

COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA* ANALISIS DE LABORATORIO*

*Fernando Atmetlla M. **, María de los A. Alvarado**,
Carmen L. Guerrero****

Resumen

Se escoge un perfil específico de pruebas de coagulación intravascular (CI) aplicable a pacientes en los que urge la confirmación del diagnóstico clínico. Las pruebas son rápidas, sensibles y específicas, de tal forma que en menos de dos horas es posible obtener los resultados. Este perfil de CI se realizó en 45 pacientes en los que se sospechó clínicamente el síndrome de CI. El conteo de plaquetas, el tiempo de protrombina y los productos de degradación del fibrinógeno/fibrina en suero fueron anormales en el 95 por ciento de los casos, la prueba del sulfato de protamina en el 86 por ciento, el tiempo de tromboplastina parcial en el 79 por ciento, los productos de degradación del fibrinógeno/fibrina en orina en el 78 por ciento y el fibrinógeno bajó en el 60 por ciento de los casos. Se analiza, comenta y recomienda el perfil de pruebas señalado, ya que se logra diferencias importantes si el paciente se encuentra en una etapa descompensada, compensada o sobrecompensada del síndrome, con resultados satisfactorios y en corto tiempo. (Rev Cost Cien Méd Dic 1980; 1(2): 119-128).

Introducción

La coagulación intravascular diseminada (C.I.D.) es sin duda la alteración más compleja que se presenta en el sistema hemostático. Es un estado fisiopatológico, observado en diversas enfermedades o trastornos primarios debido a la presencia de trombina en el sistema circulatorio. La presencia de esta enzima proteolítica resulta en la formación de depósitos de fibrina en la microcirculación, destrucción plaquetaria, consumo de factores plasmáticos de la coagulación y una activación secundaria del mecanismo fibrinolítico. Este síndrome se ha designado en la literatura con diversos nombres, entre ellos síndrome de desfibrinación, hipofibrinogenemia, coagulopatía de consumo, trombosis intravascular difusa, fibrinólisis secundaria, coagulación intravascular con fibrinólisis, actividad proteolítica anormal y coagulación intravascular diseminada (8, 10, 11, 12, 18, 19, 21, 26, 27, 29). Este último término es el más universalmente usado (19), a pesar de no representar adecuadamente la patología existente en todos los casos (26). Actividad proteolítica anormal (A.P.A.) es el recomendado por el Comité Internacional de Trombosis y Hemostasis (26).

Es importante recalcar que la C.I.D. no es una enfermedad por sí sola, sino un proceso o síndrome de etiologías diferentes, por lo que es indispensable investigar el mecanismo desencadenante de la misma. Analizando prospectivamente las diferentes publicaciones sobre el tema, se ha considerado de interés enfatizar algunos conceptos, y no profundizar en la etiología, patogénesis, o patología del síndrome, para lo cual existen importantes y recientes revisiones bibliográficas (8, 10, 11, 12, 18, 19, 21, 24, 26, 27, 29).

* Presentado en el VI Congreso del Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis, Argentina, 27 octubre a 3 noviembre 1980, presentación financiada por el CONICIT.

** Cátedra de Hematología, Dept. Análisis Clínicos, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, y Cátedra de Medicina, Hospital San Juan de Dios.

