



11237
2ej
22

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO "LA RAZA" I M S S

CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA MEDICA

"DIAGNOSTICO DE COAGULACION INTRAVASCULAR
DISEMINADA CON CUATRO PRUEBAS DE
HEMOSTASIA, UTILIDAD DE LA BIOPSIA
DE PIEL"

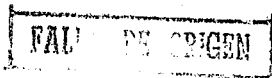
TESIS RECEPCIONAL

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A :
DR. FRANCISCO CASTILLO LAGUNES

MEXICO, D. F.

1980.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E:

INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	10
MATERIAL Y METODOS	11
RESULTADOS	16
COMENTARIO	24
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFIA	29

INTRODUCCION

Siguiendo la revisión Histórica de la Coagulación Intravascular Diseminada, encontramos que los primeros datos - al respecto, datan desde mediados del Siglo XIX⁽¹⁾. Habiéndose reportado que la aplicación de algunos agentes químicos en el mesenterio de animales de experimentación, producía -- cambios vasculares, identificándose posteriormente microtrombos hialinos y descubriéndose que el mismo efecto se produ--cía con venenos de serpiente, sangre incompatible y con la - administración intravenosa de bacterias.

Por muchos años, se aceptó la existencia de un desórden sanguíneo, consistente en hemorragia severa y múltiples-anormalidades en la coagulación, incluyendo la hipofibrinoge-nemia, pero la etiología no había sido precisada, habiéndose

atribuido inicialmente a exceso de fibrinólisis.

En diferentes épocas y según el grado de conocimiento fisiopatológico de esta enfermedad, ha sido llamado con diferentes nomenclaturas como: "Reacción de Schwartzman Generalizada", "Fibrinopatía", "Síndrome de Desfibrinación", "Desfibrinogenización", "Hipofibrinogenemia" y "Coagulopatía por Consumo"⁽²⁾, sin embargo el término más popular, más propio y más utilizado actualmente es el de Coagulación-Intravascular Diseminada (CID).

Estudios extensivos efectuados por Lasch y colaboradores⁽³⁾, ayudaron a definir este padecimiento, después de varios trabajos publicados en 1965-67 en los que sitúan a esta enfermedad como un mecanismo intermediario, es decir, como un fenómeno secundario de otra enfermedad primaria.

McKay⁽⁴⁾ describió gran parte de la Fisiopatología - que caracteriza al síndrome y Hardaway⁽⁵⁾ enfatizó sobre la importancia de la acidosis y el Shock. Por otro lado, Rodríguez-Erdman, intentaron definir las anormalidades de la coagulación⁽⁶⁾ y Verstraete⁽⁷⁾ enfatizó sobre la eficacia de la heparina.

Más recientemente, Minna, Robboy y Colman⁽⁹⁾ proponen que la Coagulación Intravascular Diseminada se inicia con la aparición de actividad precoagulante en la circulación, por tres mecanismos:

a).- Daño Tisular a las células endoteliales, lo - - cual expone a la colágena subyacente y activa el Factor de - Hageman y subsecuentemente el sistema intrínseco de la coagulación.

b).- El daño tisular libera tromboplastina presente en la pared vascular, la cual en presencia de Factor VII, activa el mecanismo extrínseco de la coagulación.

c).- Finalmente, el daño de plaquetas, leucocitos y glóbulos rojos, causa aumento en la disponibilidad de fosfolípido, componente necesario para el funcionamiento apropiado de los sistemas intrínseco y extrínseco de la coagulación.

Dorantes⁽¹⁰⁾ plantea el siguiente concepto de Coagulación Intravascular Diseminada:

