

11237.
2ej
1-76



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios Superiores
Hospital Regional "20 de Noviembre"
I. S. S. S. T. E.

**MANEJO DE LA COAGULACION INTRAVASCULAR
DISEMINADA EN EL PACIENTE PEDIATRICO**

TESIS RECEPCIONAL DE POSTGRADO

De la Especialidad de:

P E D I A T R I A

Que Presenta

DR. JOSE NESTOR JESUS PULIDO BARBA

Asesor: **DR. ALFREDO MORAYTA RAMIREZ**



México, D. F.

Febrero de 1988

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

CONTENIDO:

- INTRODUCCION

- MATERIAL Y METODOS

- RESULTADOS

- CONCLUSIONES

- COMENTARIOS

- BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION.-

La coagulación intravascular diseminada (CID, coagulopatía de consumo, síndrome de defibrinación) es un trastorno hemorrágico adquirido, que se asocia con una enfermedad primaria, y se caracteriza por múltiples deficiencias de la hemostasia, lo que sugiere la activación incontrolada de la coagulación y fibrinolisis.¹

Antes de abordar el tema de coagulación intravascular diseminada, es conveniente revisar el mecanismo normal de la hemostasis, con la finalidad de comprender de una manera más adecuada las alteraciones que se presentan en la coagulopatía por consumo.

La coagulación es un sistema cibernético que permite mantener un equilibrio entre la formación y destrucción de fibrina en los vasos sanguíneos y se manifiesta en la incoagulabilidad de la sangre circulante y en la adecuada reparación de las lesiones de los vasos.

La lesión de un vaso desencadena un mecanismo en el que participan varios factores al unísono:

- 1.- Factor vascular (vasoconstricción).
- 2.- Plaquetas (primero trombo obturador).
- 3.- Factores de la coagulación.
- 4.- Fibrinolisis.
- 5.- Reparación del vaso lesionado.

HEMOSTASIA PRIMARIA.- Es aquella que tiene por objeto la formación del coágulo plaquetario y es mediada por el factor vascular y el plaquetario.

HEMOSTASIA SECUNDARIA.- Intervienen los factores de la coagulación permitiendo el depósito de fibrina en el tapón inicial plaquetario y la destrucción posterior de éste.

Hay que subrayar que ésta clasificación es puramente didáctica, ya que todos

Los factores intervienen en forma simultánea.^{2,3,4}

La función plaquetaria es múltiple; interviene en la formación del trombo - plaquetario, en la coagulación plasmática y en la inducción e inhibición de la fibrinolisis.

La participación de las plaquetas en la hemostasia secundaria es la siguiente:

- a) Puede activar tanto al factor XII como al XI y protegerlos contra la acción de inhibidores.
- b) Libera fibrinógeno y factor V, recibiendo este último el nombre de FACTOR I PLAQUETARIO.
- c) El factor III PLAQUETARIO, actúa como catalizador de superficie en las reacciones de la fase plasmática de la coagulación.
- d) Después de la reacción de la liberación plaquetaria, el factor X activado se une a receptores de superficie de la plaqueta, formando trombina 60 mil veces más rápida.
- e) Se ha demostrado para la trombina, la presencia de receptores específicos en la membrana plaquetaria (la trombina activada favorece la agregación - plaquetaria).
- f) El factor II PLAQUETARIO hará al fibrinógeno más sensible a la acción proteolítica de la trombina y el FACTOR IV PLAQUETARIO ejercerá acción antihemorrágica favoreciendo la formación del coágulo.
- g) La plaqueta, además de contribuir a la formación del coágulo, regula también su destrucción mediante la liberación de PLASMINOGENO en su membrana.⁴

Para que el proceso de la coagulación se lleve a cabo, es necesaria la presencia de factores activadores así como de inhibidores. Algunas de estas sustancias son verdaderas enzimas que no se consumen durante el proceso de la coagulación, otras son factores que si se consumen durante éste proceso. La estructura química de algunos de éstos factores, como el fibrinógeno, fibrina y trom

bina es bien conocida, mientras que de otros sólo se conocen sus propiedades fisicoquímicas.^{2,4}

Los factores plasmáticos de la coagulación son los siguientes:

FACTOR I	FIBRINOGENO	VIDA MEDIA: 4 a 6 días
FACTOR II	PROTROMBINA	3 a 4 días
FACTOR III	TROMBOPLASTINA TISULAR	
FACTOR IV	IONES DE CALCIO	
FACTOR V	FACTOR LABIL	15 a 24 hrs.
FACTOR VII	FACTOR ESTABLE	4 a 6 hrs.
FACTOR VIII	ANTIHEMOFILICO	12 a 14 hrs.
FACTOR IX	FACTOR CHRISTMAS	18 a 30 hrs.
FACTOR X	FACTOR STUART	49 a 60 hrs.
FACTOR XI	ANTITROMBOPLASTINICO	60 hrs.
FACTOR XII	FACTOR HAGEMAN	50 a 70 hrs.
FACTOR XIII	ESTABILIZADOR DE LA FIBRINA	3 días.

Ultimamente se han agregado el factor FLETCHER o precalicreína y el factor FITZGERALD o cininógeno.³

Desde el punto de vista práctico, la coagulación plasmática puede dividirse en tres fases:

- 1.- Vía intrínseca de activación del FACTOR X.
- 2.- Vía extrínseca de activación del FACTOR X.
- 3.- Vía común, que es la etapa que sigue a la activación del FACTOR X y que termina con la formación de fibrina.

SISTEMA INTRINSECO:

Intervienen solo los elementos que se encuentran dentro de los vasos sanguíneos; los factores de superficie XII y XI reaccionan al ponerse en contacto con una superficie distinta a la del endotelio vascular, formando un complejo de activación, que en presencia de Ca^{++} activan al factor IX.

En la siguiente etapa, el factor IX activado, junto con el factor VIII, fosfolípidos plaquetarios y Ca^{++} , activan el factor X.^{4,5}

SISTEMA EXTRINSECO:

Cuando la sangre se pone en contacto con otros tejidos distintos, la tromboplastina tisular, junto con el factor VII y el Ca^{++} forman un complejo que también activa el factor X; de éste punto, ambos sistemas prosiguen idénticamente.

VIA COMUN:

En la tercera secuencia del factor X activado, en presencia del factor V, fosfolípidos plaquetarios y Ca^{++} , forman un complejo que activará protrombina a trombina. Posteriormente la trombina dividirá al fibrinógeno en fibrinopéptido y monómeros de fibrina, los cuales subsecuentemente se polimerizan y son estabilizados como fibrina insoluble por medio del factor XIII e iones de Ca^{++} . Antes de tomar parte en la reacción, el factor XIII es activado por la trombina (Fig. 1).^{4,5}

La formación de fibrina es una etapa importante en la hemostasis, trombosis y reparación tisular, ya que la fibrina formada solidifica el tapón hemostático de plaquetas y brinda una matriz para la formación de tejido conectivo reparador, con proliferación de fibroblastos y crecimiento de capilares.

Al final de todo este proceso, la fibrina desaparece fundamentalmente por el proceso de fibrinólisis con el objeto de establecer las condiciones normales.