*** Cátedra de Medicina, Hospital San Juan de Dios, y Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica.

Sharp (26), sugiere que la C.I.D. puede tener varias expresiones, dependiendo de la intensidad del estímulo desencadenante. En su forma más simple la reacción del huésped a una lesión o enfermedad es lo que él llama "Respuesta Hemostática". En el siguiente grado de severidad el huésped responde mediante una activación de las plaquetas y los mecanismos de coagulación y fibrinólisis, produciéndose cambios que pueden ser interpretados como C.I.D. Sin embargo, hasta esta etapa estos cambios son probablemente beneficiosos en vez de perjudiciales. Cuando el proceso continúa, se llega a lo que él llama etapa III en donde se producen depósitos de plaquetas y fibrina en uno o varios órganos, y/o consumo de factores de coagulación y plaquetas con un aumento en la respuesta fibrinolítica, etapa en donde varios daños tisulares o hemorragias pueden ocurrir. Todos estos eventos pueden ser reflejo del mismo proceso y lo difícil es reconocer cuándo se ha alcanzado el estadio III y cuándo el daño se está produciendo. No existe una prueba patognomónica para C.I.D. (10), motivo por el cual se debe realizar un perfil de pruebas de coagulación intravascular con el fin de interpretarlas como un todo en unión de la clínica, para poder luego deducir si se trata o no de un trastorno de esta índole. Las pruebas usadas deben dar una respuesta rápida, en el menor tiempo posible, de tal forma que puedan ser tomadas decisiones válidas en relación con el diagnóstico y tratamiento. Pruebas que consumen mucho tiempo, o difíciles de realizar, pueden ser únicamente de utilidad confirmatoria o académica (8, 26).

Es el propósito de este trabajo, presentar los resultados obtenidos con un perfil específico de pruebas de coagulación intravascular, aplicado a pacientes en los que urge la confirmación del diagnóstico clínico. Las pruebas escogidas cumplen los requisitos para un análisis rápido, sensible y específico, de tal forma que en menos de dos horas es posible obtener un cuadro de laboratorio que permita al clínico determinar si en el transcurso de un trastorno primario se está desencadenando el síndrome.

Material y Métodos

- Métodos de Laboratorio:

Se realizaron las siguientes determinaciones: tiempo de Protrombina (T.P.), (23), Tiempo de Tromboplastina Parcial (T.T.P.), (22), Cuantificación de Fibrinógeno (25*), Conteo de Plaquetas (32), Prueba de Sulfato de Protamina en diluciones seriadas, leída a la hora (17), Productos de Degradación de Fibrinógeno/Fibrina en suero (P.D.F_s), (13**), y Productos de Degradación de Fibrinógeno/Fibrina en orina (P.D.F_o**).

De acuerdo a nuestra experiencia (5), y en congruencia con lo reportado por otros autores (10, 12, 21), no se incluye en el protocolo la cuantificación de factores de coagulación (a excepción de fibrinógeno), la prueba de lisis de euglobulinas y el tiempo de trombina.

Grupo de pacientes: el perfil se realizó en 45 pacientes en los cuales clínicamente se sospechó el síndrome de C.I.D. De los 45 estudiados, 42 cumplieron con nuestros criterios así como los establecidos por Whaun y Oski (31). Colman *et al.* (10), y Siegal *et al.* (27), para establecer el diagnóstico de C.I.D.

Nuestros parámetros fueron los siguientes:

1. Presentar en el transcurso de la enfermedad primaria alguna alteración clínica que haga sospechar la implantación del síndrome (ej. : colapso circulatorio, insuficiencia renal o respiratoria, ictericia hemolítica y/o presentar sangrado por uno o múltiples sitios y/o acrocianosis o signos de trombosis distal. En los casos subagudos o crónicos, confirmados por las pruebas de laboratorio, este renglón se puede suprimir.
2. Presentar positividad al menos en 4 de las 7 pruebas de laboratorio realizadas.
3. En enfermedad hepática primaria, se requiere presentar positividad al menos en 6 de las 7 pruebas (Ver Tabla 1).
Los 42 pacientes se clasificaron de acuerdo al trastorno primario (Ver Tabla 2).

Resultados:

La Tabla 3 muestra los resultados de laboratorio obtenidos en los 42 pacientes con C.I.D. En ella se observa que las pruebas más útiles para detectar el síndrome fueron el conteo de plaquetas, los P.D.F._s y el T.P. Ellas fueron anormales en el 95 por ciento de los casos. Le siguieron en el orden de mayor a menor utilidad la prueba de sulfato de protamina (85%) el T.T.P. (79%), los P.D.F._o (78%) y por último la cuantificación del fibrinógeno, anormal en el 60 por ciento de los casos. En la misma tabla se muestran los valores promedio \bar{x} obtenidos con cada una de las determinaciones.

