpura ingresados de forma consecutiva en la Unidad de Cuida-

dos Intensivos Pediátricos (UCIP) de un hospital universitario de tercer nivel entre 1994 y 1997. Los pacientes se incluyeron en el estudio si exhibían en el momento del ingreso petequias o púrpura de duración inferior a 12 h asociadas a shock séptico. Se excluyeron del estudio los pacientes con enfermedades crónicas graves de cualquier etiología y aquellos con tratamiento inmunosupresor o con corticoides.

Se consideró la presencia de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) cuando presentaban al menos dos de los siguientes criterios¹: temperatura central > 38 o < 36 °C, taquicardia (frecuencia cardíaca > 2 desviaciones estándar [DE] del valor normal para su edad), taquipnea (frecuencia respiratoria > 2 DE del valor normal para su edad) y recuento leucocitario en sangre > 12.000 o < 4.000 células/ μ l.

En el contexto clínico de la infección se consideró la sepsis como la presencia de SRIS asociado a fiebre y lesiones purpúricas de instauración aguda. El shock séptico se definió como la sepsis asociada a hipotensión arterial a pesar de un tratamiento adecuado con fluidos y con la presencia simultánea de alteraciones de la perfusión que podían incluir pero no se limitaban a acidosis láctica, oliguria o disminución aguda del nivel de conciencia. Pertenecían a este grupo los pacientes que estaban recibiendo tratamiento con fármacos vasopresores o inotrópicos, aunque no mostraran hipotensión arterial en el momento de su inclusión¹.

Se consideró que los pacientes tenían fracaso FMO precoz si presentaban en el momento del ingreso en UCIP criterios de fracaso de dos o más órganos diferentes al cardiovascular. El fracaso de los diferentes órganos analizados se definió mediante una modificación de los criterios de Wilkinson et al⁶: a) fracaso respiratorio: cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$; b) fracaso renal: concentración sérica de creatinina > 2 mg/dl o de urea > 100 mg/dl, y c) fracaso hematológico: recuento leucocitario < 3.000 células/ μ l, hemoglobina < 5 g/dl, o presencia de una coagulación intravascular diseminada (tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina activada [TPTA] > 150% del valor normal y recuento plaquetario < 100.000 plaquetas/ μ l junto con una prueba de sulfato de protamina positiva)⁸. Se definió la presencia de un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) cuando existía un cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ (con independencia del nivel de presión positiva telespiratoria [PEEP]) y presencia de infiltrados pulmonares bilaterales en la radiología de tórax sin evidencia clínica de hipertensión auricular izquierda o presión de enclavamiento de la arteria pulmonar ≤ 18 mmHg⁹.

La situación de gravedad se valoró mediante el sistema PRISM considerando el peor valor de cada variable registrada durante las primeras 24 h tras el ingreso en la UCIP. Los pacientes recibieron tratamiento con cefotaxima (250 mg/kg/día por vía intravenosa [i.v.]), soporte inotrópico y vasopresor, ventilación mecánica y transfusiones

de concentrados de plaquetas, hematíes y plasma fresco según los protocolos terapéuticos de la UCIP. Aquellos pacientes con síntomas y signos de irritación meníngea fueron tratados con dexametasona (0,6 mg/ kg/día i.v. durante 48 h).

Metodología de laboratorio

Las muestras sanguíneas fueron extraídas en el momento del ingreso en la UCIP, con el consentimiento informado previo de los padres y antes de iniciar cualquier tratamiento con corticoides o transfusión de hemoderivados. Las muestras se recogieron en tubos con citrato sódico en proporción 9 + 1 (Becton-Dickinson, USA) y fueron centrifugadas inmediatamente a 3.500 rev./min para obtener un plasma pobre en plaquetas. El tiempo de protrombina (índice de Quick) y el TPTA se determinaron mediante las técnicas habituales (Diagnostica Stago, Asnières-sur-Seine, Francia). La concentración plasmática de antitrombina III (ATIII) se realizó mediante el método por sustrato cromogénico (Diagnostica Stago); las concentraciones plasmáticas de proteína C y de proteína S mediante el test coagulométrico (Diagnostica Stago); la concentración plasmática de fibrinógeno mediante el método de Clauss; y las concentraciones plasmáticas de D-dímero, t-PA y PAI-1 mediante el test ELISA (Diagnostica Stago). El recuento plaquetario se realizó en sangre con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) (Coulter Counter) y la prueba de sulfato de protamina se consideró positiva cuando se visualizaron bandas de fibrina. Las muestras plasmáticas se procesaron en las primeras 8 h tras su obtención, excepto las determinaciones de PAI-1 que se determinaron con un retraso máximo de 7 días.