FIBRINOLISIS:

Es causada por la plasmina que se forma a partir de un precursor llamado plasminógeno, abundante en el plasma y producido por el hígado.

El plasminógeno se transforma en plasmina por una gran variedad de activadores, entre los cuales predomina el factor XII.

La plasmina es una endopeptidasa parecida a la tripsina, que ataca a la fibrina, fibrinógeno y varios factores de la coagulación produciendo factores lti-
cos.^{2,4}

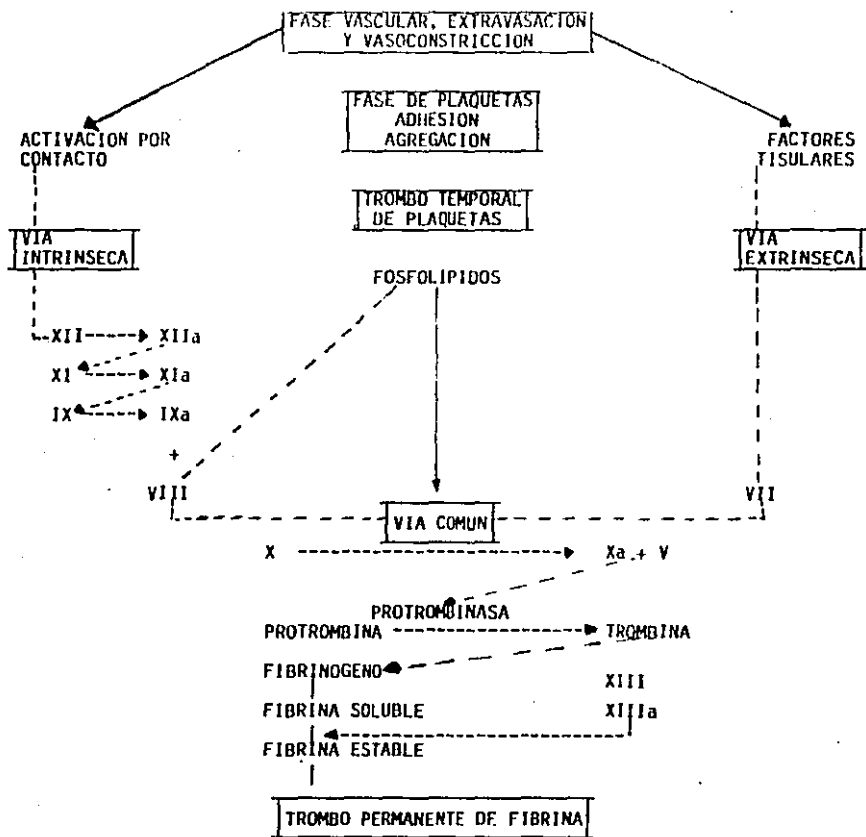


Fig. 1

Para que se presente el síndrome de coagulación intravascular diseminada, es necesario que la sangre circulante, se exponga a aquellos agentes capaces de iniciar la coagulación; por otro lado también se requiere, que los mecanismos celulares que se encargan de la extracción de los factores activados, se encuentren alterados o bien, sean insuficientes para detener la actividad de las sustancias procoagulantes.⁶

Entre los mecanismos normales de defensa contra la trombosis se encuentran los siguientes:

SISTEMA RETICULOENDOTELIAL:

La fibrina y otras sustancias que participan en la coagulación, suelen ser eliminadas normalmente de la circulación por el sistema reticuloendotelial, para impedir que formen nidos con trombosis posterior.^{6,7}

El papel del sistema reticuloendotelial ha sido comprobado experimentalmente con conejos, a los que se les administran dos inyecciones intravenosas de en dotoxinas de E. coli con intervalo de 24 hrs.; después de la segunda inyección se produce coagulopatía por consumo con microtrombos difusos.

Se supone que la primera dosis de endotoxina es captada por el sistema reticuloendotelial (SRE), saturando así su capacidad, de manera que la segunda dosis, estimula la coagulación, la que tiene lugar por activación del factor XII, aglomeración de plaquetas y lesión de las células endoteliales.

Si se bloquea previamente el SRE, bastará una sola inyección de endotoxina para desencadenar CID (coagulación intravascular diseminada).^{8,9}

HIGADO:

El suero contiene cierto número de factores de la coagulación activados y no consumidos en la reacción de coagulación.

Se ha comprobado que de estos factores séricos, depende la activación ulterior de la coagulación. Algunos de estos factores han sido identificados como fac

tores X y XII activados y se comprobó que son eliminados de la circulación por el hígado. Así en pacientes con función anormal del hígado, se dificulta el aclaramiento de los factores séricos, predisponiendo al individuo a trombosis y coagulación intravascular.

SISTEMA FIBRINOLITICO:

El tercer mecanismo de defensa contra la coagulación, ha sido ampliamente estudiado y se ha comprobado su importancia en la prevención de la trombosis. La producción de coagulopatía por consumo experimental, mediante la inyección intravenosa de trombina en ratas, mostró que la administración adicional de ácido épsilon-aminocaproico, inhibidor efectivo de la fibrinólisis, produce formación extensa de microtrombos, mientras que a los animales testigo a los que se les administró únicamente trombina, eliminaron todo el depósito intravascular de fibrina en el curso de una hora.^{6,7,10}

COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA

DEFINICION:

Es un proceso intermediario o final de numerosos padecimientos, característicamente agudo y poco frecuentemente subagudo o crónico, en el que existe precipitación intravascular difusa de fibrina, en especial a nivel de la microcirculación, condicionada por la producción o introducción de sustancias trombotóxicas, con formación de trombosis, depleción de factores de la coagulación, diátesis hemorrágica y fibrinólisis secundaria.^{6,11,12,13}

PERSPECTIVA HISTORICA:

La propiedad de los extractos de tejidos de estimular la coagulación y su importante papel en la homeostasia normal, fueron sólidamente establecidos a comienzos del siglo XX.¹ Aunque esta serie de aseveraciones estuvieron basadas en la experimentación por separado de las funciones de los productos sanguíneos involucrados en la coagulación, de los cuales los experimentos de De-

Banville en 1834 al provocar el fenómeno de Coagulación Intravascular Diseminada, al inyectar en los vasos una emulsión de tejido cerebral, marcaron la pauta para las investigaciones siguientes de ésta patología.^{14,15}

En 1936, Dieckman describió la aparición de hemorragia con sangre incoagulable en una paciente con abruptio placentae. En 1951, Schneider confirmó el hallazgo de desfibrinación en casos de abruptio placentae y utilizó el término coagulación intravascular diseminada para describir la fisiopatología de este trastorno. Planteó que el proceso se iniciaba por el paso a la circulación, inducido por el desprendimiento, de tromboplastina hística que, a su vez, activaba la coagulación con la consiguiente desaparición del fibrinógeno.¹

ETIOPATOGENIA:

El síndrome de coagulación intravascular diseminada se puede desencadenar por múltiples causas. La causa más común del deterioro de la hemostasia y la hemorragia clínicamente evidente en el lactante es el síndrome de CID, desencadenada por síndrome de sufrimiento respiratorio, septicemia, enterocolitis necrosante u otros trastornos subyacentes graves. Como sucede con pacientes de mayor edad con choque, asfixia o infección agobiante, la CID constituye un hallazgo frecuente.¹⁶

Como la CID es una complicación de una enfermedad primaria, es más apropiada una clasificación etiológica como la siguiente:

A.- Infecciones

- 1.- Bacteriana.
- 2.- Parasitaria.
- 3.- Micótica.
- 4.- Rickettsiasica.