En la Tabla 4 se hace una distribución por grupos de los valores de P.D.F._s obtenidos en cada uno de ellos. Como se observa, la mayoría de los pacientes, independientemente de la etiología primaria que desencadenó el síndrome, presentaron una concentración de P.D.F._s que oscila entre 20-160 mcg/ml (81% de los casos).

Esta determinación se realizó también en 50 controles, donadores de sangre, aparentemente normales, de los cuales 3 presentaron positiva la prueba (Thrombo-Wellcotest) en la dilución 1/5 (10 mcg/ml).

Discusión y comentarios

El primer y más importante paso en el diagnóstico del síndrome es reconocer que la Coagulación Intravascular es la causa, o complicación principal de los síntomas o signos que presenta un paciente con una enfermedad primaria. Desde este punto de vista los análisis de laboratorio que se realicen, y el tiempo en que se lleven a cabo son de trascendental importancia. Antiguamente se dio énfasis a la cuantificación de los factores de coagulación. Sin embargo, gracias a la experiencia de varios autores (10, 12, 26), hoy se sabe que las determinaciones de los factores, VIII, IX, XI y XII revelan una gran variabilidad en este síndrome. La depleción de los factores II, V, VII y X es más frecuente, pero aún en estos, las variaciones son tan grandes – dependiendo si se usan métodos de uno o dos pasos – que en realidad no nos ayudan a excluir o a dar un diagnóstico de certeza, además de que toman mucho tiempo cuando un diagnóstico rápido es necesario (10, 12, 18, 26). Caso diferente sucede con el fibrinógeno, el cual es invariablemente atacado tanto por la trombina como por la plasmina – en grado variable – durante el curso de síndrome, por lo que su concentración es frecuentemente afectada. Sin embargo se pueden encontrar cifras normales en pacientes embarazadas, o con trastornos malignos o septicemia, ya que en ellas los niveles están inicialmente más altos de lo normal, por lo que al sufrir la

C.I.D. pueden descender, pero quedando todavía entre los límites normales. En el presente estudio, encontramos que 17 de los 42 pacientes presentaron valores de fibrinógeno normales, siendo la prueba con el menor porcentaje de anormalidad en relación con las demás utilizadas (60%). Resultados semejantes han reportado diferentes autores (10, 18, 27), lo cual es de esperar, puesto que las infecciones producen un aumento en los niveles de fibrinógeno y éstas son las causas primarias más comunes de C.I.D. (18). Las plaquetas son directamente afectadas por la trombina (12), por lo que la trombocitopenia es un hallazgo muy común en este trastorno, siendo su conteo de gran ayuda diagnóstica. Ellas proporcionan una información vital, de tal forma que un conteo normal sugiere que la C.I.D. es poco importante o que existe en una forma compensada o sobre-compensada (26). En nuestra experiencia únicamente se encontró valores normales en un paciente mordido de serpiente y en una con retención de feto muerto, siendo junto con los P.D.F._s y el T.P. las pruebas con un mayor porcentaje de anormalidad (95%), y por consiguiente las más útiles.

P.D.F._s:

