

# Gangrena simétrica periférica vinculada a coagulación intravascular diseminada, shock séptico e infusión de noradrenalina

PABLO BLANCO,\* JOSÉ LUIS DO PICO\*\*

\*Médico Intensivista, Médico de Staff

\*\*Médico Intensivista y Nefrólogo, Jefe de Servicio, FCCM

Unidad de Cuidados Críticos, Hospital Dr. Emilio Ferreyra, Calle 59 N° 4801 (7630) Necochea, Provincia de Buenos Aires, Argentina

## Correspondencia:

José Luis do Pico

Correo electrónico: [dopiconec@gmail.com](mailto:dopiconec@gmail.com)

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## Palabras clave

- shock
- sepsis grave
- gangrena simétrica periférica
- noradrenalina
- coagulación intravascular diseminada

## Key words

- shock
- severe sepsis
- symmetrical peripheral gangrene
- noradrenaline
- disseminated intravascular coagulation

## Resumen

**Introducción:** Los intensivistas se enfrentan habitualmente con cuadros clínicos que pueden producir el síndrome de gangrena simétrica periférica. Al reconocer esta posibilidad, pueden prevenirlo, atenuarlo o revertirlo y reducir la morbimortalidad.

**Presentación del caso:** Varón de 34 años con antecedentes de alcoholismo que se presenta con sepsis grave secundaria a absceso de pulmón derecho. Evolucionó con coagulación intravascular diseminada, requirió altas dosis de noradrenalina y tuvo gangrena acral en las cuatro extremidades. Finalmente falleció.

**Conclusiones:** La combinación de shock e hipoperfusión, altas dosis de vasopresores y coagulación intravascular diseminada se vincula con la gangrena simétrica periférica que sufrió nuestro paciente. El manejo terapéutico de la gangrena simétrica periférica es multidisciplinario.

## Abstract

**Introduction:** Intensivists are confronted regularly with clinical and therapeutic conditions that can produce symmetrical peripheral gangrene syndrome. Knowing this possibility, they may prevent, attenuate and/or reverse it, and reduce its morbidity and mortality.

**Case presentation:** A 34 years old man with history of alcoholism who presented with severe sepsis due to right lung abscess. The patient developed disseminated intravascular coagulation, he required high doses of noradrenaline infusion and he had acral gangrene in the four limbs. Finally he died.

**Conclusions:** The combination of shock and hypoperfusion, high doses of vasopressors and disseminated intravascular coagulation is associated with the symmetrical peripheral gangrene presented by our patient. The therapeutic management of the symmetrical peripheral gangrene is multidisciplinary.

## Descripción del caso

Paciente de sexo masculino de 34 años que ingresa en la Unidad de Cuidados Críticos por dificultad respiratoria, con aumento del trabajo respiratorio, disnea de reposo, expectoración mucopurulenta, semiología de condensación en todo el hemitórax derecho y en base de hemitórax izquierdo. Lúcido, colaborador, con mala perfusión periférica, diaforético, afebril.

**Signos vitales:** frecuencia cardíaca: 130 latidos por minuto, regular e igual; frecuencia respiratoria: 46 respiraciones por minuto; temperatura axilar: 35,7°C; presión arterial: 80/60 mm Hg; oximetría de pulso (SpO<sub>2</sub>): 70% con suplemento de oxígeno a alto flujo.

**Antecedentes personales:** paciente indigente, con antecedentes de alcoholismo crónico, traumatismo en parrilla costal derecha por caída un mes antes.

**Telerradiografía de tórax de frente:** infiltrado no homogéneo con broncograma aéreo en base de pulmón izquierdo, imagen cavitada de paredes gruesas con nivel hidroaéreo que ocupa prácticamente la totalidad del campo pulmonar derecho.

**Tomografía axial computarizada de tórax, sin contraste intravenoso:** imagen con nivel hidroaéreo que ocupa prácticamente todo el campo pulmonar derecho. Infiltrado no homogéneo con broncograma aéreo en segmentos posteriores del lóbulo inferior izquierdo.

**Laboratorio al ingreso:** Analítica en sangre: hemoglobina: 11,9 g/l; recuento de leucocitos por mm<sup>3</sup>: 21.900 (neutrófilos 85%); glucemia 300 mg/dl; potasemia 2,3 mEq/l; natremia 136 mEq/l, cloremia 100 mEq/l, calcemia 1,00 mmol/l; recuento de plaquetas por mm<sup>3</sup>: 1.110.000, tiempo de protrombina 14 seg (86%), tiempo de tromboplastina parcial activada 43 seg; pH 7,37; presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) 40 mm Hg; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (PAFI) 57. Presión arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) 38,4 mm Hg; bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) 22,5 mmol/l; saturación arterial de oxígeno (SaO<sub>2</sub>) 74,5% (Tabla).