B.- Neoplasias

- 1.- Leucemia promielocítica.

C.- Trastornos inmunológicos

- 1.- Reacciones transfusionales con hemólisis intravascular.
- 2.- Reacciones por fármacos.
- 3.- Síndrome trombóticos como complicación del lupus eritematoso.

D.- Estados con lesiones hísticas extensas

- 1.- Traumatismos graves.
- 2.- Quemaduras.
- 3.- Insolación.
- 4.- Shock hemorrágico.
- 5.- Complicaciones postoperatorias.

E.- Complicaciones del embarazo y parto

- 1.- Aborto séptico y amniotitis.
- 2.- Desprendimiento prematuro de placenta.
- 3.- Embolismo de líquido amniótico.
- 4.- Feto muerto y retenido.
- 5.- Toxemia del embarazo.
- 6.- Mola hidatidiforme.

F.- Otros

- 1.- Hemangioma gigante (síndrome de Kasabach-Merritt).
- 2.- Mordeduras de serpientes.
- 3.- Púrpura fulminante.
- 4.- Síndrome de sufrimiento respiratorio idiopático en el recién nacido.

Como el propósito de esta tésis no es desarrollar el tema por completo en cuanto etiopatogenia se refiere sobre CID, únicamente nos concretaremos a describir las anomalías y la etiopatogenia de la CID relacionada con el proceso de origen infeccioso.

En la edad pediátrica, la causa más frecuente e importante de CID, es sin duda la infección, y de ésta la producida por gérmenes gram negativos.

Las endotoxinas de las bacterias gram negativas y los lípidos tisulares, pueden desencadenar el mecanismo de la coagulación y favorecer el consumo de los factores VIII, V, II, I principalmente. ^{17,18,19}

El problema se exagera en los neonatos prematuros pues son inadecuados sus mecanismos de protección contra la coagulación acelerada, como sucede con la

reducción de las concentraciones de antitrombina III y proteína C que se observan característicamente en esos pacientes, además de que en algunos neonatos con infección, los factores dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X) parecen estar más disminuidos que los factores lábiles (V y VIII) que se encuentran reducidos típicamente en la CID.¹⁶

Las bacterias que producen endotoxinas, provocan la formación de fibrina dentro de los vasos sanguíneos por diferentes mecanismos a saber:

- a) Lesionan el endotelio vascular, lo que inicia la activación del factor XII.
- b) Acción directa de la endotoxina sobre el factor Hageman.
- c) Son absorbidas por las plaquetas, propiciando su agregación y destrucción; liberando fosfolípidos plaquetarios de acción tromboelastina potente.
- d) Activan el sistema fibrinolítico (plasminógeno), propiciando la lisis de la fibrina, por lo que es muy frecuente que en los estudios histopatológicos sea difícil demostrar la fibrina dentro de los vasos, pues se conoce que la plasmina continúa su acción después de la muerte.^{2,4,5}

Otras de las acciones biológicas de las endotoxinas que no han sido completamente asociadas al síndrome de CID, pero que forman parte importante en la fisiopatología de la sépsis como factor desencadenante para la aparición de la CID, son las siguientes:

- a) Movilización del Interferón.
- b) Inducción de la reacción de Schwartzman.
- c) Reacción febril bifásica.
- d) Inducción de leucopenia seguida de leucocitosis.
- e) Disminución de las plaquetas.
- f) Lesión del endotelio vascular.
- g) Alteración del metabolismo de hidratos de carbono.
- h) Alteraciones subcelulares y celulares.

l) Alteraciones hemodinámicas diversas.

FISIOPATOLOGIA:

Al iniciarse el proceso de la coagulación, se producen tres alteraciones principales:

- a) Coagulación de la sangre (hipercoagulabilidad).
- b) Consumo y reposición de factores de la coagulación.
- c) Fibrinólisis.

Dependiendo del grado de consumo de los factores de la coagulación y plaquetas, de la capacidad del hígado, sistema reticuloendotelial y órganos hematopoyéticos para restituirlos y del grado de fibrinólisis, se producirán distintas manifestaciones clínicas, como son trombosis de grandes vasos, de la microcirculación, sangrados por diátesis hemorrágicas, estado de choque y anemia. En los pacientes con CID desencadenada por procesos infecciosos secundarios a bacterias gram negativas, Thal señala que el cuadro clínico, puede depender de múltiples factores, entre los cuales está la cantidad de endotoxina circulante, velocidad y tiempo en que se absorba. A dosis pequeñas puede ser prácticamente asintomático, dosis mayores producen estado de choque y CID y dosis muy altas pueden producir la muerte en estado de choque fulminante sin trombosis demostrable.⁶

Básicamente, la CID secundaria a infección puede ser desencadenada por dos mecanismos a saber:

- a) Por lesión endotelial, con exposición de fibras colágenas subyacentes y activacion del factor XII.
- b) Por liberación del factor tisular que en presencia del factor VII desencadena el sistema extrínseco.^{3,4,5,6}

A los pocos segundos de producida la lesión endotelial y de activarse el fac-

tor de Hageman, las plaquetas se adhieren casi simultáneamente a las sustancias subendoteliales que quedaron expuestas al producirse la lesión vascular. La interacción de la colágena y las plaquetas, determina a través de la glucólisis y del sistema de la adenilciclasa, la formación de AMPc, liberación plaquetaria de serotonina y ADP endógeno. Al ser expulsado el ADP, da origen a la formación de agregados plaquetarios, dejando en libertad al FACTOR 3 PLAUQUETARIO, que junto con otros factores presentes en el plasma intervienen en el mecanismo de la coagulación.

El producto final de la activación del mecanismo de la coagulación, lo constituye la formación de trombina, sustancia clave en el proceso de la coagulación, de la que se mencionan las siguientes acciones:^{2,3,4,12}

- a) Activación del factor XIII (estabilizador de la fibrina).
- b) Formación de fibrinopéptido A y B (sobre fibrinógeno).
- c) Formación de agregados plaquetarios irreversibles.
- d) Liberación de factor 4 plaquetario (neutraliza a la heparina).
- e) Activa el factor V y VIII (bajos en la CID).
- f) Estimula la fibrinolisis al actuar sobre el plasminógeno.

El depósito de fibrina tras la CID, habitualmente estimula la fibrinolisis secundaria, la cual produce: un nivel reducido de plasminógeno, productos de degradación de la fibrina y falta de aumento o descenso en la actividad fibrinolítica por los niveles de plasminógeno bajos.