Cuando el fibrinógeno o la fibrina son desdoblados por la plasmina, se producen los llamados P.D.F. (X-Y-D-y E). Estos fragmentos retienen la antigenicidad de la molécula inicial (fibrina o fibrinógeno), por lo que pueden ser detectados en suero después de que los coágulos de fibrina han sido removidos y se ha prevenido la lisis *in vitro*. Para detectarlos se requiere un suero antifibrina comercialmente disponible o preparado en el laboratorio (4). Entre las pruebas más simples y sensibles, están el Thrombowellcotest y la de Ferreira y Murat (6, 13, 14, 16, 20). Desafortunadamente las pruebas para detectar P.D.F. no diferencian los productos de degradación de la fibrina de aquéllos provenientes del fibrinógeno. Además estos productos tienen una vida corta y pueden desaparecer de la circulación pocas horas después de un episodio aislado de C.I.D. (26). En el presente trabajo confirmamos los resultados de otros autores (10, 26), en el sentido de ser considerada una de las pruebas más útiles en el diagnóstico de C.I.D., al haber encontrado anormalidad en el 95 por ciento de los casos (Tabla 4). Sin embargo, los P.D.F. aumentados no se pueden considerar por sí solos diagnóstico de C.I.D. ya que se han visto aumentados también en algunos casos de cáncer, artritis reumatoide, embarazo e infección, reflejando en algunos casos lisis de depósitos de fibrina extravascular o intravascular pero localizados (18).

Otro grupo de pruebas llamadas de paracoagulación se basan en la polimerización espontánea de los fragmentos X₀ con los monómeros de fibrina una vez que estos son liberados por diferentes compuestos (sulfato de protamina, etanol, toluidina), de los complejos que forman con los fragmentos Y y D. De este grupo las más utilizadas son las pruebas de sulfato de protamina (17), y la gelificación con etanol (9,28). Recientemente apareció en la literatura otra que utiliza sulfato de ristocetina (30). Con estas técnicas ha sido difícil obtener resultados reproducibles (26), considerando algunos autores que son poco precisas e inespecíficas (1, 2, 15, 33). Nuestra experiencia ha sido fundamentalmente con la de sulfato de protamina en diluciones seriadas (17), con la cual hemos logrado resultados satisfactorios (3). En el presente trabajo se obtuvo un 85,7 por ciento de positividad. Se realizó en 35 pacientes de los cuales 22 dieron la prueba positiva en el transcurso de las 2 horas y 13 se positivizaron en el transcurso de las 24 horas, lo cual sí es un inconveniente dada la urgencia con que se necesitan estos

resultados. Tomando como positivas únicamente las primeras, su porcentaje se disminuiría a un 63 por ciento. La falta de especificidad encontrada por algunos autores se debe en parte a la no utilización del método modificado que realiza diluciones seriadas del reactivo o a la mala interpretación de la prueba (3).

Con respecto a los P.D.F. en orina, no hay una evidencia clara de que los P.D.F. que circulan en la sangre sean secretados en la orina (26). Únicamente se ha confirmado con el fragmento más pequeño, el E (10). La técnica empleada por nosotros detecta este fragmento y con ella encontramos una positividad del 75 por ciento en 27 pacientes a los cuales se les realizó la prueba. Presenta la dificultad de que con frecuencia los pacientes con C.I.D. están en oliguria o anuria por lo que la recolección de la orina se dificulta. El hecho de encontrar P.D.F._o es sugestivo de que se ha depositado fibrina en el riñón o en el tracto urinario (26).

Dentro de los métodos que clásicamente ayudan al diagnóstico de C.I.D. se incluyen el T.P. y el T.T.P. El primero se ha considerado como un método simple y generalmente confirmatorio que nos detecta usualmente en estos casos la depleción de los factores V, VII y del fibrinógeno. En el 95 por ciento de los casos se encontró alterada, lo cual la convierte en una de las pruebas más útiles para confirmar el diagnóstico de C.I.D. Semejantes resultados han obtenido otros autores (10, 18).

El T.T.P. nos da una idea global de la fase bioquímica del mecanismo de coagulación. Es muy sensible a depleciones severas del factor VIII.

Tanto esta prueba como el T.P. se ven afectados por los niveles altos de P.D.F._s. En el presente trabajo se encontró anormal en el 75 por ciento de los casos. Con este perfil de coagulación se logra diferenciar si el paciente se encuentra en una etapa del síndrome descompensada, compensada, o sobre-compensada tal y como se propone en la Tabla 5.

