

Título: Tratamiento quirúrgico en un caso de Púrpura Neonatal Fulminante.
Title: Surgical Treatment in a case of Fulminant Neonatal Purpura.

Autores:

MsC. Tatiana Hernández González*

Dr. Miguel Angel Amaró Garrido**

Dra. Mariela Guardarrama Miranda***

Dr. Yurisbel Tomás Solenzal Alvarez****

AA. Ana Lucía Martínez Hernández*****

*1Especialista de II Grado en Cirugía Plástica y Caumatología, Máster en Medicina Bioenergética y Natural, Profesora Auxiliar, Investigador Agregado, email: tatohg@infomed.sld.cu, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6693-5840>. Hospital General Provincial Camilo Cienfuegos de Sancti Spíritus.

** Especialista de I Grado en MGI e Imagenología, Profesor Auxiliar, Aspirante a Investigador, email: maagdo@infomed.sld.cu, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0532-9273>. Policlínico Universitario Área Centro Juana Naranjo León de Sancti Spíritus.

***Especialista de I Grado en MGI, Residente de 2do año en Cirugía Plástica y Caumatología, email: marielagm07@gmail.com , ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5135-5192> , Hospital General Provincial Camilo Cienfuegos de Sancti Spíritus.

****³Especialista de I Grado en MGI, Residente de 1er año en Cirugía Plástica y Caumatología, Profesor Auxiliar, Aspirante a Investigador, email: yurisbels@infomed.sld.cu, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5795-7979>. Hospital General Provincial Camilo Cienfuegos de Sancti Spíritus.

***** Estudiante de 2do año de Medicina, email: thernandezgonzalez1@gmail.com, ORCID: <https://0000-0003-0666-0977>. Facultad de Ciencias Médicas Dr. Faustino Pérez Hernández. Sancti Spíritus.

Resumen:

La púrpura fulminante se ha relacionado con enfermedades congénitas y adquiridas. Las alteraciones congénitas son secundarias a trastornos de la coagulación y son la principal causa de Púrpura Neonatal Fulminante. Se revisa la literatura y se presenta un caso clínico en el que se diagnosticó un déficit severo de proteína C y presentó un cuadro florido de la enfermedad. El tratamiento quirúrgico de la niña requirió la realización de necrectomías paulatinas, la amputación de la mano, el antebrazo del miembro superior derecho y algunos dedos y falanges distales de la mano izquierda, además de curaciones diarias con la aplicación de cobertura cutánea temporal de piel de cerdo liofilizada (heteroinjerto-xenoinjerto). El cierre definitivo de las lesiones se produjo por epitelización espontánea y la colocación de homoinjertos de piel de donante vivo obtenidos en este caso del padre. La recuperación de las áreas injertadas y de las

amputaciones de las extremidades fue favorable. Debido a la gravedad y evolución tórpida de la enfermedad, a la edad en que se presenta que hace que el pequeño calibre y difícil acceso de los vasos sanguíneos produzca la pérdida paulatina de los accesos para la administración de medicamentos imprescindibles, a las graves secuelas dejadas en órganos y sistemas por los eventos trombóticos y finalmente a la falta de disponibilidad de forma precoz y alto costo del Concentrado de Proteína C; el pronóstico de esta enfermedad es sumamente sombrío llevando a la muerte a la mayoría de los neonatos que la padecen.

Palabras clave: Púrpura Neonatal Fulminante, necrectomía, amputación, heteroinjerto-xenoinjerto, homoinjerto

Introducción:

La púrpura fulminante se ha relacionado con enfermedades congénitas y adquiridas. Las alteraciones congénitas son secundarias a trastornos de la coagulación y son la principal causa de púrpura fulminante en el periodo neonatal.