**Electrocardiograma:** frecuencia 120 por minuto, ritmo sinusal, intervalo PR 0,14 seg; aplanamiento difuso de ondas T, intervalo QT corregido 0,44 segundos.

A su ingreso en la Unidad de Cuidados Críticos, se realiza sedoanalgesia, intubación orotraqueal y asistencia ventilatoria mecánica. Hipoxemia persistente. Hipotensión arterial que no responde a fluidos, se alcanzan los 14 mm Hg de presión venosa central y se inicia noradrenalina a dosis de 0,8 mcg/kg/min para objetivos aceptables de presión arterial media (PAM). Se administra reposición intravenosa de potasio. En consulta con el Servicio de Cirugía y ante la sospecha de colección purulenta, se efectúa una toracotomía anterolateral derecha y se constata cavidad pleural sin contenido, abombamiento pulmonar a nivel de lóbulo medio de donde se obtienen dos litros de material purulento con colocación de dos drenajes.

El paciente regresa de quirófano en paro cardíaco con actividad eléctrica sin pulso, se practica reanimación cardiopulmonar avanzada y el paciente recupera la actividad mecánica aproximadamente a los 6 minutos de iniciar la reanimación; requiere una dosis total de 2 mg de adrenalina y PAM óptima dependiente de la infusión de noradrenalina. Se inicia tratamiento para neumonía grave de la comunidad y absceso de pulmón (ampicilina-sulbactam y claritromicina). Se coloca catéter 20 Gauge para medición invasiva de la PAM en arteria radial izquierda. La hipoxemia persiste, por lo que se decide colocar al paciente en decúbito prono y así mejoran paulatinamente los parámetros de oxigenación en el transcurso de las 12 horas siguientes (Tabla). Ante el aumento progresivo del lactato y la disminución de la saturación venosa central de oxígeno (SvcO<sub>2</sub>), se inicia la infusión de dobutamina. Presión venosa central 14 mm Hg. El requerimiento de noradrenalina aumenta hasta dosis plenas (3,3 mcg/kg/min) por varias horas. Se agrega hidrocortisona a dosis de estrés. Paciente anúrico.

A las 20 horas de internación, el recuento plaquetario era de 475.000 por mm<sup>3</sup>, la creatinina sérica había aumentado 2,3 veces comparada con el valor de ingreso y las enzimas hepáticas estaban incrementadas respecto al ingreso (Tabla).

Al **segundo día de internación**, se evidencia buena perfusión central con frialdad y cianosis de manos y pies, de aparición lenta e insidiosa, en aumento, con disminución de la amplitud a la palpación de pulsos radiales, pedios y tibiales posteriores bilaterales. Mala perfusión en lóbulos de las orejas y rodillas. Se suspende la dobutamina. Se administra desafío de fluidos con 2000 ml de cristaloides isotónicos.

Súbitamente deja de funcionar la línea de PAM invasiva. No había acidamiento del catéter ni oclusión con burbujas, coágulos ni sangre. Prueba del lavado negativa. Imposibilidad de colocarla en arteria radial contralateral.

Se coloca línea de PAM invasiva femoral derecha. Se logra disminuir la dosis de noradrenalina hasta 1,8 mcg/kg/min. Se administra nuevamente dobutamina por aumento del lactato y disminución de la SvcO<sub>2</sub>.

Se mantiene al paciente en decúbito prono por aproximadamente 14 horas.

Al **tercer día de internación**, los parámetros gasométricos de oxigenación que el paciente mantiene en decúbito dorsal mejoran considerablemente (Tabla).

Requerimiento de noradrenalina a dosis 0,9 mcg/kg/min. Aumento del nivel de creatinina sérica 3,7 veces respecto al valor de ingreso.

Comienza con terapias de soporte renal mediante hemodiálisis diaria intermitente (HDDI) por catéter de doble luz femoral izquierdo durante dos horas. El paciente no fue anticoagulado durante el procedimiento dialítico. No se realizó ultrafiltración.