Los productos de degradación del fibrinógeno y fibrina, consisten fundamentalmente en cuatro fragmentos importantes como resultado de la acción de la plasmina y se designan como fragmentos "X,Y,D,E" y cuentan con una poderosa acción anticoagulante, principalmente los fragmentos "X y Y" a través de una acción directa de la antitrombina. Pueden formar complejos con monómeros de

fibrina , impidiendo la coagulación de ésta última, además de interferir con la conversión del fibrinógeno a fibrina por inhibición de la polimerización, resultando la formación de coágulos de fibrina con estructura defectuosa.^{2,4,20}

El activador del plasminógeno se libera en el interior de los vasos, a partir de sus paredes o en el sitio donde se deposita la fibrina; su liberación probablemente se deba a anoxia local. Este activador experimenta absorción de la fibrina y activa el plasminógeno adyacente.

El sistema plasminógeno-plasmina, está bioquímicamente dispuesto para tener su actividad rápidamente controlada por los inhibidores, tanto de la plasmina como de la activación del plasminógeno del plasma. Sin embargo, en los trombos, el sistema plasminógeno-plasmina está dispuesto para tener su actividad reforzada y sostenida, como consecuencia de varias consideraciones: la plasmina es activada cuando existe relación espacial próxima en la fibrina y además la reacción es independiente de los inhibidores existentes en los humores.^{3,4}

MANIFESTACIONES CLINICAS:

El cuadro clínico de la CID es tan variado como las enfermedades con las cuales se puede asociar. Sin embargo, se pueden identificar ciertos hechos destacados. En primer lugar, destaca el llamativo púrpura, generalmente equimótico y la pronunciada tendencia a la hemorragia en sabana en un paciente muy grave. Segundo, el paciente afectado, muestra evidencia de anemia y diversos grados de insuficiencia circulatoria, que se manifiestan por palidez, hipoperfusión de los dedos y ortijos, taquicardia e hipotensión cuando no hay shock. Estos hallazgos caracterizan a la CID aguda, que es la forma más frecuente de éste trastorno. Un cuadro clínico menos fulminante se ve en la expresión crónica de la CID, en que el proceso de coagulación intravascular se mantiene en un grado bajo de actividad, compensado en forma parcial por el huésped.^{1,13,15,21}

Los recién nacidos con CID, usualmente se presentan con sitios de punción que

resuman sangre, hemorragia gastrointestinal o ambas cosas. Sin embargo, puede ocurrir hemorragia en cualquier sitio.¹⁶

En el presente trabajo describiremos la forma aguda de la CID, que es la más frecuente en la edad pediátrica y que es también la que presentan los pacientes septicémicos.

Para comprender las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes que desarrollan CID, es necesario comprender las etapas que se presentan conforme la patología va avanzando.

FASE I: HIPERCOAGULABILIDAD

FASE II: CONSUMO DE FACTORES

FASE III: TERMINAL (IRREVERSIBLE)

En la primera fase, una vez desencadenado el proceso de la coagulación, los depósitos de fibrina pueden bloquear el flujo capilar produciendo daño histico isquémico de diversas magnitudes, dependiendo del órgano afectado. En esta etapa no existen manifestaciones de hemorragia y el diagnóstico depende la mayoría de las veces de la sagacidad del clínico o de las alteraciones de laboratorio que se encuentran principalmente en el recuento de plaquetas.

El paciente se encuentra con fascies tóxica incipiente, alteración del estado de conciencia (letargia), elevación térmica importante, taquipnea sin patología pulmonar aparente, taquicardia con tensión arterial disminuida, oliguria y datos de deshidratación.

En algunos casos en lactantes deshidratados, con choque séptico, frecuentemente con catéteres venosos, aparecen trombosis venosas, seguidas de espasmo local a nivel arterial y necrosis sólo de los dedos de las manos o de los pies.^{11, 12, 22}

Los datos de laboratorio en esta etapa pueden confundir con mucha facilidad al médico, sobre todo si este está en espera de alteraciones importantes de los tiempos de coagulación.

En la fase II (consumo de factores), los factores de la coagulación y las plaquetas, descienden a niveles "no hemostáticos". Las manifestaciones de hemorragia aparecen y el diagnóstico suele ser más fácil.

El paciente presenta una fascies tóxica evidente, con alteración en el estado de conciencia (estupor), fiebre mayor de 39°C. (hipotermia en los recién nacidos y lactantes menores), manifestaciones de acidosis metabólica, oliguria, taquicardia, deshidratación con signos de colapso vascular periférico (piel marmórea, acrocianosis, retardo en el llenado capilar), hepatomegalia, ictericia, manifestaciones hemorrágicas como petequias, equimosis, evacuaciones con sangre oculta, hematuria, etc.

Las pruebas de laboratorio muestran alteraciones en los tiempos de coagulación, fibrinógeno y plaquetas bajos y los productos de degradación de la fibrina son fácilmente demostrables.

Si el paciente no se trata de manera adecuada, puede llegar a la fase III o terminal del síndrome; en esta etapa, el paciente puede encontrarse en coma con estado de choque profundo, cianosis, hipotermia, hipotensión arterial severa, pulmón de choque, signos de falla miocárdica, petequias generalizadas y hemorragias profusas.^{11,12,22,23}

Desgraciadamente, los esfuerzos terapéuticos en esta fase terminal, nunca tienen éxito y los pacientes mueren con hemorragia profusa a todos los niveles, sin que esto se pueda evitar.^{14,24,25}

DIAGNOSTICO:

El diagnóstico de la CID, puede hacerse desde el punto de vista clínico y de laboratorio. El diagnóstico clínico es de gran trascendencia, porque permite la sospecha temprana del síndrome en base al conocimiento de los factores y enfermedades capaces de generarlo y por las manifestaciones trombohemorrágicas que no siempre están presentes.

Lo más importante para hacer el diagnóstico clínico oportuno de la coagulopatía por consumo, es "SOSPECHAR" este síndrome.²⁵

Tradicionalmente, se ha establecido que el diagnóstico de laboratorio de la CID, lo hace la demostración de niveles bajos de plaquetas, el aumento de los tiempos de coagulación, la disminución del fibrinógeno y la detección de productos de la fibrina.^{20,26,27}

Sin embargo, al hacer el diagnóstico por laboratorio, hay que tener en cuenta que los resultados variarán de acuerdo a la fase en que se encuentra la coagulación.²⁸

Tomando en cuenta que la característica común a todas las formas de la CID es la formación de trombina, se ha formulado para su diagnóstico un acceso diferente por medio de la detección de los productos finales de la coagulación. Estos son los monómeros y los productos líticos de la fibrina, que son depurados de la circulación más lentamente que la trombina y que los factores de la coagulación activados, y su presencia en la sangre refleja específicamente la elaboración de trombina.

Las pruebas que miden estos productos se llaman de PARACOAGULACION, ya que producen coagulación (gelificación) del plasma con sustancias que no tienen nada que ver con la misma.^{20,29}

Se han descrito hasta el momento tres de estas pruebas:

Criopofibrinas, gelación del etanol y precipitación con sulfato de protamina. La prueba de las criopofibrinas es poco específica, debido a que puede ser positiva también por la presencia de crioglobulinas.