(1)

En 1983 se describió la relación entre el déficit de proteína C y esta entidad nosológica. (2) Las mutaciones en el gen PROS para la proteína C y el gen PROS1 para la proteína S, son las más frecuentes y conocidas y la disminución de la actividad de la proteína C la más comúnmente relacionada. La mutación heterocigota del gen PROS presenta una incidencia de 1/200-500 habitantes y año, asociando un déficit parcial de proteína C y comportándose como un factor de riesgo para la enfermedad tromboembólica en niños y adolescentes. Sin embargo la mutación homocigota del gen PROS, que asocia una incidencia mucho menor, en torno a 1/40000-250000 habitantes y año, presenta un déficit grave de proteína C. (2, 3) En Cuba solo se recoge en la literatura el antecedente de un caso de edad neonatal (4, 5)

El cuadro clínico de estos pacientes, a nivel de piel y tejido celular subcutáneo, se relaciona con un Síndrome por Extravasación Espontánea de Sangre asociado a trombosis de los plexos dérmicos, isquemia periférica severa y gangrena a cualquier nivel pero sobre todo de miembros y dedos, lo que puede conllevar, a múltiples necrectomías y amputaciones. El tratamiento quirúrgico de estos niños suele requerir la toma de decisiones difíciles, ya que el grupo multidisciplinario y los familiares deben plantearse la posibilidad de continuar con una línea de tratamiento agresiva que puede dejar múltiples secuelas mutilantes y deformantes que se suman a la gravedad del cuadro y al daño producido por la enfermedad en órganos y sistemas.

Presentación del caso:

Paciente femenina nacida de un parto eutósico con Apgar 8/9, antecedentes maternos de Toxemia moderada al final del tercer trimestre del embarazo y parto y antecedentes paternos de salud. Antes de las 48 horas de nacida la niña se traslada de la sala convencional a la unidad de neonatología del Hospital General Provincial Camilo Cienfuegos de Sancti Spíritus por comenzar con manifestaciones hemorrágicas en la piel (equimosis) a nivel de los miembros

superiores sobre todo el derecho, miembro inferior izquierdo y región lumbar y perineal derechas; ya en la unidad presenta signos de hemorragia intraparenquimatosa que se corrobora por Tomografía Axial Computarizada. Comienza de inmediato la evaluación del caso por un grupo multidisciplinario integrado por las especialidades de Neonatología, Hematología, Ortopedia, Angiología, Cirugía Plástica y Caumatología a las cuales se sumaron con posterioridad Oftalmología, Neurología, Neurocirugía, Anestesia y Reanimación y Fisiatría.

Primero se interpretó como una Trombocitopenia Neonatal Alogénica y un Síndrome de Necrosis Tisular por Extravasación Hemática Espontánea. Las lesiones se observaron estrechamente y con una conducta expectante hasta que dentro de las manchas purpúrico-hemorrágicas se delimitaron zonas amplias de necrosis tisular que aparentemente afectaban piel y tejido celular subcutáneo. La zona más comprometida era el Miembro Superior Derecho en toda su extensión que con el paso de los días comenzó a manifestar un cuadro clínico de Síndrome Compartimental por lo que se decidió realizar la primera intervención quirúrgica de urgencia: escarotomía y fasciotomía de brazo y antebrazo. Ya con algunas zonas necróticas definidas y otras aún en forma de equimosis y presencia de flictenas y la zona cruenta dejada por la fasciotomía se decide iniciar las curas locales oclusivas con crema antibiótica (Nitrofurazona) y solicitar al banco de tejidos del Hospital Clínico Quirúrgico Frank País de la Habana Piel de Cerdo Liofilizada como cobertura cutánea para las futuras intervenciones quirúrgicas. **(Figura 1)**



Figura 1 Necrosis de piel y fasciotomía del miembro superior derecho

A los 20 días del nacimiento se planteó el diagnóstico de Purpura Neonatal Fulminante, la paciente mantenía tratamiento sistémico con plaquetas maternas, plasma fresco congelado y heparina de bajo peso molecular (fraxiheparina), logrando mejoría pero no estabilización de los resultados de los complementarios. Se estudian los progenitores y los resultados arrojan un déficit ligero de proteína C en ambos.