■ Gangrena simétrica periférica vinculada a coagulación intravascular diseminada, shock séptico e infusión de noradrenalina

Se reciben los resultados de los análisis bacteriológicos: urocultivo negativo, dos hemocultivos negativos. Cultivo de colección pulmonar: Directo: abundante cantidad de bacilos gramnegativos y escasos diplococos grampositivos. Tipificación: *Streptococcus* del grupo "F". No se desarrollan bacilos gramnegativos. Sensible a clindamicina, cefepima, eritromicina, ceftriaxona. Se agrega clindamicina al tratamiento antibiótico.

Serologías negativas para virus de la hepatitis B y virus de la inmunodeficiencia humana.

Mala evolución de las lesiones en el tercio distal de los cuatro miembros con marcado incremento de la frialdad y cianosis, con delimitación bien definida en raíz de manos y pies ("guante" y "calcetín", respectivamente). No se palpan pulsos radiales, pedios ni tibiales posteriores bilaterales.

Al cuarto día, disminuyen los requerimiento de noradrenalina (0,6 mcg/kg/min), se inicia el soporte nutricional con 500 kcal con dieta polimérica. Hemodiálisis de dos horas con ultrafiltración de 700 ml sin complicaciones. Se suspende la sedoanalgesia.

TABLA  
Determinaciones de laboratorio, PVC y balance hídrico de 24 horas

Día de internación	Hb	Rto blancos	Rto plaquetas	Creat	KPTT	TP	Fibrinógeno	PAFI	Lactato	PVC (mm Hg)	SvcO <sub>2</sub>	pH	SaO <sub>2</sub>	PCO <sub>2</sub>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	FiO <sub>2</sub>	TGO/TGP	Balance hídrico de 24 hs	
Día 1: Ingreso	11,9	21.900 (N: 85%)	1.115.000	1,14	43"	14" (85%)						7,37	74,5	38,4	22,5	0,7	normales		
1 hs: AVM								44				7,23	70	68	28,9	1,0			
2 hs								62		12,5		7,24	86,5	62	26,9	1,0			
6 hs								74				6,96	81,8	100	22,9	1,0			
8 hs								53	7,4			7,1	73	68	21,2	1,0			
10 hs pronó								87	6,7			7,1	81	63,3	20,2	0,70		+5,8 litros	
11 hs pronó									5,9	14	58,3		85			0,70			
14 hs pronó											51,7					0,75			
20 hs								108	3,5		57,5	7,16	85,4	57,5	20,9	0,60			
Día 2 pronó	7,9		475.000	2,59				125	4		65,5	7,13	89,2	61,7	20,7	0,60	TGO 292- ↑x 7; TGP 62- ↑x 1,5		
Día 3			189.000	4,24				217	1,4		68,5	7,30	90	54,9	18,7	0,40	TGO: 1883- ↑x 47; TGP 301- ↑x 7,5	+400	
Día 4								240	0,6		62	7,28	91,8	54,1	25,8	0,30			
Día 5	5,8	39.750 (N: 94%)	114.800		43" (N: 26-36)	17" (55%)	400 (N: 200-400)	250			68	7,32	95	53,6	28,3	0,30	TGO 785; TGP 293	+600	
Día 6			105.000								60	7,43				0,30	TGO 276; TGP 198	neutro	
Día 7		51.600 (N: 85)																	-450
Día 8		80.400 (N: 90)							2,4									TGO 115; TGP 93	+100
Día 9								187			50	7,51	97	29	23	0,40			-905
Día 10	4,5		108.500		44"	15" (45%)	400												-2535
Día 11																			-2600
Día 12									1		68,7	7,48							+100
Día 13									2,7		73,9	7,41							-100
Día 14									2,9		61,8	7,49							-300
Día 15																			-700

Hb: hemoglobina sérica; Creat: creatinina sérica; KPTT: tiempo de tromboplastina parcial activado; TP: tiempo de protrombina; PAFI: cociente entre la presión arterial de oxígeno en sangre arterial (PaO<sub>2</sub>) y la fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>); PVC: presión venosa central; SvcO<sub>2</sub>: saturación venosa central de oxígeno; SaO<sub>2</sub>: saturación arterial de oxígeno; AVM: asistencia ventilatoria mecánica.

La frialdad y la cianosis distales de los miembros se transforman en lesiones de color marrón oscuro, endurecidas, con acartonamiento de la piel, aparición de flictenas con material serohemático, de características necróticas, compatible con gangrena húmeda (Figuras).

Al **quinto día**, no requiere vasopresores ni inotrópicos. El paciente aún no despierta. Está anúrico. HDDI sin complicaciones. PAFI 212.