La gelificación del etanol es una prueba reproducible, de fácil ejecución y específica para monómeros de fibrina, pero hay casos de CID en los cuales es negativa.

La prueba de precipitación con sulfato de protamina, descrita originalmente por Kowalsky en 1968 era poco específica, pero dos años más tarde Niewiarowski, modificó la técnica haciendo exponer el plasma problema a diluciones progresivamente mayores de sulfato de protamina y observando cual era la mayor dilución en la cual todavía ocurría precipitación (normal 1:10). Esta prueba además de valorar los monómeros de fibrina, detecta también productos tempranos de la degradación de la fibrina.

Las pruebas para la identificación de los productos líticos de la fibrina y del fibrinógeno se basan en su mayoría en procesos inmunológicos y parten del conocimiento de que ambos productos de degradación, conservan su identidad antigénica y por lo tanto es posible que reaccionen con un suero antifibrinógeno.¹⁴

La prueba que se considera más rápida y sensible para determinar productos líticos de fibrina y fibrinógeno, es la de inhibición de la hemaglutinación descrita por Merskey.^{26,29}

Con seguridad, se puede anticipar que la antitrombina III y la macroglobulina alfa-2, serán incluidas especialmente en la evaluación de laboratorio de la CID, puesto que éstos son los principales inhibidores de la trombina y la plasmina, respectivamente. Bick y cols. han confirmado en forma evidente que la actividad de la antitrombina III está disminuida en la CID, y refleja la respuesta a la terapéutica con heparina en este trastorno.¹

Desgraciadamente la mayoría de estas pruebas no se practican de rutina en la mayoría de los hospitales en México.

Entre las pruebas de laboratorio que deben solicitarse de primera instancia como auxiliares para un diagnóstico precoz son:

a) Biometría hemática completa.

- b) Frotis de sangre periférica.
- c) Tiempos de coagulación (TPT, TP, TT).
- d) Dosificación de fibrinógeno.
- e) Productos de degradación del fibrinógeno.

A continuación enunciamos los hallazgos de laboratorio encontrados en cada fase de la CID:

FESE I (DE HIPERCOAGULABILIDAD):

- 1.- Anemia y leucopenia.
- 2.- Fibrinógeno aumentado (mayor de 400 mg).
- 3.- TPT y TT normales (TP puede estar ligeramente aumentado).
- 4.- Plaquetas disminuidas (menos de 150 mil).
- 5.- Sulfato de protamina positivo, lo mismo que la prueba de Merskey.
- 6.- Lisis de euglobulina negativa.

FASE II (DE CONSUMO):

- 1.- Anemia moderada.
- 2.- TP prolongado (no corrige con la administración de vitamina K).
- 3.- TT prolongado.
- 4.- Fibrinógeno disminuido (50 a 100 mg).
- 5.- Plaquetas disminuidas (menos de 50 mil).
- 6.- Pruebas de fibrinólisis positivas.

FASE III (TERMINAL):

- 1.- Sangre incoagulable.
- 2.- TP menor de 10%, TPT mayor de 200".
- 3.- Fibrinógeno huellas. Plaquetas menores de 10 mil.
- 4.- Pruebas de fibrinólisis positivas.

TRATAMIENTO:

Existen tres aspectos importantes en el cuidado terapéutico completo de la coagulación intravascular diseminada:

- 1.- Tratamiento agresivo de la enfermedad de base.
- 2.- Frenar el consumo de factores de la coagulación.
- 3.- Reponer los factores de la coagulación.¹

Al eliminar el padecimiento desencadenante, se detiene la CID y se propicia la corrección espontánea de las alteraciones hematológicas.³⁰

Hasta el momento actual no existe un consenso general de tratamiento específico en cuanto a la cuagulopatía en sí.

En la gran mayoría de las series de casos, se han llevado a cabo tres tipos de tratamiento principalmente y han consistido en la administración de plasma fresco, administración de heparina y realización de exanguinotransfusión, sin que se haya enconcentrado una preferencia para el uso de un sólo tipo de tratamiento, situación que motivó la realización del estudio que presentamos.

A continuación se mencionan las diferentes opiniones acerca de los tratamientos arriba enunciados.

PLASMA FRESCO:

Se recomienda administrar plasma fresco congelado a dosis de 10 a 15 ml/Kg de peso corporal (dependiendo la sangre total que se ha administrado). Dicho tratamiento constituye la terapéutica de restitución conservadora de los factores de la coagulación depletados, además de antitrombina III. Más que agregar "gasolina al fuego", como algunos autores mencionan, tal tratamiento se ha asociado a menudo con el control objetivo de la hemorragia y, en estas situaciones, se continúa de acuerdo con las circunstancias clínicas del paciente.^{1,31,32}

La dosis a administrar de plasma fresco congelado, se recomienda repetir cada

12 o 24 hrs. El límite buscado por algunos autores es la reducción o cese de las hemorragias importantes y no la normalización de las pruebas de laboratorio, lo cual frecuentemente es imposible de lograr.¹⁶

HEPARINA:

Puesto que la heparina potencia la inhibición de la trombina, de la plasmina y de los factores XII, XI, IX y X activados por la antitrombina III, teóricamente es el agente ideal para el tratamiento de la CID, siempre que haya un nivel adecuado de antitrombina III, sin la cual la heparina no tiene ningún significado como anticoagulante en la CID.¹

La dosis diaria intravenosa de heparina, descrita por algunos autores, es de 300 a 600 U/kg, administrada como inyecciones intermitentes de 50 a 100 U/kg cada 4 horas o a infusión continua de 10 a 20 U/kg/hora, después de una dosis de carga inicial de 50 U/kg.¹

Aunque no hay estudios definitivos que hayan confirmado los méritos relacionados de estos dos regímenes, cada vez se recomienda más la infusión continua, sobre la base de que es más fisiológica y posiblemente más inocua.

En un estudio realizado en el Hospital General del Centro Médico la Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social, se llevó a cabo la utilización de heparina a dosis de 100 U/kg/día a infusión continua en 34 pacientes que desarrollaron CID secundaria a sépsis, encontrando una adecuada evolución clínica y de laboratorio, independientemente de la fase de la CID en que se encontraban al ser sometidos al tratamiento.³³

EXANGUINOTRANSFUSION:

Existen pocos estudios relacionados con este procedimiento y muchos autores opinan que su uso debe limitarse como acción heroica cuando el cuadro de la coagulopatía no se ha detenido con las dos primeras medidas expuestas anteriormente.

Se ha sugerido la administración de exanguinotransfusión, como un medio para eliminar toxinas, factores de la coagulación activados y productos del desdoblamiento de la fibrina potencialmente nocivos y para proporcionar niveles normales de factores de coagulación, sin alterar el volumen circulatorio.¹⁶

En un estudio realizado en la Ciudad de Ohio, reportan la evolución satisfactoria de pacientes con CID, tratados con éste método a recambios isovolumétricos cada 12 horas, con regresión de las manifestaciones de sangrado y corrección de los parámetros de laboratorio de las pruebas de coagulación.³⁴

MATERIAL Y METODO.-

Se llevó a cabo un estudio prospectivo para valorar la evolución de los pacientes que desarrollaron Coagulación Intravascular Diseminada (CID) dentro del servicio de Infectología Pediátrica, sometiéndolos a tres grupos de tratamiento que incluyeron: transfusión de plasma fresco, heparina y exanguinotransfusión, de manera independiente y al azar, durante el periodo comprendido entre Enero a Noviembre de 1987.