En el día 28 durante la curación se indica tratamiento quirúrgico urgente para amputación, ya que, la mano derecha no era viable así como toda la piel y el tejido celular subcutáneo del miembro, en la misma intervención se someterían a necrectomía las zonas de necrosis tisular de otras localizaciones. Se reúne el equipo para evaluar el nivel de amputación, se define totalmente inviable la mano pero con mal pronóstico desde el punto de vista funcional y estético todo el miembro. Se valora que desde el punto de vista del estado del miembro sería ideal la amputación total a nivel torácico pero el estado clínico de la niña con cifras de plaquetas bajas, además, con tejido necrótico a nivel del tórax en la zona de los colgajos usados para el cierre, hacían esta opción peligrosa para la vida y el éxito de la intervención. Se plantea la amputación a nivel del antebrazo, esta opción eliminaría la mano desvitalizada pero dejaría extensa zona de un miembro que no sería funcional sin cobertura cutánea y con musculatura expuesta. Después del exhaustivo análisis se llegó al consenso de realizar amputación a nivel de la articulación del codo que eliminaría la mano desvitalizada, un brazo sin cobertura y disfuncional y la intervención quirúrgica sería sin duda de una envergadura menor al alejarse de la cavidad torácica, la zona cruenta dejada por la necrectomía del brazo sin dudas significaría menor superficie corporal cruenta a tratar. **(Figura 2)**



Figura 2 Amputación de mano y antebrazo derechos y necrectomía del tejido desvitalizado.

Después de esta intervención los parámetros vitales y complementarios de la niña se estabilizaron siendo sometida a otra intervención quirúrgica para necrectomía 10 días después, eliminando el tejido desvitalizado y manteniendo curas oclusivas y cubriendo con xenoinjerto liofilizado en las zonas que quedaban libres de necrosis. Se termina de eliminar el tejido necrótico sobre el muñón del brazo derecho que quedó cubierto solamente por colgajos de tejido muscular.

La niña realiza nuevos eventos hemorrágicos en piel sobre todo en abdomen y en cuero cabelludo este se extendió hasta el ojo derecho con trombosis de la vena central de la retina, sin embargo todos evolucionaron a la reabsorción excepto una porción a nivel del Miembro Superior Izquierdo que delimitó una zona de necrosis.

A los 48 días de nacida se decide realizar homoinjerto de piel de donante vivo en este caso se decidió tomar piel del muslo del padre ya que debía tener cierta compatibilidad y la niña no estaba en condiciones de aportar zonas donantes propias para el autoinjerto. Se había logrado la epitelización de las zonas cruentas del tórax y miembro inferior izquierdo con la cobertura cutánea heteróloga (piel porcina).

Primero se obtuvieron dos láminas de piel del muslo derecho del padre y después se procedió a la intervención quirúrgica de la niña realizando toilette amplia de las zonas a cubrir y estimulación del tejido de granulación que era rojo, rutilante aséptico y óptimo para recibir el injerto. Se cubren con láminas del homoinjerto paterno la zona del muñón del miembro superior derecho, la zona lumbar derecha y perineal y el brazo izquierdo, en este tiempo quirúrgico se necrectomiza la zona de sufrimiento delimitada en antebrazo izquierdo la que en el transcurso de los días sucesivos se cubrió con xenoinjerto.

Se descubren los homoinjertos al cuarto día de la intervención y se inician las curaciones con alcohol al 76% y malla nitrofuracinada. La evolución final del tratamiento quirúrgico a los 83 días fue a la total epitelización y prendimiento de los injertos los cuales no presentaron signos de rechazo. **(Figura 3)**



Figura 3 Cierre de zonas cruentas con homoinjerto paterno y total epitelización.

A partir de este momento la niña mantuvo el tratamiento con plasma fresco a pesar de que los accesos venosos para su transfusión se hacían difíciles después de varios cateterismos y disecciones venosas. No presentaba zonas cruentas y todas las regiones estaban totalmente epitelizadas.

Alrededor del día 90 la lactante sufre un nuevo evento trombótico a nivel del miembro superior izquierdo delimitando necrosis de la piel del brazo, antebrazo y mano y además isquemia de las falanges distales de la mano que después progresa a todos los dedos. Se realiza una derivación externa por neurocirugía ante la inminente Hidrocefalia. Se inicia tratamiento con el Concentrado de Proteína C que pudo adquirirse para 9 días lo cual dio la oportunidad de intervenir para derivar internamente el Líquido Cefalorraquídeo al peritoneo y realizar necrectomía de la piel dañada. Pasados 7 días se procede a otra intervención quirúrgica que incluye necrectomía de la piel afectada y amputación de los dedos; primero, segundo y tercero a nivel de la articulación metacarpofalángica; cuarto y quinto a nivel de la articulación interfalángica proximal y cobertura cutánea con piel de cerdo liofilizada.