"En el curso de procesos patológicos en general severos, de una variedad sorprendente en cuanto a su naturaleza, como infecciones, hipoxia, procesos malignos, embarazos y --partos normales, estado de choque, anemia hemolítica intravascular, cardiopatía congénita, circulación extracorpórea, insuficiencia renal aguda, hemangionas, anemia Africana, enfermedades autoinmunes, acción de algunos venenos, en especial venenos de serpientes y acción de agentes químicos, se produce un desequilibrio del mecanismo de la hemostasis, que determina el predominio de la activación del mecanismo de la

coagulación de la sangre sobre los dispositivos que en la -- persona sana circunscriben la coagulación solo a una zona le sionada de los vasos; La resultante es el depósito de fibri na en la microcirculación de muchas áreas; Por bloqueo de - la microcirculación se puede producir isquemia y necrosis de células y de órganos. La activación de la coagulación, im-- plica aumento en el consumo de las plaquetas y de los facto-- res de coagulación I, II, V y VIII y dependiendo de la-- magnitud de su gasto y del incremento de su formación, puede registrarse caída de ellos, lo que se ha denominado coagulo-- patía por consumo. Las bandas intravasculares de fibrina de terminan lesión de los eritrocitos a su paso, lo que traduce hemólisis mecánica. Finalmente la activación simultánea del mecanismo fibrinolítico y del sistema de las quininas puede-- producir respectivamente, efectos tan llamativos como fibri-- nolisis secundaria e hipotensión".

En la CID hay frecuentemente consumo de factores de-- la coagulación y de plaquetas, con el resultante defecto de-- la hemostasis y obstrucción microvascular por fibrina, secun dariamente activación de la fibrinolisis. Lo anterior puede ocurrir en la microcirculación, sin cambios detectables en - las enzimas del sistema fibrinolítico en sangre periférica y el proceso puede terminar cuando dicho depósito de fibrina - sea totalmente digerido y retornar el sistema hemostática a-- la normalidad.

La intensidad y duración del proceso anteriormente --

mencionado, es de crucial importancia en la presentación del cuadro clínico y por lo tanto en los hallazgos de laboratorio, así habrá ocasiones en que el cuadro clínico no sea florido y en las cuales el diagnóstico solo se sospechará por anomalías hematológicas de laboratorio y habrá otras veces en las que la duración e intensidad de dicho proceso - sean mayores, a tal grado que el paciente presente hemorragias importantes con hipoperfusión de órganos vitales y obstrucción de la microcirculación.

Siendo el mecanismo de la coagulación un hecho dinámico, sería poco realista esperar un patrón común de anomalías en las pruebas de laboratorio en un paciente con Coagulación Intravascular Diseminada, por lo cual en un momento - dado, puede haber problema en la interpretación de las pruebas de laboratorio y por ende considerable dificultad diagnóstica.

Los hallazgos de laboratorio en la CID han sido estudiados por muchos autores (11-14), habiendo reportes en la literatura sobre varias pruebas como son: Tiempo de Protrombina, Tiempo de Trombina, Tiempo Parcial de Tromboplastina, Tiempo de Lisis de Euglobulinas, Fibrinógeno, Cuantificación de Plaquetas, Dilución Seriada de Sulfato de Protamina, Aglutinación por Estafilococo y Factores V, VIII y X.

A pesar de no haber un Test Patognomónico para diag--

..

nosticar CID, las pruebas que se han encontrado persistentemente alteradas (13-14) son: Plaquetas, Tiempo de Protrombina y Fibrinógeno, habiéndose reportado como criterio diagnóstico la siguiente triada⁽¹³⁾: Plaquetas por abajo de 50 000; Fibrinógeno de 125 mgs. o menos y Tiempo de Protrombina de - 25 segundos o más, por supuesto esto es cuando la CID se encuentra en fase de consumo, etapa final, siendo más deseable diagnosticarla en fase inicial de hipercoagulabilidad.

De las pruebas de laboratorio anteriormente mencionadas para el diagnóstico de CID, se ha descrito la prueba de aglutinación por Estafilococo⁽⁹⁾, que consiste en que esta bacteria tiene en su pared celular, un factor de aglutinación que la hace muy sensible para reaccionar ante pequeñas cantidades de productos de degradación del fibrinógeno y de la fibrina, provocando aglutinación visible y cuantificable.