CRITERIOS DE INCLUSION:

1.- Todos aquellos pacientes que desarrollaron durante su estancia en el servicio manifestaciones clínicas y/o de laboratorio compatibles con CID.

2.- Determinación de los siguientes exámenes de laboratorio antes de iniciar el tratamiento escogido:

- Biometría hemática completa con recuento total de plaquetas.
- Tiempos de coagulación (TPT, IT, TP).
- Determinación de fibrinógeno sérico.

3.- Determinación de la fase del síndrome de CID en que se encontraron al inicio del tratamiento, según el siguiente criterio:

FASE I (HIPERCOAGULABILIDAD):

- a) Anemia y leucopenia
- b) Plaquetas disminuidas (menos de 150 mil)
- c) TPT y TP normales (TP pudiendo estar ligeramente alargado)
- d) Fibrinógeno aumentado (mayor de 400 mg)

FASE II (DE CONSUMO):

- a) Anemia moderada
- b) Plaquetas disminuidas (menos de 50 mil)
- c) Tiempos de coagulación prolongados
- d) Fibrinógeno disminuido (menos de 150 mg)

FASE III (TERMINAL):

- a) Tiempo de protrombina menor del 10%
- b) Tiempo parcial de tromboplastina mayor de 200"
- c) Plaquetas menores de 10 mil
- d) Fibrinógeno huellas

3.- Determinación de los exámenes de laboratorio enunciados en el punto 2, a las 24, 48 y 72 hrs como mínimo después de iniciado el tratamiento.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

1.- Pacientes con coagulopatías primarias de tipo hereditario o adquirido como:

Deficiencias de factores de la coagulación

Deficiencia de vitamina K

Hepatopatía parenquimatosa

Cardiopatía congénita

Enfermedad renal

Disproteinemias

Anticoagulantes circulantes

Trastornos trombóticos hereditarios o adquiridos

Enfermedad hemorrágica del recién nacido.

2.- Pacientes en quienes se hubiera iniciado administración de plasma fresco, heparina o en quienes se hubiera realizado una o más exanguinotransfusiones previas a la determinación de los exámenes de laboratorio enunciados en el punto 2 de los criterios de inclusión.

3.- Se excluyó a los pacientes que ameritaron la administración de dos o más de los tratamientos mencionados previamente.

VARIABLES ESTUDIADAS:

EDAD:

Se agrupó a los pacientes en los siguientes grupos de edad:

Recién nacidos: menores de 28 días.

Lactantes: menores de 2 años.

Preescolares: entre 2 y 6 años.

Escolares: mayores de 6 años.

SEXO:

Se estudió la predominancia en la que se presentó CID entre niños y niñas.

MORTALIDAD:

Se determinó la mortalidad global, así como la mortalidad por cada grupo de tratamiento, dependiendo de la fase de CID y la correspondiente a cada sexo.

FRECUENCIA:

Se determinó la frecuencia con la que la CID se presentó en el servicio de Infectología Pediátrica durante el periodo comprendido entre Enero a Noviembre de 1987.

ETIOLOGIA:

Se determinó la causa desencadenante de la CID, así como el germen más frecuentemente aislado.

FASE DE LA CID EN QUE SE REALIZO EL DIAGNOSTICO:

Se determinó en base a los exámenes de laboratorio enunciados en el punto 3 de los criterios de inclusión.

TRATAMIENTO:

Se llevó a cabo con plasma fresco, heparina y exanguinotransfusión.

EVOLUCION:

Se determinó como evolución favorable a los pacientes en quienes desaparecieron las manifestaciones clínicas de sangrado o las alteraciones de laboratorio en un lapso de 72 horas después de haber iniciado el tratamiento.

RESULTADOS.-

Durante el periodo comprendido entre Enero a Noviembre de 1987, se decidió valorar la evolución de los pacientes que desarrollaron CID dentro del servicio de Infectología Pediátrica, sometiendo a tres grupos de tratamiento diferentes, escogidos al azar.

VARIABLES ESTUDIADAS:**FRECUENCIA:**

De un total de 214 pacientes que ingresaron al servicio de Infectología Pediátrica, durante Enero a Noviembre de 1987, 20 pacientes desarrollaron síndrome de Coagulación Intravascular Diseminada (CID), todos ellos con el diagnóstico inicial de septicemia.

<u>TOTAL DE INGRESOS</u>	<u>PACIENTES CON SEPTICEMIA</u>	<u>DESARROLLARON CID</u>
214	54 (25.2%)	20 (9.34%)*

*frecuencia del total de ingresos.

EDAD:

En pacientes que desarrollaron CID, variaron entre 7 días y 11 años.

<u>EDADES</u>	<u>NUMERO DE PACIENTES</u>	<u>%</u>
Recién nacidos	7	35
Lactantes	9	45
Preescolares	3	15
Escolares	<u>1</u>	<u>5</u>
TOTAL	20	100%

Del total de pacientes que desarrollaron CID, 16 pacientes fueron menores de 2 años de edad (80%).

SEXO:

En pacientes que desarrollaron CID:

Masculino	12 (90%)	Femenino	8 (10%)
-----------	----------	----------	---------

ETIOLOGIA:

Todos los pacientes que desarrollaron CID, cursaron con septicemia, evidencia da clínicamente y con exámenes de laboratorio.

GERMENES AISLADOS:

De los 20 pacientes que desarrollaron coagulopatía, en 15 se encontraron hemo cultivos positivos y en los 5 restantes, no fué posible hallar el germen causal.

<u>HEMOCULTIVO POSITIVO</u>	<u>GRAM NEGATIVOS</u>	<u>GRAM POSITIVOS</u>
15	10 (66.6%)	5 (33.3%)

<u>GRAM NEGATIVOS</u>	<u>NUMERO DE PACIENTES</u>
Klebsiella pneumoniae	3
Pseudomonas aeruginosa	2
Echerichia coli	2
Haemophilus influenzae	2
<u>Enterobacter cloacae</u>	<u>1</u>
TOTAL:	10

<u>GRAM POSITIVOS</u>	<u>NUMERO DE PACIENTES</u>
Staphilococcus aureus	5

TRATAMIENTO: Se dividieron tres grupos de pacientes, escogidos al azar e independientemente de la fase de la CID en que se realizó el diagnóstico:

GRUPO I: Administración de plasma fresco 10 ml/kg cada 12 horas.

GRUPO II: Heparina 100 U/kg/día a infusión continua.

GRUPO III: Exanguinotransfusión cada 12 horas a un recambio isovolumétrico.

En los tres grupos de pacientes, se llevó a cabo el tratamiento de la enferme

dad de base con antibioticoterapia, así como la corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas que se encontraron y la administración de concentrado globular y plaquetario en todos aquellos pacientes que lo ameritaron.