A partir de este momento se mantuvieron las curaciones oclusivas y la cobertura cutánea en las zonas cruentas con el xenoinjerto liofilizado y se adoptó una conducta conservadora ya que la niña carecía de accesos venosos lo que impedía realizar procedimientos quirúrgicos, administrar plasma y antibióticos por esta vía. Se enfrentó a complicaciones severas como nuevas hemorragias cerebrales y necrosis de piel.

La paciente fallece a los 4 meses de nacida.

Discusión

La trombofilia hereditaria, entidad que incluye: Deficiencia de proteína C, Deficiencia de proteína S, Deficiencia de antitrombina III, Resistencia de proteína C activada por mutación en el factor V, Deficiencia de plasminógeno tisular activado y Deficiencia de fibrinógeno ⁽⁶⁾, en la población general tiene una frecuencia de 1:25000 a 1:50000.

La proteína C es una glicoproteína tipo serpina, de síntesis hepática que pertenece al grupo de las proteínas dependientes de la vitamina K ⁽⁷⁾. La deficiencia congénita de proteína C corresponde a un desorden hereditario dominante con penetrancia variable, ubicado el defecto en el cromosoma 2. Las personas heterocigotas generalmente no presentan síntomas hasta la adultez, pero las homocigotas presentan niveles muy bajos de proteína C (<1%), pudiendo desarrollar púrpura grave y eventos trombóticos, usualmente en el periodo neonatal es más rara y puede ocasionar la muerte.

Hasta la fecha se han reportado más de 160 mutaciones en el gen de la proteína C. ⁽⁸⁾ La concentración plasmática normal de proteína C en recién nacidos es de 25 a 40 UI/dL, y aumenta progresivamente hasta alcanzar niveles de una persona normal en la pubertad. Se considera entonces que una deficiencia leve es aquella con valores por debajo de 20 UI/dL, moderada de uno a 20 UI/dL, y severa con valores por debajo de un UI/dL. ⁽⁹⁾

Dependiendo del tipo de defecto, se puede clasificar a la PC en:

- Tipo I: es la más frecuente y ocurre como consecuencia de la disminución simultánea tanto de la actividad funcional como de la antigénica. La trombosis se presenta cuando los niveles son menores del 50%.
- Tipo II: ocurre cuando la actividad funcional está disminuida y la concentración antigénica es normal. En los casos de homocigocidad, que son raros, la actividad de la PC es menor al 1% de una manera persistente, se asocia a trombosis graves con curso fatal, sobre todo en el periodo neonatal, y evoluciona rápidamente a coagulación intravascular diseminada ^(10,11).

La incidencia en recién nacidos es de 1/1 000 000 de nacimientos ⁽¹²⁾. En los RN la enfermedad tiene una alta mortalidad constituyendo lo que se denomina Púrpura Fulminante Neonatal. La Púrpura Fulminante fue descrita por primera vez en un neonato en 1962, y la causa presuntiva fue un desorden hereditario, ya que 3 hermanos tuvieron similares lesiones, ⁽¹³⁾ sin relacionarlo con la deficiencia de la proteína C, pero se ilustraron los hallazgos clínicos y alteraciones de exámenes de laboratorio característicos de este desorden, particularmente los referentes al coagulograma. Solo más tarde es que fue posible conectar los hallazgos clínicos de PF y la deficiencia de proteína C. Fue Griffin quien en 1981 reporta por primera vez un caso con deficiencia de proteína C heredada de forma autosómica dominante ⁽¹⁴⁾. Posteriormente se describe el primer caso de deficiencia severa de proteína C asociado a Púrpura Neonatal Fulminante como manifestación clínica, reporte que corresponde a Branson, el paciente fue tratado exitosamente con reposición de Proteína C ⁽¹⁵⁾.

En el caso que se presenta, se evidenciaron desde los primeros días del nacimiento manifestaciones hemorrágicas de piel constituidas por manchas equimóticas localizadas en miembros superiores e inferiores, se descartaron las lesiones traumáticas producidas por una extracción fetal difícil ya que la madre

tuvo antecedentes de un parto normal, además en esos casos no se presentan complicaciones y los daños desaparecen gradualmente durante la primera o segunda semana de vida ⁽¹⁶⁾.