Análisis estadístico

A efectos de cálculo de la mortalidad se incluyeron todas las muertes ocurridas durante la estancia de los pacientes en la UCIP. Se calcularon las diferencias intergrupos entre los pacientes con FMO en el momento del ingreso en la UCIP y aquellos sin FMO, entre los pacientes con SDRA en el momento del ingreso en la UCIP y aquellos sin SDRA, y entre los supervivientes y los fallecidos. Las variables cualitativas se expresaron en porcentajes y las variables cuantitativas como mediana y percentiles P₂₅-P₇₅. La comparación entre los grupos de variables cuantitativas se realizó mediante la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. La asociación entre FMO precoz y la mortalidad se analizó mediante la prueba de la χ^2 . La significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante el período de estudio ingresaron en la UCIP 17 pacientes con shock séptico y púrpura. Se excluyeron 2 pacientes: uno de ellos por haber recibido tratamiento con corticoides previamente al ingreso en la UCIP y en

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes con shock séptico y púrpura

Características	Número de pacientes
Número de pacientes	15
Edad, meses*	29 (2-150)
Sexo (niños/niñas)	6/9
Score PRISM*	21,5 (12-45)
Intervalo entre aparición de las lesiones cutáneas y el ingreso en UCIP (horas)*	5,3 (3,2-7,9)
Microbiología	
<i>Neisseria meningitidis</i>	9 (60%)
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B	1 (6,7%)
Fracaso multiorgánico	7 (46,7%)
Coagulopatía de consumo	7 (46,7%)
Síndrome de distrés respiratorio agudo	6 (40%)
Fracaso renal	1 (6,7%)

*Datos expresados en mediana y percentiles P₂₅-P₇₅.

otro caso no se obtuvieron los datos hematológicos completos.

Se incluyeron en el estudio 15 pacientes (6 niños y 9 niñas). La mediana de edad fue 2,4 años (0,2-12,5, P₂₅-P₇₅). Las características clínicas se muestran en la tabla 1. La mediana del score PRISM en el momento del ingreso fue 21,5. En los cultivos de sangre o líquido cefalorraquídeo se aisló *N. meningitidis* en 9 pacientes (serotipo B, n = 7; serotipo C, n = 2) y *H. influenzae* tipo B en 1. En el resto de pacientes (5 casos) con cultivos estériles, el diagnóstico de sepsis se realizó basándose en los hallazgos clínicos típicos. En el momento del ingreso en la UCIP, todos los pacientes tenían una concentración plasmática de D-dímero > 3 ng/ml (rango normal < 0,5 ng/ml) y una prueba de sulfato de protamina positiva, aunque sólo siete cumplían los criterios de coagulopatía de consumo. En el momento del ingreso se diagnosticó FMO en 7 pacientes y SDRA en 6, presentando criterios de fracaso renal agudo sólo 1 paciente. La mortalidad observada en la UCIP fue del 40%, siendo significativamente mayor en los pacientes con FMO precoz (71,4%, 5 casos) que en aquellos sin FMO en el momento del ingreso (12,5%, 1 caso) ($p < 0,05$).

Los parámetros analizados del sistema de la coagulación y de la fibrinólisis se muestran en la tabla 2. Los parámetros del sistema de la coagulación estaban en general alterados, aunque sólo se observaron concentraciones plasmáticas significativamente menores de fibrinógeno y de ATIII en los pacientes con FMO al compararlos con aquellos sin FMO. Los parámetros del sistema fibrinolítico estaban aumentados en todos los pacientes, pero sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la concentración plasmática de PAI-1 en la comparación intergrupos tanto de FMO como de SDRA (tabla 2). Los parámetros del sistema de coagulación y la fibrinólisis fueron similares en los supervivientes y en los fallecidos.