Por otro lado, algunos autores, se han referido a la biopsia de piel⁽¹⁵⁻¹⁶⁾ como procedimiento diagnóstico de CID, mencionándose su utilidad en casos de duda diagnóstica; - - Robboy y cols.⁽¹⁶⁾ tienen reportes de estudios prospectivos de pacientes con CID en los que se efectuó biopsia de piel, habiendo demostrado que en pacientes con cuadro clínico sugestivo y pruebas de laboratorio no concordantes, la biopsia de piel fué un procedimiento determinante en el diagnóstico; También hay otro reporte⁽¹⁷⁾ de una revisión de 768 autopsias de pacientes en quienes no se había sospechado el diag-

..

nóstico de CID y en los cuales se demostró histológicamente dicho diagnóstico en el 2.7% de los casos.

Los signos de CID en la piel son varios, tales como: petequias, púrpura, púrpura fulminante, gangrena, acrocianosis y bulas hemorrágicas; Histopatológicamente se pueden encontrar varios hallazgos como: Agregados plaquetarios, agregados de fibrina o trombos de fibrina, siendo este último lo que hace diagnóstico de CID anatomopatológicamente. Se puede saber también por biopsia el tiempo de instalación del -- proceso, ya que cuando éste es menor de 24 horas, se encontrarán trombos de fibrina en capilares y vénulas de la dermis papilar y ocasionalmente en la dermis reticular y tejido celular subcutáneo; La hemorragia estará presente pero no en forma importante; En cambio en la biopsia de lesiones -- con 2-3 días de instalación, se encontrará también necrosis epidérmica y formación de bulas subepidérmicas, la hemorragia será extensa y podrá haber también necrosis de las glándulas eccrinas, aparato pilosebáceo y estrato papilar de la dermis; Cuando estas lesiones son acentuadas y se encuentran cercanas a un vaso sanguíneo, éste se encontrará trombo-- sado,

La desventaja de la biopsia tomada en estudio necrótico, en relación a la tomada en vida, es que en la primera existe fibrinolisis postmortem, según se ha comprobado en reportes existentes en la literatura⁽¹⁵⁾.

Cuando en un paciente ocurre sangrado y/o trombosis y tiene factores predisponentes para desarrollar Coagulación Intravascular Diseminada, estamos obligados a descartar o -- confirmar este diagnóstico; Esta situación se presenta frecuentemente en nuestro medio, siendo la mayoría de las veces por las noches y de emergencia, por ser pacientes graves y - con sangrado, en los que es necesario elaborar un diagnóstico rápido.

Las pruebas de coagulación con las que contamos las- 24 horas son: Tiempo de Protrombina, Fibrinógeno, Tiempo -- Parcial de Tromboplastina y cuantificación de plaquetas, - practicándose de lunes a viernes por hematología especial, - las siguientes: Tiempo de Trombina, Dilución seriada de Sul- fato de Protamina, Tiempo de Lisis de Euglobulinas y Facto- res V y VIII.

En el presente trabajo proponemos un criterio diag- nóstico para CID en pacientes con cuadro clínico predisponen- te, efectuar solo tres de las pruebas de coagulación ante- - riormente mencionadas y además agregar la prueba de aglutina- ción por estafilococo que es muy sensible para detectar pro- ductos de degradación de la fibrina, disminuyéndose así el - volumen de sangre tomada al paciente, así como el sobrecargo de trabajo al laboratorio.

Además, otro procedimiento diagnóstico es la biopsia

..

de piel, en casos de duda diagnóstica.

De lo anterior, se originan los objetivos del presente trabajo, los cuales se mencionan a continuación.

OBJETIVOS.

1.- Demostrar que el diagnóstico de Coagulación Intra vascular Diseminada puede considerarse establecido en pacientes con cuadro clínico predisponente y alteración de tres -- pruebas de coagulación (Tiempo de Protrombina, Fibrinógeno y Plaquetas) y un Método de detección de productos de degradación del Fibrinógeno y de la Fibrina (Aglutinación por Es tafilococo).

2.- Demostrar la utilidad de la biopsia de piel en el diagnóstico de CID.

3.- Comparar el criterio establecido por Oski para el Diagnóstico de CID, con otro que proponemos (Criterio de "La Raza").