Las lesiones de los miembros persisten con aspecto similar al día anterior, aunque las falanges se tornan de color más negro y de aspecto más seco, compatibles con el inicio de gangrena seca (Figuras).

Al **séptimo día de internación**, no tiene apertura ocular espontánea, con gestos de dolor a la palpación abdominal. La ecografía abdominal revela ausencia de líquido libre en cavidad y marcada distensión

de asas intestinales con contenido líquido, sin movimientos peristálticos. Se suspende soporte nutricional ante la sospecha de isquemia intestinal.

Al **noveno día de internación**, presenta flaccidez generalizada, apertura ocular al dolor. Las lesiones en los miembros tienen aspecto más seco, red venosa trombosada visible, acartonamiento de falanges con cambio de coloración, más claras y de aspecto translúcido (Figuras). Dos horas de HDDI. Ultrafiltración de 1500 ml sin aparentes complicaciones hemodinámicas.

Al **décimo día de internación**, evoluciona con el abdomen tenso, gestos de dolor a la palpación. Es evaluado por el Servicio de Cirugía. Se decide conducta conservadora. El paciente presenta taquicardia sinusal persistente, presión venosa central 8 mm Hg y  $SvcO_2$  50%. Se realizan desafíos de fluidos y se reinicia



Figura 1. a. Gangrena húmeda en mano derecha. Vista medio-palmar (dedos con gangrena seca). b. Gangrena húmeda en mano izquierda. Vista dorsal (primero, segundo y tercer dedos con gangrena seca). c. Gangrena en mano derecha. Vista dorsal (dedos con gangrena seca). d. Gangrena en mano izquierda. Vista palmar (dedos con gangrena seca).



■ Gangrena simétrica periférica vinculada a coagulación intravascular diseminada, shock séptico e infusión de noradrenalina

la dobutamina. Presión intraabdominal de 12,5 mm Hg. Persiste febril, se rotan antibióticos a imipenem y vancomicina.

Al **decimotercer día**, presenta desadaptación a asistencia ventilatoria mecánica. Tomografía axial computarizada de cerebro, tórax y abdomen sin contraste IV. *Cerebro*: sin particularidades. *Tórax*: consolidación con broncograma aéreo en segmentos basales de lóbulo inferior izquierdo. En el hemitórax derecho, se observa una imagen cavitada, de paredes gruesas, sin nivel hidroaéreo con tubo de drenaje en su interior. No se visualizan colecciones pleurales derechas. Drenaje pleural en su interior. *Abdomen*: vesícula biliar y páncreas sin particularidades. Líquido periesplénico y perihepático. Conducta quirúrgica expectante. Anuria. HDDI tres horas con ultrafiltración de 300 ml.

Buena tolerancia. Delimitación de las lesiones distales de los miembros, secas.

Al **decimoquinto día**, evoluciona desfavorablemente. Hipotensión arterial, aumento del lactato, disminución de la  $SvcO_2$  e hiperpotasemia. El paciente presenta asistolia y fallece.

### Gangrena simétrica periférica

El síndrome de gangrena simétrica periférica (SGSP) se caracteriza por lesiones isquémicas distales en dos o más extremidades, sin evidencia de oclusión de grandes vasos.<sup>1</sup> Fue descrito, por primera vez, por Hutchinson, en 1981, como la aparición brusca de gangrena acral de distribución simétrica.<sup>2,3</sup> En algunos casos, las lesiones iniciales son hemorrágicas y, después, progresan a gangrena, lo que se denomina



Figura 2. a. Gangrena húmeda en pie derecho. Vista dorsal (dedos con gangrena seca). b. Gangrena húmeda en pie izquierdo. Vista desde cara interna (superficie plantar y dedos con gangrena seca). Red venosa trombosada visible. c. Gangrena húmeda en pie izquierdo. Vista dorsal (dedos con gangrena seca). d. Gangrena húmeda en pie derecho. Vista desde cara interna (dedos y planta de pie con gangrena seca).

púrpura fulminante.<sup>2</sup> Más del 85% de los pacientes con SGSP presentan coagulación intravascular diseminada (CID)<sup>2,4</sup> y aproximadamente la mitad de los sobrevivientes requieren amputaciones de extremidades. Una revisión de 14 pacientes con SGSP encontró CID en todos los pacientes con SGSP e interesante en el momento del diagnóstico de SGSP, no recibía medicación vasoactiva.<sup>5</sup> La tasa de mortalidad es alta, superior al 40%.<sup>2,4</sup>