El perfil sugerido está constituido por pruebas que detectan consumo de factores, consumo de plaquetas, actividad fibrinolítica secundaria y un análisis de paracoagulación, y al haberse obtenido con ellas un resultado tan satisfactorio y a un tiempo de realización muy corto, se recomienda como una forma práctica de detectar el síndrome en colaboración con la clínica.

Agradecimiento

El presente trabajo fue financiado por la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica, proyecto No. 02—07—05—82.

ABSTRACT

A series of tests, specific for intravascular coagulation (IC) is chosen, to be used in patients in whom it is urgent to confirm the clinical diagnosis. These tests are rapid, sensitive and specific, in such a way that in less than two hours the results are available. We tested 45 patients who were under study for IC. The platelet count, the prothrombin time and the fibrinogen/fibrin degradation products in plasma were abnormal in 95 percent of the cases, the protamine sulfate test was abnormal in 86 percent, the partial thromboplastin time in 79 percent, the fibrinogen/ fibrin degradation products in urine in 78 percent, and low fibrinogen in 60 percent of the patients. This series of tests is analyzed, commented upon and recommended, since important differences are

noted in uncompensated, compensated or overcompensate patients, with satisfactory results and in a short period of time.

TABLA 1
CRITERIO DE LABORATORIO PARA C.I.D.

Pruebas	Criterio para C.I.D.	Normales										
1. Conteo de plaquetas (mm ³)	< 150.000	200.000–500.000 (32)										
2. Fibrinógeno (mg/dl)	< 200	200–400 (7, 25)										
3. T.P.	<table style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="padding-right: 10px;">Seg:</td> <td style="font-size: 3em; vertical-align: middle;">{</td> <td style="padding-left: 10px;">> 13–14 seg.</td> </tr> <tr> <td style="padding-right: 10px;">Razon:</td> <td style="font-size: 3em; vertical-align: middle;">{</td> <td style="padding-left: 10px;">> 1,2</td> </tr> </table>	Seg:	{	> 13–14 seg.	Razon:	{	> 1,2	<table style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="font-size: 3em; vertical-align: middle;">{</td> <td style="padding-left: 10px;">11–12 seg.</td> </tr> <tr> <td style="font-size: 3em; vertical-align: middle;">{</td> <td style="padding-left: 10px;">1–1,1 (Razón)*</td> </tr> </table>	{	11–12 seg.	{	1–1,1 (Razón)*
Seg:	{	> 13–14 seg.										
Razon:	{	> 1,2										
{	11–12 seg.											
{	1–1,1 (Razón)*											
4. T.T.P. (seg.)	> 40 seg.	27–35*										
5. Sulfato de Protamina	Positivo	Negativo										
6. P.D.F. en suero (mcg/ml)	> 20	> 10 (6)										
7. P.D.F. en orina (mcg/ml)	> 10	> 5*										

Nota:

El diagnóstico de C.I.D. requiere positividad al menos en cuatro de las siete pruebas.

En enfermedad hepática primaria se requiere positividad en seis de las siete pruebas.

* Valores normales obtenidos en nuestro laboratorio.

TABLA 2
CLASIFICACION DE LOS 42 PACIENTES CON C.I.D.

GRUPO	TRASTORNO PRIMARIO	No. CASOS
1	Septicemia	11
2	Complicaciones obstétricas	9
3	Trastornos malignos	7
4	Politraumatizados	4
5	Hepatitis crónica activa	4
6	Cirugía	3
7	Mordidos de serpiente	2
8	Transfusión incompatible	1
9	Hemangioma hepático	1
Total estudiados		42

TABLA 3
RESULTADOS DE LABORATORIO EN LOS
42 PACIENTES CON C.I.D.