MATERIAL Y METODOS

Se efectuó el estudio en 20 pacientes, Recién Nacidos y Lactantes, cuyas edades fluctuaron entre 11 días y 14 meses; 11 pacientes fueron del sexo femenino y 9 del masculino. Todos ellos hospitalizados en diferentes servicios -- del Hospital General del Centro Médico "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

El criterio de aceptación fué el de Oski^(18,19) aceptado por muchos autores y consistente en la valoración de manifestaciones clínicas y de laboratorio; Dicho criterio se comparó con el propuesto por nosotros, usando un mismo grupo de pacientes, la comparación se efectuó con la técnica de escalamiento, la t de student y la r de Pearson.

Se estudió también un grupo de control de 5 pacien--

tes los cuales no cursaron con CID según el criterio de Oski, comparándolos también con el criterio que proponemos.

A las manifestaciones clínicas y de laboratorio se les dió diferente valor de la forma siguiente:

CRITERIO DE OSKI

ANEMIA Y HEMOLISIS.	2 puntos
PLAQUETOPENIA.	2 puntos
PRODUCTOS LITICOS DE FIBRINA AUMENTADOS	2 puntos
TTP ALARGADO.	2 puntos
TP ALARGADO	2 puntos
SEPSIS.	1 punto
SANGRADO.	1 punto
GANGRENA.	1 punto
TROMBOSIS	1 punto
TT ALARGADO	1 punto
FACTOR V MENOR DE 55%	1 punto
FACTOR VIII MENOR DE 80%.	1 punto
FIBRINOGENO MENOR DE 100 MGR/100 ML.	1 punto
FACTOR V MAYOR DE 125%.	0.5 puntos
FACTOR VIII MAYOR DE 175%	0.5 puntos
FIBRINOGENO MAYOR DE 400 MGR/100 ML.	0.5 puntos

De acuerdo con el cuadro anterior, se estableció - - diagnóstico de CID, en aquellos pacientes que sumaron 7 puntos o más, según Oski.

El criterio anteriormente mencionado, se comparó con el que proponemos que es el siguiente:

PLAQUETAS MENORES DE 50 000.	.2 puntos
FIBRINOGENO MENOR DE 125 MGR/100 ML.	.2 puntos
T.P. MENOR DE 40%.	.2 puntos
AGLUT. POR ESTAFILOCOCO DE 2.4 MCG/ML O MAS.	.1 punto
PLAQUETAS ENTRE 50 000 y 200 000	.1 punto
FIBRINOGENO ENTRE 125 y 200 MGS/100 ML.	.1 punto
FIBRINOGENO MAYOR DE 400 MGS/100 ML.	.1 punto
T.P. ENTRE 40 y 80 MGS.	.1 punto
PETEQUIAS	.2 puntos
SANGRADO.	.1 punto
TROMBOSIS.	.1 punto
SEPSIS.	.1 punto

NOTA: De los valores anteriores, también consideramos 0 puntos para los resultados normales o negativos de los diferentes parámetros.

Se tomó sangre por punción venosa a todos los pacientes, siendo procesadas las muestras en la sección de Hematología del Laboratorio Central del Hospital General del Centro Médico "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social. Los métodos fueron los siguientes⁽²⁰⁻²¹⁾:

TP	Método de Quick
TTP	Procter-Rapaport
TT	Hardisty-Ingram

Plaquetas	Brecker-Cocrite (Contraste de fases).
Fibrinógeno	Método de Claus
DSSP	Niewarowski-Gurewicz
TLE	Método de Buckel
Aglutinación por	
Estafilococo	Hawiger modificado
Factores V, VIII	Denson I Fase

Los valores normales que se tomaron son los referidos en el manual de laboratorio clínico del IMSS⁽²²⁾.

BIOPSIA DE PIEL.

Se tomó biopsia de piel a 3 de los 20 pacientes, los cuales no tuvieron muchas alteraciones clínicas, pero que -- mostraron exámenes de laboratorio muy alterados, los 3 llenaban los requisitos de aceptación anteriormente mencionados.

Previamente a la toma de la biopsia, se informó a los Padres, solicitándoseles permiso por escrito para efectuar -- dicho procedimiento; La toma fué de un sitio afectado (pete quia), con los cuidados habituales de asepsia y antisepsia, -- infiltrándose xilocaína simple al 1% y con técnica de sacabocado ("punch"), con diámetro de 4 mm. incluyendo dermis y -- epidermis, posteriormente se practicó hemostasia por presión. En ningún caso hubo alguna complicación atribuible a éste -- procedimiento.