En el curso clínico del cuadro que se presentaba, se mostró una rápida progresión del cuadro hemorrágico cutáneo del paciente, en el transcurso de las segundas 24 horas de vida aparecieron en miembros inferiores algunas flictenas de contenido serohemático en las zonas afectadas, que al romperse espontáneamente exponían zonas de piel subyacente infiltrada con contenido hemático que con los días evolucionaría a áreas de necrosis, características que concuerdan con lo relatado en la literatura ⁽¹⁻⁵⁾⁽¹⁷⁾

Los niños con deficiencia congénita severa de proteína C presentan un cuadro de púrpura fulminante con un inicio muy rápido del cuadro clínico, generalmente dentro de dos y 12 horas después del nacimiento. ⁽⁹⁾ Sin embargo, se ha reportado un retraso en la aparición hasta los seis y 12 meses de edad. Presentan un aspecto inicial de máculas eritematosas bien delimitadas que evolucionan rápidamente, con zonas de necrosis y hemorragia. La necrosis comienza entre 24 y 48 horas después de la aparición de las primeras lesiones, suelen estar rodeadas por un borde fino de eritema, la hemorragia en la dermis necrótica ocasiona la formación de vesículas o bulas de contenido hemorrágico. La necrosis puede involucrar tejidos blandos, llegando a requerir desbridamiento quirúrgico, fasciotomías o amputación. Las lesiones ocurren en sitios con trauma y hay una predilección por las extremidades. ⁽⁹⁾

Diagnóstico:

Los padres de neonatos con deficiencia severa de proteína C generalmente tienen historia de pérdidas fetales, aunque puede no haber antecedentes familiares de trombosis, ya que hay una gran variabilidad en el fenotipo heterocigoto. ⁽⁹⁾

El diagnóstico de PF es de sospecha clínica. ⁽⁸⁾ El estudio de ultrasonido Doppler suele ser urgente, ya que confirma el fenómeno trombótico, así como también los dímeros D, que a su vez son determinantes para el inicio del tratamiento. Los estudios específicos de trombofilia primaria son importantes porque permiten definir el diagnóstico y pronóstico. Se recomienda realizar estos estudios al inicio y después de 6 semanas del evento ^(18, 19).

Para efectuar el diagnóstico, bajo la sospecha clínica, se deben recolectar muestras de sangre de los padres y de los lactantes; éstas se deben recoger en tubos con citrato para la mejor detección del antígeno y los niveles de actividad de las proteínas C y S. ^(20, 21)

Histológicamente las lesiones consisten en coágulos de fibrina en pequeñas vénulas del tejido celular subcutáneo.

Los estudios de coagulación son normales, excepto para los niveles elevados de dímero D y actividad de la proteína C que suele ser indetectable. La trombocitopenia, la hipofibrogenemia y la prolongación del tiempo de protrombina se desarrollan con el tiempo, no se observan de forma inmediata. ^(22, 23)

La paciente exhibe los elementos clínicos que caracterizan la Púrpura Fulminante, cuyo origen se debe a una deficiencia hereditaria de proteína C, lo cual condujo a la aparición de complicaciones trombóticas severas. Esta paciente comenzó con

las manifestaciones de PF apenas con 48 h de vida, sin existir antecedentes de riesgo de infección prenatal y natal; tampoco se evidenció una clínica de sepsis, ni en los estudios microbiológicos se identificó algún microorganismo patógeno en distintas fuentes. El inicio temprano, junto con la determinación de la actividad de la proteína C en el neonato (2 %) y en ambos progenitores (déficit ligero), sugieren el origen hereditario de su enfermedad.

El desarrollo del cuadro clínico debido a deficiencia de proteína C homocigota, puede ser separado en 2 distintas fases.

La primera fase es el período cuando las lesiones iniciales reversibles se desarrollan y crecen. Esta progresión reversible puede ser detenida y revertida con la administración de proteína C.

La segunda fase es un estadio irreversible, en el cual la lesión continúa para desarrollar una lesión necrótica, sea o no tratada con proteína C. Esta lesión irreversible finalmente desarrolla una extensa y gruesa lesión necrótica de la piel.