TABLA 2. Parámetros del sistema de la coagulación y la fibrinólisis analizados en los pacientes con shock séptico y púrpura

	Total (n = 15)	Rango normal	FMO		SDRA		Fallecidos (n = 6)	Supervivientes (n = 9)
			Sí (n = 7)	No (n = 8)	Sí (n = 6)	No (n = 9)		
Coagulación								
Plaquetas (× 10 ⁹ /l)	60 (38,5-81,2)	150-500	54 (33,5-77,5)	60,5 (36,5-85,2)	53 (41-81)	67 (31-82)	53 (31-68)	81 (41-82)
TPTA (s)	61 (48,5-96)	< 40	84 (68,7-112)	51 (40,2-71,2)	80 (65-88)	51 (41-120)	65 (51-88)	55 (41-120)
Índice de Quick (%)	38,5 (31-49)	> 70	30 (25-35)	43,5 (38,7-62,7)	32 (24-36)	42 (32-61)	32 (24-45)	41 (32-61)
Fibrinógeno (mg/dl)	158 (112-205)	200-400	115,5 (108-134)*	194 (159,5-234)*	122 (107-140)	173 (119-231)	140 (112-246)	176 (110-196)
ATIII (%)	46 (40-52)	80-120	38 (23,5-45,7)*	48,5 (45-59,2)*	42 (20-47)	47 (45-58)	45 (20-47)	47 (42-58)
Proteína C (%)	27,5 (12,2-43)	45-120	19 (10,7-29,5)	35,5 (17,2-51,7)	25 (10-31)	30 (13-51)	27 (10-41)	32 (13-51)
Proteína S (%)	34 (16,7-46,5)	60-120	29 (14,2-46)	34 (25,2-56,5)	18 (13-40)	36 (32-48)	32 (13-48)	36 (18-46)
Fibrinólisis								
t-PA (ng/ml)	3,9 (3-6,2)	0,5-2,5	6,2 (3,8-11,7)	3,2 (2,3-4,6)	6,3 (3,1-13,6)	3,4 (2,7-5)	4,5 (3,2-13,6)	3,1 (2,7-6-2)
PAI-1 (ng/ml)	187 (168,5-247)	10-50	255 (236-280,7)**	173 (137,2-185)**	271 (235-284)*	176 (164-191)*	235 (164-271)	183 (170-239)

*p < 0,05; **p < 0,01.

FMO: fracaso multiorgánico; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; TPTA: tiempo parcial de tromboplastina activada; ATIII: concentración plasmática de antitrombina III; t-PA: concentración plasmática de activador tisular del plasminógeno; PAI-1: concentración plasmática de inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1.

Datos expresados en mediana y percentiles P₂₅-P₇₅.

DISCUSIÓN

El shock séptico con púrpura se asocia con una marcada inestabilidad fisiológica como se observa en nuestro estudio por la elevada incidencia de FMO precoz (46,7%) y por una mediana del *score* PRISM de 21,5. Durante la estancia en la UCIP la mortalidad observada fue de 40%, consecuente con la gravedad de la enfermedad y similar a la publicada por otros autores (20-50%)^{4,10,11}.

Los resultados de este estudio muestran un patrón característico de alteraciones de la hemostasia asociado a FMO que es compatible con una coagulopatía de consumo, que se expresa por un descenso de los niveles plasmáticos de fibrinógeno y de ATIII y que se asocia con un aumento de las concentraciones plasmáticas de PAI-1. La disminución más perceptible y estadísticamente significativa de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno en los pacientes con FMO sugiere una mayor producción de fibrina que puede conducir a la formación de trombos microvasculares y contribuir a la disfunción de órganos y la mortalidad.

