



Púrpura fulminans relacionada con deficiencia de antitrombina III en paciente agudo críticamente enfermo con aislamiento de *Enterococcus faecalis*

Purpura fulminans related with antithrombin III deficiency in critical ill patient with *Enterococcus faecalis* isolation
Purpura fulminans relacionada à deficiência de antitrombina III em paciente em estado crítico com isolamento de Enterococcus faecalis

Javier Mauricio Giraldo Sánchez*

RESUMEN

La coexistencia entre el fracaso fibrinolítico y la presencia de infección es más frecuente de lo que parece; desafortunadamente muchas veces pasa por alto y es concebido como algo incidental, generando consigo catástrofes vasculares y serias disfunciones endoteliales. Presentamos el caso de un adulto joven quien debuta con choque obstructivo de acuerdo con la cardiocopia invasiva y a la información gasométrica requiere terapias tempranas dirigidas por objetivos en el contexto de sepsis severa con aislamientos de *Enterococcus faecalis* y púrpura fulminans postinfecciosa aguda en el escenario clínico de deficiencia de antitrombina III. De acuerdo con el perfil hemodinámico referido y manifestaciones eléctricas presentadas se documentaron marcadores de actividad fibrinolítica, por lo cual fue llevado a perfusión pulmonar documentándose enfermedad pulmonar tromboembólica. Evoluciona favorablemente y es trasladado a piso para continuar atención médica en salud por los servicios de neumología y hematología.

Palabras clave: antitrombina III, sepsis, perfusión, plasminógeno, tromboembolismo.

ABSTRACT

Coexistence between fibrinolytic failure and the presence of infection is more common than it seems; unfortunately it often is not recognized and is conceived as incidental; leading to vascular catastrophes and serious endothelial dysfunctions. We present the case of a young adult who debuts with purpura fulminans related to *Enterococcus faecalis* isolation in the clinical setting of antithrombin III deficiency and thromboembolic pulmonary disease. According to the hemodynamic profile referred and electrical manifestations presented, markers of fibrinolytic activity were documented, for which it was taken to pulmonary perfusion documenting thromboembolic lung disease. He evolves favorably and is transferred to continue medical health care by the services of pulmonology and hematology

Keywords: antithrombin III, sepsis, perfusion, plasminogen, thromboembolism.

RESUMO

A coexistência entre falência fibrinolítica e presença de infecção é mais frequente do que parece; Infelizmente, muitas vezes é negligenciado e concebido como algo incidental, gerando catástrofes vasculares e graves disfunções endoteliais. Apresentamos o caso de um adulto jovem que apresenta choque obstructivo de acordo com cardiocopia invasiva e informações gasométricas, requer terapias precoces direcionadas por objetivos no contexto de sepsis grave com isolamento de *Enterococcus faecalis* e púrpura fulminans pós-infecciosa aguda no cenário clínico de deficiência de antitrombina III. De acordo com o perfil hemodinâmico referido e manifestações elétricas apresentadas, foram documentados marcadores de atividade fibrinolítica, para o qual foi encaminhado para perfusão pulmonar, documentando doença pulmonar tromboembólica. O paciente progride favoravelmente e é transferido para o leito para continuar o atendimento médico nos serviços de pneumologia e hematologia.

Palavras-chave: antitrombina III, sepsis, perfusão, plasminógeno, tromboembolismo.

INTRODUCCIÓN

La disregulación en la plasminogénesis y la generación de la fibrinogénesis durante la activación del péptido microbiano circulante y la identificación del patrón molecular de reconocimiento más allá de la respuesta inflamatoria sistémica son todo un reto para el clínico, no sólo por su presentación, sino también por el abordaje que debe ser perentorio para impactar favorablemente en los desenlaces fortaleciendo los atributos de calidad. Las múltiples manifestaciones de disfunción hematológica durante la infección parten de la misma activación de estados procoagulantes procedentes de la inmunidad celular, siendo el monocito el principal generador de activación de factor tisular y del inhibidor de la activación del plasminógeno tisular más allá de las linfoquinas generadas durante el proceso séptico que están inmersas en hipercoagulabilidad. Existe documentación bibliográfica de aislamientos de *Enterococcus faecalis* inmersos en procesos inflamatorios de tracto genitourinario condicionantes de glomerulonefritis simulando síndromes hemolíticos urémicos al igual que bacteriemias con siembras hematógenas con neumonías por *Enterococcus faecalis* como se describió en nuestra presentación; sin embargo, no logramos aislamientos en vía aérea de nuestro paciente. Adicionalmente se han reportado en la literatura cuadros de abscesos mesentéricos y en colon ascendente asociados con trombosis portal y aislamientos de *Enterococcus*. Nos parece interesante esta revisión en virtud de la validación de marcadores de actividad fibrinolítica asociados con el aislamiento presentado, esto a causa de que no es usual la presencia de *Enterococcus* con púrpura fulminans, otro dato relevante es la congruencia clínica generada a partir de la predicción diagnóstica de enfermedad pulmonar tromboembólica con defectos segmentarios de distribución vascular por perfusión pulmonar.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente en la quinta década de la vida con cuadro clínico de cinco días de evolución consistente en edema, rubor y dolor en tercio distal de miembro inferior izquierdo, por lo que inician manejo antibiótico con ureidopenicili-

* UCI Honda, Tolima, Colombia.

Recibido: 03/08/2021. Aceptado: 22/09/2021.