La patogenia de este síndrome no se entiende muy bien. Cualquier condición que disminuya críticamente el aporte de sangre, nutrientes u oxígeno en áreas acrales por un período prolongado podría producirlo.<sup>2</sup> Algunos posibles mecanismos patogénicos son obstrucción vascular de cualquier causa: intraluminal (p. ej., estados de hipercoagulabilidad, entre ellos, CID) y vascular (uso de agentes vasoactivos, como noradrenalina y dopamina, enfermedades del colágeno y ergotamina<sup>2,6</sup>), de manera aditiva a condiciones que produzcan bajo gasto cardíaco.<sup>2</sup>

La CID es el cuadro que más se asocia con SGSP. La oclusión de la microvasculatura por microtrombos resulta en hipoperfusión e isquemia tisular, produciendo infarto y gangrena.<sup>2</sup> Los gérmenes más frecuentes son *Pneumococcus*,<sup>5,6</sup> *Staphylococcus* y *Streptococcus*<sup>2,4,5</sup> aunque también se han detectado microorganismos gramnegativos (p. ej., meningococo, *Pseudomonas* spp.) y virus, como el de la varicela, y púrpura fulminante.<sup>4</sup> En la revisión de 14 pacientes con SGSP, el germen más frecuente fue neumococo.<sup>5</sup>

Se ha comunicado el SGSP después de la administración de fármacos vasoactivos,<sup>1,2,4</sup> como vasopresina y dopamina. Es muy probable que ocurra con la administración de noradrenalina. Esto se atribuye a que la noradrenalina es un potente vasopresor con actividad alfa-adrenérgica predominante que puede producir efectos vasoespásticos en lechos vasculares periféricos más que en grandes vasos sistémicos, fenómeno exacerbado en el contexto de la CID.<sup>1</sup>

El manejo del SGSP debe estar a cargo de un equipo multidisciplinario, que incluya médicos clínicos, intensivistas, dermatólogos y cirujanos.<sup>4</sup> En raras ocasiones, el tratamiento pudo prevenir la progresión o revertir la gangrena incipiente. El manejo de las causas subyacentes, como la CID y la infección, parece apropiado y, por tanto, el tratamiento antimicrobiano óptimo y la anticoagulación con heparina parecen ser medidas básicas fundamentales.<sup>4</sup> Si se identifica algún factor precipitante, como el uso de agentes vasoactivos, debe ser corregido, siempre que sea posible. Se han comunicado tratamientos exitosos en pacientes individuales que recibieron epoprostenol e infusiones de activador tisular del plasminógeno, bloqueo simpático, combinación de plasmaféresis, leucoféresis y antimicrobianos o ácido acetilsalicílico. Se ha sugerido que la anticoagulación puede ser beneficiosa para evitar la progresión de la gangrena.

Sin embargo, se ha informado que el ácido acetilsalicílico, la heparina y la estreptoquinasa no parecen tener efectos beneficiosos. Los corticoides tampoco parecieran ser de utilidad.<sup>2</sup> La amputación de áreas gangrenosas puede ser inevitable, pero inicialmente se prefiere una aproximación no quirúrgica,<sup>2,4,5</sup> con el objetivo de estabilizar la condición clínica del paciente y permitir que la gangrena se autolimita. El grado de gangrena puede ser menos extenso que el inicialmente esperado. La gammagrafía ósea puede contribuir a determinar el nivel apropiado de amputación.<sup>2</sup>

De esta manera, en esta rara y devastante entidad, se sugieren medidas para disminuir la morbimortalidad, como la corrección de procesos subyacentes (sepsis y CID), el meticuloso manejo de soporte de órganos y una aproximación cautelosa antes de decidir amputaciones quirúrgicas.

## Comentario final

### *¿Existiría alguna asociación entre las circunstancias atravesadas por el paciente y la presencia del SGSP?*

En el caso descrito, al aparecer la gangrena periférica, se estimó que el gasto cardíaco era normal o alto (shock distributivo). Sin embargo, antes el paciente había sufrido períodos de hipotensión arterial, inclusive seis minutos de paro cardíaco con requerimiento de 2 mg de noradrenalina, durante el cual el flujo sanguíneo tisular se vio comprometido. Asimismo, podríamos considerar que, debido al aumento del lactato y a la disminución de la  $SvcO_2$ , sin respuesta a desafíos de fluidos, pudo asociarse un factor de depresión miocárdica relacionado con la sepsis, que pudo comprometer aún más el flujo sanguíneo tisular.