En todos los casos los niveles plasmáticos de anticoagulantes naturales estaban alterados. En varios estudios se ha observado que los niveles plasmáticos de ATIII, proteína S y especialmente proteína C estaban disminuidos en el shock séptico meningocócico y se ha asociado con coagulación intravascular diseminada y peor pronóstico^{12,13}. En nuestro grupo de pacientes, los datos biológicos obtenidos consistían en un descenso moderado de los niveles plasmáticos de proteína C y proteína S, asociados a disminución importante de las concentraciones plasmáticas de ATIII, sobre todo en los pacientes con FMO. En la edad pediátrica, la inmadurez del sistema de

la proteína C se ha relacionado con un estado de hipercoagulabilidad que puede estar en el origen del desarrollo de la púrpura fulminante asociada al shock séptico¹⁴⁻¹⁶. En nuestro estudio, la concentración plasmática de proteína C fue menor en el grupo con FMO, en los pacientes que presentaron SDRA y también en los fallecidos, aunque las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas.

Se ha demostrado que en pacientes con coagulación intravascular diseminada de origen postraumático los niveles plasmáticos elevados de PAI-1 son un factor que predispone al desarrollo de SDRA^{17,18}. Asimismo se ha determinado que las células del endotelio microvascular estimuladas con factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y con lipopolisacárido de *Escherichia coli* muestran un comportamiento diferente, en particular en el nivel y cinética de actividad procoagulante, siendo los niveles de PAI-1 superiores en las células endoteliales del pulmón que en las del cerebro¹⁹. Se ha observado en adultos con sepsis de cualquier origen y en niños con sepsis meningocócica que los niveles plasmáticos elevados de PAI-1 en el momento del ingreso tienen valor predictivo para identificar un subgrupo de pacientes con peor pronóstico^{5,7,20,21}. Además, se ha demostrado experimentalmente que la estimulación con endotoxina de las células endoteliales humanas induce un incremento de la concentración del inhibidor del activador del plasminógeno en el medio de cultivo²², lo que sugiere que una inhibición de la fibrinólisis inducida por el PAI-1 puede desempeñar un papel significativo en la patogenia del FMO asociada a la sepsis. En el estudio de Mesters et al²³, el shock séptico observado en pacientes neutropénicos con enfermedades

hematológicas malignas se asoció con una disfunción del sistema fibrinolítico secundaria a la activación endotelial de origen inflamatorio, constituyendo los niveles plasmáticos de PAI-1 un marcador de mal pronóstico. Se ha observado también que la predisposición genética individual para producir elevadas concentraciones plasmáticas de PAI-1 se asociaba con una peor evolución en pacientes con sepsis meningocócica⁷.

En nuestro estudio, los niveles plasmáticos de PAI-1 fueron significativamente superiores en los pacientes con SDR y también en los que presentaban FMO precoz. Al analizar el valor pronóstico del PAI-1 se observó que los niveles plasmáticos fueron superiores en los fallecidos, aunque las diferencias no alcanzaron niveles de significación estadística, probablemente debido al reducido tamaño de la muestra. Los niveles plasmáticos de t-PA estaban moderadamente elevados en todos los casos, lo que resulta congruente con el perfil hemostático característico de la sepsis que consiste en una activación inicial del sistema fibrinolítico a través de la liberación de t-PA seguida de una inhibición más notable de la fibrinólisis por el aumento de los niveles de PAI-1⁴.