Las muestras tomadas fueron llevadas inmediatamente al Departamento de Patología del Hospital General del Centro Médico "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social, - donde se conservaron en Nitrógeno líquido, posteriormente se tomaron cortes de 4 y 6 micras y se practicaron las siguientes tinciones: Hematoxilina y Eosina, Hematoxilina Fosfotung sica y con Azul de Toloidina.

RESULTADOS

De los 20 pacientes estudiados, once (55%) fueron -- del sexo femenino y nueve (45%) del masculino; dieciseis lactantes (80%) y cuatro fueron Recién Nacidos (20%).

Como se muestra en la figura 1, los datos clínicos - que predominaron fueron; Septicemia en todos los casos, petequias y sangrado en la mayoría de ellos y los signos menos frecuentes fueron trombosis y gangrena.

Los exámenes de laboratorio estuvieron todos alterados (ver figura 2), la concentración media de fibrinógeno es tuvo en 113.2 ± 64.5 , el Tiempo de Protrombina en 47.3 ± 20.8 la aglutinación por estafilococo en 7.6 ± 7.2 mcg/ml y las - plaquetas fueron las que se encontraron más alteradas, cuantificándose en $32.2 \pm 19 \times 1000/\text{mm}^3$.

La figura 3 nos muestra que el criterio que proponemos para el diagnóstico de Coagulación Intravascular Diseminada, es sensiblemente igual al de Oski ($p= 0.01$ $r=0.92$).

Las cinco pacientes que según sus manifestaciones -- clínicas y de laboratorio, no cursaban con Coagulación Intra vascular Diseminada según el criterio de Oski, tampoco se -- consideraron con ese diagnóstico según nuestro criterio.

De los tres pacientes a los que se tomó biopsia de - piel, dos mostraron trombos de fibrina, lesión que es diag-- nóstica de CID y las cuales se muestran en las fotografías - 1, 2 y 3; El tercer paciente que tenía pobre signología en - piel, no mostró dichos trombos y no se consideró que histoló gicamente cursara con CID.

C. I. D. ESTUDIO DE 20 CASOS
CUADRO CLINICO

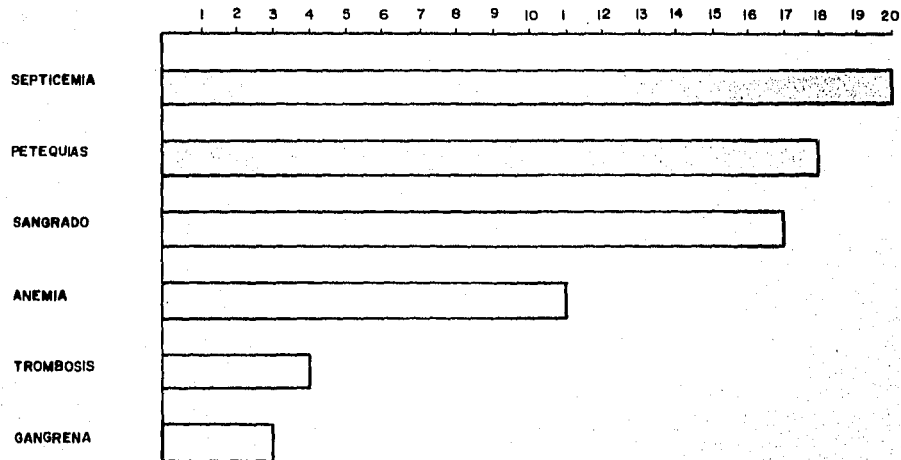
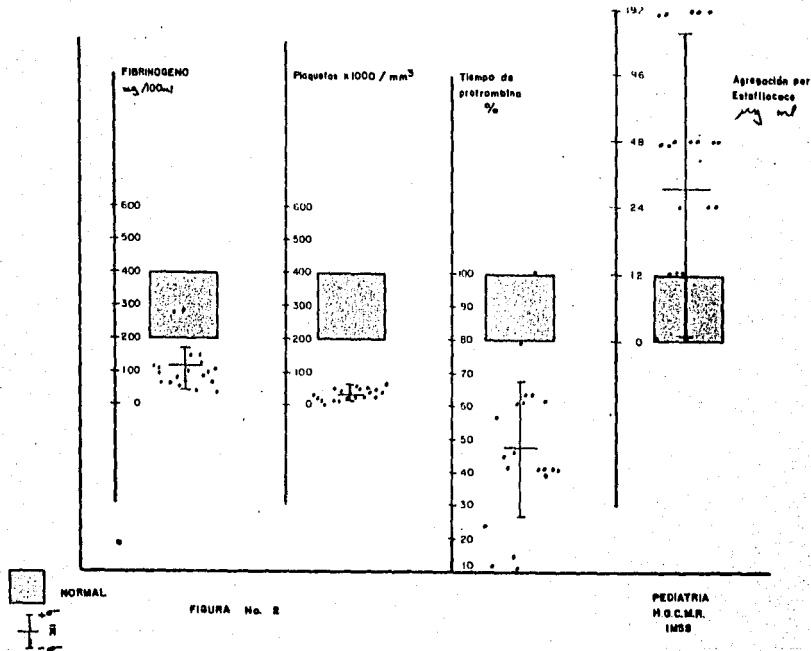