Sumado a esto y, en el contexto de infección, se agrega un cuadro compatible con CID, cumpliendo criterios según la Japanese Association for Acute Medicine (JAAM),<sup>7</sup> criterios de CID "no manifiesta" de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH),<sup>8</sup> no así de CID "manifiesta" de la ISTH.<sup>9</sup> Como factor adicional requirió dosis elevadas de noradrenalina por un período considerable de tiempo. Resulta llamativo que, al cambiar el sitio de medición invasiva de la presión arterial, fuera posible reducir la dosis de vasopresores considerablemente, dato que concuerda con los trabajos de Dorman y cols.<sup>10</sup> y Gallucio y cols.<sup>11</sup> en contraposición al trabajo de Mignini y cols.<sup>12</sup>

Nuestro paciente no fue anticoagulado ni recibió proteína C recombinante activada (PCRa, Xigris®), ambas medidas con potenciales efectos beneficiosos en el tratamiento de la CID y la gangrena periférica. En el contexto de la CID, la PCRa puede ser beneficiosa si se consideran sus efectos anticoagulantes y profibrinolítico, y es recomendada por la guía británica de manejo de la CID,<sup>13,14</sup> no así por la guía japonesa.<sup>14,15</sup>

■ Gangrena simétrica periférica vinculada a coagulación intravascular diseminada, shock séptico e infusión de noradrenalina

Es interesante destacar que Eli Lilly ha decidido retirar a Xigris® del mercado mundial, de acuerdo con los resultados del estudio PROWESS-SHOCK donde la PCRa no produjo una reducción estadísticamente significativa en la mortalidad por todas las causas a 28 días en los pacientes tratados con Xigris® comparados con placebo.

Podríamos considerar entonces que la conjunción de varios factores, entre ellos, hipotensión arterial sostenida y depresión miocárdica, CID y administración de agentes vasoactivos contribuyeron al SGSP en nuestro paciente.

**Agradecimiento:**

A Lisa...  
PB

**Bibliografía**

1. Hayes M, Yau E, Hinds C, et al. Symmetrical peripheral gangrene: association with noradrenaline administration. *Intensive Care Med* 1992; 18: 433-436.
  2. Davis M, Byrd J, Lior T, et al. Symmetrical peripheral gangrene due to disseminated intravascular coagulation. *Arch Dermatol* 2001; 137: 139-140.
  3. Hutchinson J. Severe symmetrical gangrene of the extremities. *BMJ* 1891; 2: 8-9.
  4. Parmar M. Symmetrical peripheral gangrene: a rare but dreadful complication of sepsis. *CMAJ* 2002; 167(9): 1037-1038.
  5. Ghosh SK, Bandyopadhyay D, Ghosh A. Symmetrical peripheral gangrene: a prospective study of 14 consecutive cases in a tertiary-care hospital in eastern India. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23:1-5.
  6. Berrey MM, Van Burik JA. Images in Clinical Medicine: Symmetric peripheral gangrene. *N Engl J Med* 2001; 344(21): 1593.
  7. Gando S, Saitoh D, Ogura H, et al. Natural history of disseminated intravascular coagulation diagnosed based on the newly established diagnostic criteria for critically ill patients: Results of a multicenter, prospective survey. *Crit Care Med* 2008; 36: 145-150.
  8. Toh CH, Downey C. Performance and prognostic importance of a new clinical and laboratory scoring system for identifying non-overt disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2005; 16: 69-74.
  9. Levi M. Disseminated intravascular coagulation: what's new? *Crit Care Clin* 2005; 21: 449-467.
  10. Dorman T, Breslow M, Lipsett P, et al. Radial artery pressure monitoring underestimates central arterial pressure during vasopressor therapy in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 1998; 26(10): 1646-1649.
  11. Galluccio ST, Chapman MJ, Finnis ME. Femoral-radial arterial pressure gradients in critically ill patients. *Crit Care Resusc* 2009; 11(1): 34-38.
  12. Mignini MA, Piacentini E, Dubin A. Peripheral arterial blood pressure monitoring adequately tracks central arterial blood pressure in critically ill patients: an observational study. *Critical Care* 2006; 10: R43.
  13. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 2009; 145: 24-33.
  14. Iba T, Asakura H. Comparison between British and Japanese guidelines for the diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 2010; 149: 451-462.
  15. Wada H, Asakura H, Okamoto K, et al. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thrombosis Research* 2010; 125: 6-11.
-