GRUPO I:PLASMA

EDAD	SEXO	GERMEN AISLADO	FASE DE LA CID EN LA QUE SE INICIO EL TRAT.
18 días	femenino	Staphilococcus aureus	II
26 días	masculino	Klebsiella pneumoniae	II
39 días	masculino	Pseudomonas aeruginosa	II
55 días	masculino	Staphilococcus aureus	II
4 meses	femenino	Staphilococcus aureus	II
6 meses	femenino	Haemophilus influenzae	II
11 meses	femenino	No se aisló	I

TOTAL DE PACIENTES: 7

GRUPO II:HEPARINA

EDAD	SEXO	GERMEN AISLADO	FASE DE LA CID EN LA QUE SE INICIO EL TRAT.
13 días	masculino	Staphilococcus aureus	II
1 año	femenino	No se aisló	II
1 año	femenino	No se aisló	II
3 años	masculino	Pseudomonas aeruginosa	II
4 años	masculino	No se aisló	II
11 años	masculino	Enterobacter cloacae	II

TOTAL DE PACIENTES: 6

GRUPO III:EXANGUINOTRANSFUSION

EDAD	SEXO	GERMEN AISLADO	FASE DE LA CID EN LA QUE SE INICIO EL TRAT.
7 días	masculino	Echerichia coli	III
9 días	masculino	Echerichia coli	II
14 días	masculino	Staphilococcus aureus	II
1 mes	Femenino	No se aisló	II
6 meses	masculino	Haemophilus influenzae	II
6 meses	femenino	Haemophilus influenzae	III
5 años	masculino	Klebsiella pneumoniae	III

TOTAL DE PACIENTES: 7

EVOLUCION:

Se determinó como evolución favorable de los pacientes en quienes desaparecieron las manifestaciones clínicas de CID, así como en quienes desaparecieron las alteraciones de laboratorio en un lapso de 72 horas después de iniciado el tratamiento, analizando estos parámetros dependiendo de la fase de la CID en la que se realizó el diagnóstico y en cuanto a cada grupo de tratamiento.

PACIENTES EN FASE I DE CID

TOTAL DE PACIENTES	EVOLUCION FAVORABLE	FALLECIERON
1	1	0

PACIENTES EN FASE II DE CID

TOTAL DE PACIENTES	EVOLUCION FAVORABLE	FALLECIERON
16	11	5

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

PACIENTES EN FASE III DE CID

TOTAL DE PACIENTES	EVOLUCION FAVORABLE	FALLECIERON
--------------------	---------------------	-------------

3

0

3

EVOLUCION EN CUANTO A CADA GRUPO DE TRATAMIENTO:

GRUPO I:

PLASMA

TOTAL DE PACIENTES	EVOLUCION FAVORABLE	FALLECIERON
--------------------	---------------------	-------------

7

4

3

GRUPO II:

HEPARINA

TOTAL DE PACIENTES	EVOLUCION FAVORABLE	FALLECIERON
--------------------	---------------------	-------------

6

5

1

GRUPO III:

EXANGUINOTRANSFUSION

TOTAL DE PACIENTES	EVOLUCION FAVORABLE	FALLECIERON
--------------------	---------------------	-------------

7

3

4

MORTALIDAD:

TOTAL DE PACIENTES CON CID	FALLECIERON
----------------------------	-------------

20

8 (40%)

MORTALIDAD EN CUANTO A CADA FASE DE LA CID:

FASE I

TOTAL DE PACIENTES

1

FALLECIERON

0

FASE II

TOTAL DE PACIENTES

16

FALLECIERON

5 (31.25%)

FASE III

TOTAL DE PACIENTES

3

FALLECIERON

3 (100%)

MORTALIDAD EN CUANTO A SEXO:

TOTAL DE DEFUNCIONES

8

MASCULINO

4(50%)

FEMENINO

4(50%)

CONCLUSIONES:

- 1.- De un total de 214 pacientes que ingresaron al servicio de Infectología Pediátrica en el periodo comprendido entre Enero a Noviembre de 1987, 54 de ellos, desarrollaron septicemia (25.2%).
- 2.- Del total de 54 pacientes con septicemia, 20 desarrollaron síndrome de coagulación intravascular diseminada(37%).
- 3.- La edad de presentación más frecuente de la CID como complicación de septicemia fué en lactantes en un 45%, siendo la frecuencia total para todos los menores de 2 años del 80%.
- 4.- El síndrome de la CID, predominó en el sexo masculino en una relación 1.5:1.
- 5.- De los gérmenes aislados en los hemocultivos, los gram negativos ocuparon el 66.6% y de ellos el más frecuente fué *Klebsiella pneumoniae*.
- 6.- Del total de pacientes que desarrollaron CID (20), 16 de ellos se diagnosticaron en fase II, correspondiendo a un 80%.
- 7.- La mortalidad global de los pacientes que desarrollaron CID fué del 40%.
- 8.- La menor tasa de mortalidad estuvo en el grupo de pacientes tratados con heparina (16.6%).
- 9.- La mortalidad de los pacientes en quienes se diagnosticó CID en fase III, fué del 100%.

COMENTARIOS:

El síndrome de coagulación intravascular diseminada, se presenta como complicación de diversas entidades nosológicas, de las cuales, en la edad pediátrica la septicemia es la más frecuente; sin embargo en el presente trabajo, sólo lo evidenciamos septicemia en el 25.2% del total de ingresos al servicio de Infectología Pediátrica y esto se puede deber al uso racional de los antibióticos y del mejor tratamiento integral que se ha desarrollado en los últimos años en nuestro hospital.

Así mismo la frecuencia con la que se presentó el síndrome de CID ha disminuido si comparamos que en 1980 fue del 42% y actualmente es del 37%, debiéndose posiblemente por el tratamiento adecuado y oportuno de las infecciones, con lo cual disminuye el riesgo de complicaciones.

El conocimiento de la coagulación normal y de las alteraciones que se llegan a presentar en esta como consecuencia de la coagulopatía por consumo, son de vital importancia en el reconocimiento oportuno y el tratamiento inmediato de esta complicación, para así disminuir la mortalidad causada por esta entidad. La detección de pacientes en fase I de la coagulopatía, representó el mayor problema diagnóstico, debido a que las manifestaciones clínicas y de laboratorio que se presentan durante esta etapa, suelen ser escasas y difíciles de detectar.

Aún cuando los pacientes que ingresaron a nuestro servicio, lo hicieron en las diferentes etapas del síndrome, el diagnóstico temprano de la coagulopatía se incrementó considerablemente, lo que se reflejó en la disminución de la mortalidad, si tomamos en cuenta que en 1980 la tasa de mortalidad que re presentó la CID en nuestro servicio fué del 73.3% y que actualmente es del 40%.

El objetivo principal de esta tesis es el tratar de evidenciar el tratamiento efectivo de la CID, tomando como punto fundamental e incuestionable el trata

miento agresivo de la enfermedad desencadenante, que en este caso fué la septicemia.