FIGURA No 1

PEDIATRIA
H O C M R
I M S S

C. I. D. ESTUDIO DE 20 CASOS



C. I. D. ESTUDIO DE 20 CASOS
CORRELACION DEL CRITERIO DE OSKI CON EL DE "LA RAZA"

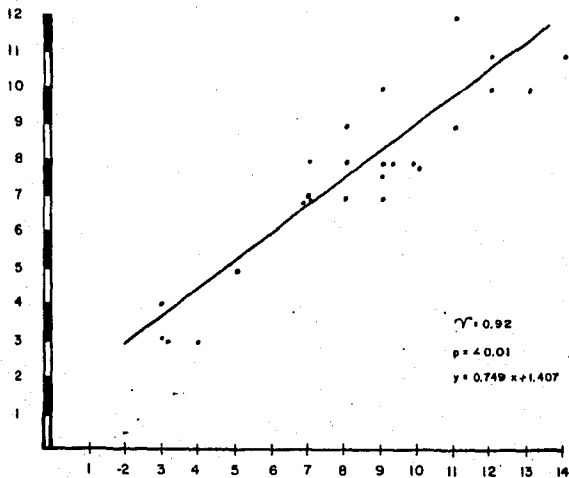


FIGURA No. 3

PEDIATRIA
H.C.C.M.R.
IMSS



FOTOGRAFIA No. 1.- Corte de piel por Congelación. Se aprecia vacuolación de la epidermis con lisis de las células del estrato espinoso y edema intercelular, produciendo separación de las células de la capa basal. En la dermis, entre los dos procesos papilares, hay un capilar ocluído por un trombo de fibrina. (HE 16X).



FOTOGRAFIA No. 2.- Corte de piel por Congelación, que muestra en la dermis reticular, un vaso sanguíneo capilar, ocluido por un trombo de fibrina. Al lado del vaso trombosado, hay una glándula sudorípara eccrina. -- (HE 16X).



FOTOGRAFIA No. 3.- Corte longitudinal de un capilar de la dermis profunda, ocupado por un trombo de fibrina.

(HE 40X).

COMENTARIO

De la gran variedad de exámenes de laboratorio a propósito del diagnóstico de Coagulación Intravascular Diseminada, hay algunos que han sobresalido por su exactitud, como la prueba de Merskey⁽²³⁾, la cual no es posible practicar en forma rutinaria, por requerir personal especializado y por tener alto costo; tampoco es adecuado realizar el total de las 10 ó más pruebas de coagulación y hemostasia que existen para el diagnóstico de CID.

Por lo anteriormente mencionado y en vista de que -- los pacientes con padecimiento de fondo grave, sangrado y alteraciones de las pruebas de coagulación, se presentan frecuentemente en los diferentes servicios del hospital, es necesario valorar qué tipo de exámenes de laboratorio se deben

solicitar en este tipo de pacientes, que se puedan efectuar durante las 24 horas de todos los días y la mayoría de las veces en forma seriada, para valorar la evolución de la entidad patológica que nos ocupa.