Determinaciones	Anormales	Normales	Total Determinaciones	% de Anor- malidad	Valor Promedio
Conteo de plaquetas	40	2	42	95	75.000/mm ³
Fibrinógeno	25	17	42	60	181 mg/dl
T.P.	40	2	42	95	19,5 seg.
T.T.P.	33	9	42	79	56 seg.
Sulfato de Protamina	30	5	35	86	—
P.D.F. _s	40	2	42	95	124 mcg/ml
P.D.F. _o	21	6	27	78	87 mcg/ml

TABLA 4
PRODUCTOS DE DEGRADACION DE FIBRINOGENO
EN SUERO EN LOS GRUPOS DE PACIENTES CON C.I.D.

Grupo	P.D.F. en mg/ml						
	0-10	11-20	21-40	41-80	81-160	161-320	321-640
1	—	1	2	5	1	2	—
2	—	—	3	1	5	—	—
3	—	—	1	1	3	2	—
4	—	1	1	2	—	—	—
5	—	—	1	2	1	—	—
6	—	—	2	1	—	—	—
7	—	—	1	—	—	—	1
8	—	—	1	—	—	—	—
9	—	—	—	—	—	1	—
Totales	0	2	12	12	10	5	1

TABLA 5
PATRONES DE RESULTADOS DE LABORATORIO
ESPERABLES EN C.I.D.

	Descompensado	Compensado	Sobre Compensado
Conteo de plaquetas	Disminuido	NI/disminuido	Normal
P.D.F. _s	Aumentados (++)	Aumentados (+)	Aumentados (+)
P.D.F. _o	Aumentados (++)	Aumentados (+)	Aumentados (+)
Prueba de Sulfato de Protamina	Positiva	±	±
T.P.	Prolongado	NI.	NI.
T.T.P.	Prolongado	NI.	NI.
Fibrinógeno	Disminuido	NI.	Aumentado

BIBLIOGRAFÍA

1. Abate, N. H. and Martínez Canaveri, A. A. Pruebas de paracoagulación en plasmas normales. *Sangre*. 1978; 23 (1), 72—79.
2. Arocha — Piñango, C. L. Linares, J., Coya, A., Martínez, P., Montilla, G. and Rodríguez, S. Intravascular coagulation in obstetrics: Serial dilution protamine sulfate test throughout labor. *Am. J. Obst. Gyn.* 1976; 124 (1):18—20.
3. Atmetlla, F. La prueba de sulfato de protamina, una determinación controversial. *Act. Méd. Cost* 1979; 19(2):141—145.
4. Atmetlla, F. Preparación y estandarización del suero antifibrina. (sin publicar).
5. Atmetlla, E., Sáenz, G. P. y Elizondo, J. Estudio comparativo de varios métodos para detectar productos de degradación del fibrinógeno/fibrina en trastornos que pueden condicionar Coagulación Intravascular. *Acta Méd. Cost*. 1974; 17(1):3—9.
6. Atmetlla, F. Alvarado M., Guerrero C. L., Artavia A. M. Estudio comparativo de 2 métodos para la determinación de productos de degradación de fibrinógeno/fibrina "P.D.F." en suero. *Acta Méd. Cost*. 1979; 22:97—103.
7. Atmetlla, F. Jiménez, R., Alvarado, M. y Flores, V. (en desarrollo)
8. Bachmann, F. Disseminated Intravascular Coagulation. *Disease —a— Month*. 1969; 3—76.
9. Breen, F. A. and Tullis, J. L. Ethanol Gelation: A Rapid Screening Test for Intravascular Coagulation. *Ann. Int. Méd.* 1968; 69(6): 1197—1206.
10. Colman, R. W., Robboy, S. J., Minna, J. D. Disseminated Intravascular Coagulation (DIC): An Approach. *Am. J. Méd.* 1972; 52:679—689.
11. Damus, P. S. and Salzman, E. W. Disseminated Intravascular Coagulation. *Arch. Surg.* 1972; 104:262—265.
12. Deykin, D. The Clinical Challenge of Disseminates Intravascular Coagulation. *New Eng. J. of Med.* 1970; 283(12):636—644.
13. Ellman, L., Carvalho, A., Colman, R. W. The Thrombo-Wellcotest as a screening test for disseminates intravascular coagulation. *New. Eng. J. Med.* 1973; 288(12):633—634.
14. Ferreira, H. C. and Murat, L. G. An immunologic method for demonstrating fibrin degradation products in serum its use in the diagnosis of fibrinolytic states. *Brit. J. Haemat.* 1963; 9:299—309.
15. Fung, Ch. H. K. and Woodson, B. Interpretation of Plasma Protamine Paracoagulation Test. *A. J.C. P.* 1976; 65:698—701.
16. Garvey, M. B and Black, J. M. The detection of fibrinogen/fibrin degradation products by means of a new antibody-coated latex particle. *J. Clin. Path.* 1972; 25:680 682.
17. Guewich, W., Hutchinson, E. Detection of intravascular coagulation by a serial dilution protamine sulfate test. *Ann. of Int. Med.* 1971; 75:895—902.
18. Hamilton P., Stalker A., and Douglas A. Disseminated intravascular coagulation: a review. *J. of Clin. Pathol.* 1978; 31:609—619.
19. Kwaan H. Coagulación Intravascular Diseminada. *Clin Med.* 1972; 177—192.