(4)

Al tratarse de un problema de hipercoagulabilidad, se considera una emergencia hematológica por las complicaciones trombóticas que son rápidamente progresivas, relacionada con una mortalidad elevada, en especial en los recién nacidos que tienen el nivel plasmático de PC bajo; el estado inflamatorio por infección, más el sistema de la hemostasia, afectan al endotelio y condicionan un estado protrombótico intenso. (Purpura Neonatal Fulminante) ^(24, 25). La niña hizo inicialmente un debut brusco y la mayor parte de las lesiones evolucionaron hacia una forma irreversible, después de establecer el diagnóstico e iniciar el aporte de Plasma Fresco Congelado y fraxiheparina, los sucesivos episodios de lesiones en su mayoría se quedaron en la primera fase y no progresaron a la necrosis lo cual se estabilizó en el corto tiempo que se le pudo prescribir el Concentrado de Proteína C.

El tratamiento quirúrgico en este caso fue imprescindible realizarlo, debido a las extensas áreas de necrosis, fundamentalmente en las extremidades. Este tratamiento siguió el consenso del grupo multidisciplinario, centrando el manejo en evitar las infecciones asociadas a la atención hospitalaria y el soporte nutricional adecuado. Tal como está recomendado, el desbridamiento, injerto y amputación que sufrió la paciente se realizó hasta que las áreas infartadas se demarcaron completamente de los tejidos circundantes, además de la administración de plasma fresco previo a las intervenciones, independientemente de las indicaciones periódicas que recibía de este derivado de la sangre. La recuperación de las áreas injertadas y de las amputaciones de las extremidades fue favorable.

Conclusiones:

De acuerdo a los antecedentes, las características del cuadro clínico del caso que se presenta y a los estudios complementarios realizados, se realiza el diagnóstico de Púrpura Neonatal Fulminante por un déficit hereditario y severo de Proteína C de la niña. El tratamiento quirúrgico del caso requirió la realización de necrectomías paulatinas, la amputación de la mano, el antebrazo del miembro superior derecho y algunos dedos y falanges distales de la mano izquierda, además de curaciones diarias con la aplicación de cobertura cutánea temporal de piel de cerdo liofilizada (heteroinjerto-xenoinjerto). El cierre definitivo de las

lesiones se produjo por epitelización espontánea y la colocación de homoinjertos de piel de donante vivo obtenidos en este caso del padre. La recuperación de las áreas injertadas y de las amputaciones de las extremidades fue favorable. Debido a la gravedad y evolución tórpida de la enfermedad, a la edad en que se presenta que hace que el pequeño calibre y difícil acceso de los vasos sanguíneos produzca la pérdida paulatina de los accesos para la administración de medicamentos imprescindibles, a las graves secuelas dejadas en órganos y sistemas por los eventos trombóticos y finalmente a la falta de disponibilidad de forma precoz y alto costo del Concentrado de Proteína C; el pronóstico de esta enfermedad es sumamente sombrío llevando a la muerte a la mayoría de los neonatos que la padecen.

Referencias bibliográficas:

- 1- Francisco José Navarro-Triviño, Carlos Cuenca-Barrales, Ricardo Ruiz-Villaverde. Púrpura Fulminante. Piel (BARC).2019; 34(3):154-158.
- 2- Branson HE, Kats J, Marble R, Griffin JH, Inherited protein C deficiency and coumarin-responsive chronic relapsing purpurafulminans in a newborn infant. Lancet. 1983;2:1165-1168
- 3- Sill RH, Marlar RA, Montgomery RR, Deshpande GN, Humbert JR. Severe Homozygous protein C deficiency. J. Pediatr. 1984; 105:409-13.
- 4- Bárbara Acosta Batista, Manuel Díaz Álvarez, Raquel Fernández Nodarse, Libertad Rivera Alés, Orestes Chagues Leyva. Deficiencia congénita de proteína C en un recién nacido con trombosis y necrosis de tejidos extensa. Revista Cubana de Pediatría. 2016;88(1):88-98
- 5- Jorge Alexis Pérez González, Osmany Martínez Lemus, Yanet García Fernández, Mayling Rodríguez Rivero, Silvia Evelyn Jiménez Abreu. Presentación de un caso de púrpura necrótica en recién nacido. Panorama Cuba y Salud 2014; 9(1):45-48.
- 6- J.A. Páramo Fernández y R. Lecumberri Villamediana. Trombofilia y trombosis. Medicine. 2012; 11(22):1345-52
- 7- Meijers JC, Herwald H. Protein C Inhibitor. SeminThrombHemost. 2011; 37(4):349-54
- 8- Víctor Cruz Hernández, Yolanda S. EscárragaValleb, Samuel León Tapiac, Diego A. Cruz Acevedod, Abraham S. MajlufCruze. Tratamiento de la púrpura fulminans neonatal. Reporte de caso y revisión de la literatura. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM. Vol. 60, n. o 5, Septiembre-Octubre 2017.
- 9- González de Cossío A.C., Corral Chávez J.C., González Márquez T.N. y Vega Memije M.E. Púrpura fulminante neonatal: un caso y revisión de la literatura. DermatologíaCMQ2018;16(2):145-149
- 10-Pereira JG. Trombofilia y trombosis arterial. RevChilCardiol 2007; 26:97-103.
- 11-Reitsma PH, Bernardi F, Doig RG, Gandrille S, Greengard JS, Ireland H, and et al. Protein C deficiency: a database of mutations, 1995 update. ThrombHaemost. 1995; 73: 876.