Tomando como base las observaciones anteriormente -- mencionadas⁽¹³⁾ en que se hace mención que el tiempo de Pro--trombina, Fibrinógeno y Plaquetas son las pruebas más fre--cuentes e intensamente alteradas, lo cual también se ha visto en estudios de autores locales⁽²⁴⁾, y sumando a las anteriores pruebas la de Aglutinación por Estafilococo, que se -- considera un método muy sensible para detectar productos de degradación del fibrinógeno y la fibrina y además es simple y rápido de realizar (25-27), propusimos un criterio diagnós--tico con solo éstas cuatro pruebas de hemostasia, en pacien--tes con cuadro clínico predisponente.

Al haberse demostrado que el anterior criterio es -- prácticamente igual de seguro que el de Oski, se sugiere que sea utilizado rutinariamente en los pacientes con diagnós--tico presuncional de CID, disminuyéndose como se menciona ante--riormente, el volúmen de sangre extraído a los pacientes y -- el trabajo al laboratorio.

Los signos clínicos que se incluyeron en el criterio propuesto, son prácticamente los mismos que están incluidos-- en el criterio de Oski, y son los que se encontraron más fre--cuentemente en el grupo de pacientes estudiados.

El hecho de que la calificación de 7 como mínimo para considerar a un paciente como portador de CID, tanto en nuestro criterio como en el de Oski, es meramente una coincidencia.

Con respecto a la Biopsia de piel, el haber encontrado dos pacientes con lesiones histopatológicas indicativas de CID, no es estadísticamente significativo, pero creemos que debe ser ampliado éste estudio, ya que puede ser un procedimiento útil en casos de duda diagnóstica. El resultado se obtiene en forma inmediata y sin daño para el paciente, y pudiera ser todavía más útil en Hospitales que cuentan con Departamento de Patología y no de Hematología Especial.

El paciente que no mostro alteraciones en la biopsia y que según los criterios de laboratorio y clínicos si curso ba con CID, pudo ser debido a que dichas alteraciones eran predominantemente de laboratorio, con pocos signos patológicos en piel, sitio del cual debe tomarse la muestra.

CONCLUSIONES

1.- El criterio que se propone, en el cual se valora el cuadro clínico y los exámenes de laboratorio y que consiste en dar diferente valor a la alteración de cuatro pruebas de Hemostasia (Tiempo de Protrombina, Fibrinógeno, Cuantificación de Plaquetas y Aglutinación por Estafilococo) y a cuatro signos clínicos (Sepsis, Petequias, Sangrado y Trombosis) es tan válido como el criterio de Oski, y es más fácil de --llevar a cabo, por lo cual es recomendable que se adopte como criterio de rutina en pacientes con diagnóstico presuncional de Coagulación Intravascular Diseminada.

2.- La Biopsia de piel puede ser útil en pacientes - con duda diagnóstica de Coagulación Intravascular Diseminada,

la muestra debe tomarse de una zona lesionada(vg. petequia), es un procedimiento inocuo y rápidamente informa si hay CID- así como el tiempo de instalación. Debe ampliarse el estudio al respecto para que sea significativo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Dorantes, M.S.: Enfermedades Diarreicas en el Niño. Ed. Asociación de Medicos del Hospital Infantil de México.- México, D.F., 5 ed., pág. 322, 1978.
- 2.- Colman, R.W.: Disseminated Intravascular Coagulation -- (DIC): An Aproach. Brith Med Bull. 52:679, 1972.
- 3.- Lasch, HB., et al.: Pathophysiology, Clinical manifesta-
tions and Therapy of Consumption-Coagulopathy ("Verbrau-
chs-Koagulopathie"). Am. J Cardiol, 20:381, 1967.
- 4.- McKay, D.G.: Disseminated Intravascular Coagulation. --
New York, Harper and Row, 1965.
- 5.- Hardaway, R.M.: Syndrome of Disseminated Intravascular -
Coagulation. With special reference to Shock and hemo-
rrage. Springfield, Charles C Thomas, 1966.
- 6.- Rodriguez-Erdman, F.: Bleeding due to increased Intra-
vascular blood coagulation: Hemorrhagic Syndromes caused
by consumption of blood clotting factors (consumption --
coagulopathies). N. Engl J Med, 273:1370, 1965.
- 7.- Verstraete, M. et al.: Excessive consumption of blood -
coagulation components as cause of hemorrhagic diathe-
sis. Am J Med, 38:899, 1965.