20. Marder, V. J., Matchett, M. O., Sherry, S. Detection of Serum Fibrinogen and Fibrin Degradation Products. Comparison of six technics using purified products and application in clinical studies. *Am. J. Med.* 1971;51:71-82.
21. Merskey C., Johnson A., Kleiner G. and Wohl H. The defibrination syndrome: Clinical features and laboratory diagnosis. *Brit. J. Haemat.* 1967; 13:528—549.
22. Proctor, R. R., and Rapaport, S. I. The parcial thromboplastin time with kaolin. *Amer. J. Clin. Path.* 1961;36:212-219.
23. Quick A. J., Hussey C. V., Interpretation of the one stage method for determining prothrombin time. *N Eng. J. Med.* 1953; 248:624-628.
24. Rodríguez — Erdmann. F. Bleeding due to increased intravascular blood coagulation. *New Eng. J. Med.* 1965; 273(25):1370—1378.
25. Ruiz - Reyes, G., Jiménez, T. Técnica rápida de micro precipitación en tubo capilar para determinación de fibrinógeno. *Rev. Méd. de Lab. Clin.* 1965; XVII (6):3—7.
26. Sharp, A. A. Diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation *Br. Med. Bull.* 1977; 33(3):265—272.
27. Siegal T. Seligsohn U., Aghai E. and Modan M. Clinical and Laboratory Aspects of Disseminated Intravascular Coagulation (DIC): A study of 118 cases. *Thrombos. Haemostas (Stuttg).* 1978; 39:122—134.
28. Tascon, A., Aznar, J. A. Mayans, J. R., Martínez, J., Soler, A., Marty, M. L. Estudio de la fibrinemia soluble circulante por el test del etano durante el parto. *Sangre.* 1977; 22(2): 191- 196.
29. Villalobos A, Martínez L. A., Aranda I. S. Síndrome de coagulación intravascular diseminada. Presentación de 34 casos y revisión de la literatura. *Boletín Med. Hospital Infantil (Méx).* 1975; XXXII(4):549—577.
30. Watanabe, K., and Tullis, J. L. Ristocetin precipitation test. A new simple test for detection of Fibrin Degradation Products. *A. J.C. P.* 1978; 70(4):691—696.
31. Whaun, M. J., Oski, A. F., Experiencie with disseminated intravascular coagulation to a children's hospital. *Can Med Ass J.* 1972; 107:963—967.
32. Wintrobe, M. M. Enumeration of blood platelets, Direct method of Rees Ecker. In: *Clinical Hematology*, Lea and Febinger, Philadelphia, 6a. Ed., 1968; p303.
33. Yip, M. L., Lee, S., and Sacks, H. L. Nonspecificity of the Protamine test for Disseminated Intravascular Coagulation. *Am. J. Clin. Pathol.* 1972; 57:487—488.