- 12- El Beshlawy A, Alaraby I, Abou Hussein H, Abou-Elew HH, Mohamed Abdel Kader MS. Study of protein C, protein S and antithrombin III in newborns with sepsis. *PediatrCritCareMed*; 2010; 11(1):52-9.
- 13- Van der Horst RL. Purpurafulminans in a newborn baby. *ArchDisChild*. 1962; 37: 436-41.
- 14- Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest*.1981; 68:1370-3.
- 15- Branson HE, Katz J, Marble R, Griffin JH. Inherited protein C deficiency and coumarin-responsive chronic relapsing purpurafulminans in a newborn infant. *The Lancet*.1983; 322 (8360):1165-8.
- 16- Avery G, Fletcher M, MacDonald M. Neonatología, fisiopatología y manejo del recién nacido. Editorial Panamericana 5° ed, 2008:154166.
- 17- Chuansumrit A, Plueksacheeva T, Hanpinitsak S, Sangwarn S, Chatvutinun S, Suthutvoravut U, et al. Prevalence of subclinical vitamin K deficiency in Thai newborn: relationship to maternal phyloquinone intakes and delivery risk. *ArchDisChild Fetal Neonatal Ed*. 2010; 95 (2):F104-8.
- 18- Elf JL, Strandberg K, Nilsson C, Svensson PJ. Clinical probability assessment and D-dimer determination in patients with suspected deep vein thrombosis, a prospective multicenter management study. *Thromb Res*. 2009; 123(4):612616.
- 19- Cogo A., Lensing AW, Koopman MM, Piovella F, Siragusa S, Wells PS, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *BMJ*. 1998; 316(7124):17-20.
- 20- Smith OP, White B, Vaughan D, Rafferty M, Claffey L, Lyons B., Casey W, Use of protein-C concentrate, heparin, and haemodiafiltration in meningococcus-induced purpurafulminans, *Lancet* 1997; 350:1590.
- 21- Jalbert LR, Rosen ED, Moons L, Chan JC, Carmeliet P, Collen D et al., Inactivation of the gene for anticoagulant protein C causes lethal perinatal consumptive coagulopathy in mice, *J Clin Invest* 1998; 102:1481
- 22- Peters C, Casella JF, Marlar RA, Montgomery RR y Zinkham WH, Homozygous protein C deficiency: observations on the nature of the molecular abnormality and the effectiveness of warfarin therapy, *Pediatrics* 1988; 81:272.
- 23- Mahasandana C, Suvatte V, Marlar RA, Manco-Johnson MJ, Jacobson LJ y Hathaway WE, Neonatal purpurafulminans associated with homozygous protein S deficiency, *Lancet* 1990; 335:61-2.
- 24- Schmidt B, Ansdrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and International registry. *Pediatrics*. 1995; 96:939-43.
- 25- Hagstrom JN, Walter J, Bluebond-Langner R, Amatniek JC, Manno CS, High KA. Prevalence of the factor V Leiden mutation in children and neonates with thromboembolic disease. *J Paediatr*.1998:133:777-81.