- 8.- Verstraete, M. et al.: Heparin Treatment of Bleeding. - Lancet, 1:446, 1963.
- 9.- Minna, JD, Robboy, SJ, Colman, Rw.: Disseminated Intravascular Coagulation in Man. Charles C Thomas, Springfield USA, ed 1974, pág. 52.
- 10.- Dorantes, MS.; Diagnóstico de los problemas hematológicos en Pediatría. Ed. Asociación de Médicos del Hospital Infantil de México. México, D.F., 1970.
- 11.- Hamilton, P.: Disseminated Intravascular Coagulation: A Review. J Clin Path. 3:609. 1978.
- 12.- Corrigan, J.: Disseminated Intravascular Coagulation in Septic Shock. Report of three cases not treated with heparin. Am J Dis Child. 126:629, 1973.
- 13.- Weber, AJ.: Platelet participation in blood coagulation; Aspects of Hemostasis. Am J Pathol, 60:19, 1970.
- 14.- Siegal, T. et al.: Clinical and Laboratory aspects of - Disseminated Intravascular Coagulation (DIC): A study - of 118 cases. Haemostas, 39:122, 1978.
- 15.- Robboy, SJ. et al.: Pathology of Disseminated Intravascular Coagulation (DIC). Analysis of 26 cases. Hum Path. 3:327, 1972.

- 16.- Robboy, S.J. et al.: The Skin in Disseminated Intravascular Coagulation. Prospective Analysis of Thirty-six cases. Brith J Der. 88:221, 1973.
- 17.- Kim, HS.: Clinically Unsuspected Disseminated Intravascular Coagulation (DIC). An Autopsy Survey. Am J Cl - Path .66:31, 1976.
- 18.- Oski, FA. Whaun, JM.: Experience with Disseminated Intravascular Coagulation in a Children Hospital. CMA J.- .107:963, 1972.
- 19.- Oski, FA.: Hemostatic Problems in the Newborn. 2nd Ed.- Philadelphia, WB Saunders Company, pag 77, 1972.
- 20.- Sharp, A. et al.: Diagnosis and Management of Disseminated Intravascular Coagulation. Br Med Bull. 33: 265, - 1977.
- 21.- Bowie, E.J. Thompson, JH. Didisheim, P. Owen, CH.: Laboratory of Haemostasis. Mayo Clinic. WB Saunders, Philadelphia USA, Ed. 1971, pag. 93.
- 22.- Manual de laboratorio clínico: Valores normales. IMSS,- S.G.M. México, 1973.
- 23.- Merskey, C. et al.: Quantitative estimation of split -- products of Fibrinogen in human serum, relation to diagnosis and Treatment. Blood, 28:1, 1966.

- 24.- Castañeda D, Olvera C.: Heparina a Infusión continua en lactantes con Coagulación Intravascular Diseminada. Bol. Med Hosp Infant, 34:527, 1977.
- 25.- Hawiger J, Niewiarowski S, Gurewich V, Thomas DP.: Measurement of Fibrinogen and Fibrin Degradation products in serum by staphylococcal clumping test. J. Lab. Clin Med, 75:93, 1970.
- 26.- Leavelle DE, Mertens BF, Bowie EJW, Owen CA: Staphylococcal clumping on microtiter plates: A rapid, simple method for measuring fibrinogen split products. Am J Clin Path, 75: 452, 1971.
- 27.- Leavelle DE, Bowie EJW, Mertens BF, McDuffie FC, Owen CA: Assay for Fibrinolytic split products: Comparison of staphylococcal clumping and hemmagglutination inhibition tests. J Lab Clin Med, 77:993, 1971.