Sugerimos, por los resultados y conclusiones presentadas, que el tratamiento de elección para el síndrome de CID una vez desencadenado, sería el uso de heparina a infusión continua.

Por otra parte no podemos eliminar el uso de la exanguinotransfusión, si tomamos en cuenta lo referido por la literatura y que además que en el grupo de pacientes sometidos a este procedimiento, se encontraban tres pacientes en fase III de CID que formaron parte de los 4 fallecimientos y como lo hace notar la literatura, los pacientes en esta fase del padecimiento muestran el 100% de mortalidad independientemente del tratamiento efectuado.

Por último es necesario hacer notar que ante la sospecha del síndrome de CID en pacientes de alto riesgo, es de vital importancia la monitorización con exámenes de laboratorio que están a nuestro alcance, como son: biometría hemática completa, frotis de sangre periférica, con determinación de plaquetas, tiempos de coagulación y determinación de fibrinógeno sérico, repitiendo estas pruebas con un mínimo de tiempo de 24 horas, para así poder evidenciar las alteraciones de la coagulación en etapas más tempranas, disminuyendo con esto la morbimortalidad de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- SMITH, C.H. Hematología pediátrica. Barcelona: Salvat. 3a ed. 1985:896-902.
- 2.- LEAVELL, S. Hematología clínica. 1978.
- 3.- MC MILLAN, WEIS, JOHNSON. Acquired coagulation disorders in children. Pe
diatric clinics of North America. 19:1029. 1972.
- 4.- WILLIAM, WILLIAM. Hematología. Tomo I y II. 1975.
- 5.- HARRISON. Medicina interna. Tomo I y II. 5a ed. Español. 1979.
- 6.- DORANTES, M.S. Síndrome de coagulación intravascular diseminada. ENFERME-
DADES DIARREICAS EN EL NIÑO. Ed. méd. Hosp. Inf. de Méx. 1982. 3a ed.
- 7.- CORRIGAN, J.J., ROY, M.L. Changes in the blood coagulation. Heparin-thera-
py in septicemia with diseminated intravascular coagulation. New Eng. J.
Med. 279:851. 1968.
- 8.- MC KAY, D.P. Immunochemical demonstration of fibrin in the generalized
schwartzman reaction. Arch. Path. 67:279. 1959.
- 9.- SHAPIRO, S.S., MC KAY. The prevention of the generalized schartzman reac-
tion with sodium warfarin. J. Exp. Med. 1958. 107:377.
- 10.- OSKI AND NAIMAN. Blood coagulation and the disorders in the newborns.
2a ed. 236-260.
- 11.- AVILES DE LA GARZA, R. PEREZ TAMAYO, BECKER FAUSE, I. Diseminated intra-
vascular coagulation. Critical analysis of the experience of the insti-
tuto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. Rev. Ivest. Clin. 1982
Oct-Dec; 34(4):307-12.
- 12.- DE AQUINO J. M.E. Coagulación intravascular diseminada en menores de 1
año (correlación clínico-patológica). Bol. Med. Hosp. Inf. Mex. Vol.36
No.1 1979.
- 13.- IZQUIERDO R. J. Coagulación intravascular diseminada . Experiencia clí-
nica en la población infantil. Rev. Med. IMSS. Vol.12:3. 1973:290-295.

- 14.- KARPATKIN. Diagnóstico y tratamiento de la coagulación intravascular diseminada. Clínicas pediátricas de Norteamérica. 1971.
- 15.- RODRIGUEZ CUARTERO, A. LOPEZ LUQUE, A. Disseminated intravascular coagulation. Report of 7 cases resulting from septicemia. Rev. Clin. Esp. 1980 Feb. 15; 156(3):169-172.
- 16.- BUCHANAN, G.R. Coagulopatías del recién nacido. Vol. 1. 1986. Cap.10:211 a 230.
- 17.- ESPINOZA MARREN y cols. Coagulación intravascular diseminada secundaria a shock endotóxico. Rev. Mex. Ped. 40:6 19871.
- 18.- PARMIAKOV, N.K., GALANKINA, I.E. Bacterial shock. Arkh. Patol. 1982; 44(30) 19-27.
- 19.- SMITH-ERICHSEN, N. Studies of components of the coagulation systems in normal individuals and septic shock patients. Circ. Shock. 1982; 9(5): 491-497.
- 20.- NIEWIAROWSKI, S. Laboratory identification of intravascular coagulation: The S.D.P.S. test for the detection of fibrin monomer and fibrin degradation products. J. Lab. Clin. Med. 1971. 77:665.
- 21.- RODRIGUEZ TREVIÑO B. Síndrome de coagulación intravascular diseminada. Revisión de 20 casos. Rev. Mex. Ped. Vol. 43 1974:599-605.
- 22.- NEAME, P.B., KELTON, J.G. Thrombocytopenia in septicemia. The role of diseminated intravascular coagulation. Blood. 1980 Jul. 56(1):88-92.
- 23.- TORRES, A. VELAZCO, F. Disseminated intravascular coagulation syndrome. Clinical diagnostic, pronostic and therapeutic aspect of 121 cases. Rev. Clin. Esp. 1983. Mar. 15; 168(5):309-314.
- 24.- IZQUIERDO RAMIREZ, J. El diagnóstico oportuno de la coagulación intravascular diseminada en el lactante. Rev. Mex. Ped. Vol. 45, Sept-Oct. 1976 523-535.

- 25.- PEDERSEN, R.S., PEDERSEN, O.L. Meningococcal septicemia treated with combined plasmapheresis and leucapheresis or with blood exchange. Br. Med. J. Clin. Res. 1984. Jul 28; 289 (439):254:255.
- 26.- BREEN, F.A., TULLIS, J.L. Gelation ethanol test. Ann. Intern. Med. 69:79 1968.
- 27.- SHERMAN, L.A. DIC. in massive transfusion. Prog. Clin. Biol. Res. 1982; 108:171-89.
- 28.- ABILGAARD, C.F. Recognition and treatment of intravascular coagulation. Journal of pediatrics. 74:163. 1969.
- 29.- MERSKEY, C.A. rapid simple, sensitive, methods for measuring fibrinolytic split products in human serum. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 131:871. 1969.
- 30.- DE AQUINO JASO, M.E. Coagulación intravascular diseminada. Rev. Med. IMSS Vol. 19.;3 1981:348-350.
- 31.- LEVIN, D.L. MORRIS, F.C. MOORE, G. A practical guide to pediatric intensive care. 2a. ed. The C.V. Morby Company. 1984.
- 32.- DICKERMAN, J.D. LUCEY, J.F. The critically ill child. Diagnosis and medical management. 3a ed. W.B. Saunders company. 1985.
- 33.- CASTRO, S.A., HERRERA, G.I., OLVERA, H.C., GARCIA, G.E., VALDIVIA, G.I. Evolución de la coagulación intravascular diseminada con microdosis de heparina. Bol. Med. Hosp. Inf. Mex. Vol.42, Oct-1985:615-619.
- 34.- GROSS, S.H., MELHORN, D.K. Exchange transfusion with citrated whole blood for disseminated intravascular coagulation. The Journal of pediatrics. March 1971; 78(3) :415-419.