En el paciente pediátrico la disfunción del sistema fibrinolítico inducida por la liberación masiva de PAI-1 puede desempeñar un papel importante en la patogenia del FMO que aparece en la fase precoz del shock séptico asociado a púrpura. No obstante, se necesitan más estudios que complementen nuestros resultados.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración de la Dra. M. Pulido en la revisión del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874.
- Leclerc F, Beuscart R, Guillois B, Diependaele JK, Krim G, Devictor D et al. Prognostic factors of severe infectious purpura in children. *Intensive Care Med* 1985; 11: 140-143.
- Girardin E, Grau GE, Dayer JM, Roux-Lombard P, Lambert PH. Tumor necrosis factor and interleukin-1 in the serum of children with severe infectious purpura. *N Engl J Med* 1988; 319: 397-400.
- De Kleijn ED, Hazelze JA, Kornelisse RF, De Groot R. Pathophysiology of meningococcal sepsis in children. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 869-880.
- Kornelisse RF, Hazelzet JA, Savelkoul HFJ, Hop WCJ, Suur MH, Borsboom ANJ et al. The relationship between plasminogen activator inhibitor-1 and proinflammatory and counterinflammatory mediators in children with meningococcal septic shock. *J Infect Dis* 1996; 173: 1148-1156.
- Wilkinson JD, Pollack MM, Ruttimann UE, Glass NL, Yeh TS. Outcome of pediatric patients with multiple organ system failure. *Crit Care Med* 1986; 14: 271-274.
- Hermans PWM, Hibberd ML, Booy R, Daramola O, Hazelzet JA, De Groot R, and the Meningococcal Research Group. 4G/5G promoter polymorphism in the plasminogen-activator-inhibitor-1 gene and outcome of meningococcal disease. *Lancet* 1999; 354: 556-560.
- Algren JT, Lal S, Cutliff SA, Richman BJ. Predictors of outcome in acute meningococcal infection in children. *Crit Care Med* 1993; 21: 447-452.
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Intensive Care Med* 1994; 20: 225-232.
- Salzman MB, Rubin LG. Meningococemia. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 709-725.
- Kirsch E, Barton PH, Kitchen L, Giroir B. Pathophysiology, treatment and outcome of meningococemia: A review and recent experience. *Pediatr Infect Dis* 1996; 15: 967-979.
- Fourrier F, Lestavel P, Chopin C, Marey A, Goudeman J, Rime A et al. Meningococemia and purpura fulminans in adults: Acute deficiencies of protein C and S and early treatment with anti-thrombin III concentrates. *Intensive Care Med* 1990; 16: 121-124.
- Leclerc F, Hazelzet J, Jude B, Hofhuis W, Hue V, Martinot A et al. Protein C and S deficiency in severe infectious purpura of children: Collaborative study of 40 cases. *Intensive Care Med* 1992; 18: 202-205.
- Fijnvandraat K, Derkx B, Peters M, Bijlmer R, Sturk A, Prins MH et al. Coagulation activation and tissue necrosis in meningococcal septic shock: Severely reduced protein C levels predict a high mortality. *Thromb Haemost* 1995; 73: 15-20.
- Hazelzet JA, Risseeuw-Appel IM, Kornelisse RF, Hop WCJ, Dekker I, Joosten KFM et al. Age-related differences in outcome and severity of DIC in children with septic shock and purpura. *Thromb Haemost* 1996; 76: 932-938.
- Powars D, Larsen R, Johnson J, Hulbert T, Sun T, Patch MJ et al. Epidemic meningococemia and purpura fulminans with induced protein C deficiency. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 254-261.
- Gando S, Kameue T, Nanzaki S, Hayakawa T, Nakanishi Y. Increased neutrophil elastase, persistent intravascular coagulation, and decreased fibrinolytic activity in patients with post-traumatic acute respiratory distress syndrome. *J Trauma* 1997; 42: 1068-1072.
- Gando S, Nakanishi Y, Tede I. Cytokines and plasminogen activator inhibitor-1 in posttrauma disseminated intravascular coagulation: Relationship to multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 1995; 23: 1835-1842.
- Grau GE, De Moerloose P, Bulla O, Lou J, Lei Z, Reber G et al. Haemostatic properties of human pulmonary and cerebral microvascular endothelial cells. *Thromb Haemost* 1997; 77: 585-590.
- Pralong G, Calandra T, Glauser MP, Schellekens J, Verhoef J, Bachmann F et al. Plasminogen activator inhibitor 1: A new prognostic marker in septic shock. *Thromb Haemost* 1989; 61: 459-462.
- Brandtzaeg P, Joo GB, Brusletto B, Kierulf P. Plasminogen activator inhibitor 1 and 2, alpha-2-antiplasmin, plasminogen, and endotoxin levels in systemic meningococcal disease. *Thromb Res* 1990; 57: 271-278.
- Colucci M, Paramo JA, Collen D. Generation in plasma of fast-acting inhibitor of plasminogen activator in response to endotoxin stimulation. *J Clin Invest* 1985; 75: 818-824.
- Mesters RM, Flörke N, Ostermann H, Kienast J. Increase of plasminogen activator inhibitor levels predicts outcome of leukocytopenic patients with sepsis. *Thromb Haemost* 1996; 75: 902-907.