Citar como: Giraldo SJM. Púrpura fulminans relacionada con deficiencia de antitrombina III en paciente agudo críticamente enfermo con aislamiento de *Enterococcus faecalis*. Med Crit. 2022;36(6):387-392. <https://dx.doi.org/10.35366/107462>

nas bajo la sospecha de celulitis, durante su hospitalización presenta cuadro súbito de disnea con aumento del trabajo respiratorio e incremento de la clase funcional, progresando hasta la insuficiencia respiratoria, por lo que deciden traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Durante su traslado presenta actividad eléctrica sin pulso, por lo que realizan maniobras avanzadas de reanimación con masaje cardíaco externo, ventilación con presión positiva, reanimación hídrica, dos miligramos de adrenalina entrando en taquicardia atrial. Ingresa a la UCI con tensión arterial de 60/30, frecuencia cardíaca de 165 latidos, frecuencia respiratoria asistida por ambú, temperatura de 36°, saturación de 80% con FiO_2 50%, Glasgow de 3/15 bajo efectos de sedación y relajación. Como antecedentes de importancia retraso psicomotor por secuelas de meningitis y obesidad mórbida. Como positivo al examen físico lesión violácea en dorso de pie miembro inferior izquierdo sobre una base eritematosa. Se plantea impresión diagnóstica de estado postreanimación cerebro cardiopulmonar con restablecimiento de circulación espontánea efectiva, insuficiencia respiratoria aguda y sepsis en tejidos blandos. Se realiza monitoreo de ventilación mecánica con incremento de presiones de vía aérea en 65 cm de agua, presión meseta de 28 cm de agua, presión positiva de fin de espiración intrínseca (PEEPi) de 13 cm de agua, severo deterioro de propiedades pulmonares mecánicas con distensibilidad estática de 13 y dinámica de 6; presenta colapso vascular al intentar titulación de PEEP por meseta, por fracción inspirada de oxígeno y

por bucle de presión volumen.¹⁻³ Índices de oxigenación con injuria pulmonar severa con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de 100 puntos, por lo que se implementa insuflación de gas traqueal a 3 litros para ahorro de volumen y de PEEP con protección pulmonar a 6 mL por kg de peso predicho.⁴⁻⁷ Se avanza acceso vascular central subclavio derecho, documentándose presión venosa central en 22 mmHg con perfil húmedo y frío, simulando choque obstructivo. Se documenta severa acidemia metabólica con deuda bajo gasto y sufrimiento mitocondrial; con hiperlactatemia, incremento del gradiente venoarterial de CO_2 y aumento del cociente metabólico anaeróbico,^{8,9} requiriendo soporte inotrópico y vasoactivo. Laboratorios y gases de ingreso resumidos en las [Tablas 1 y 2](#). Radiografía de tórax de ingreso con derrame pleural izquierdo e imagen de cuña en la llingula e infiltrados alveolares con tendencia a la consolidación en el lóbulo medio, catéter venoso central subclavio derecho en unión atrio cava y tubo orotraqueal a 3 centímetros de la carina. ([Figura 1](#)). En virtud al tipo de paro presentado, su poca adaptación a la ventilación mecánica y de acuerdo con la cardioscopia invasiva, se plantea la posibilidad de tromboembolismo pulmonar, por lo que se solicitan glicoproteínas, inhibidor de la activación del plasminógeno tisular 1 (PAI 1) y dímero D.¹⁰⁻¹² Evoluciona con deterioro de la ventilación minuto alveolar y de los índices de oxigenación, requiriendo protección pulmonar extrema 4 mL por kilogramo de peso predicho más incremento de insuflación de gas traqueal a 5 litros por minuto. Cursa con severa disfunción hematológica y progresión de la lesión documentada al ingreso, la cual se extiende por todo el dorso del miembro inferior izquierdo con bulas subepidérmicas de contenido serohemático, por lo que se decide realizar debridamiento quirúrgico. Existen reportes de cultivos de vigilancia con aislamiento de *Enterococcus faecalis* en hemocultivos y orina, por lo que se decide dar continuidad a quinolonas. Se realiza mecánica ventilatoria con mejoría de la impedancia pulmonar, por lo que se mide índice de oxigenación para evaluar implementación de ventilación mecánica convencional, cuyo resultado soporta disminución gradual de gas traqueal y ajuste de volumen corriente.¹³ Evoluciona con tolerancia al

Tabla 1: Gases de ingreso.

Gases	Arteriales	Venosos
pH	7.03	6.92
PaO_2 (mmHg)	48	42
PaCO_2	59	75
Saturación (%)	75	63
COHb (%)	1.2	1.4
MetHb (%)	1.3	
HHb (%)	24	
Lactato (mOsm/L)	7.3	
NaCO_3H_2 (mOsm/L)	10	
Base exceso (mOsm/L)	-17	

Tabla 2: Laboratorios de ingreso.

Química	Valor	Hematología	Valor
Creatinina	3.5 mg/dL	Glóbulos blancos	19,300 mm^3
Nitrógeno U	75 mg/dL	Neutrófilos	88%
Aspartato A	49 U/L	Monocitos	5%
Alanino A	75 U/L	Linfocitos	7%
Bilirrubina D	2.5 mg/dL	Hemoglobina	8 g/dL
Bilirrubina I	1.9 mg/dL	Hematocrito	24%
Fosfatasa A	150 U/L	Plaquetas	38,000 mm^3
		Tiempo de protrombina	33 segundos
		Tiempo de trombolastina	55 segundos



Figura 1: Rx Tórax. Derrame pleural izquierdo con imagen de cuña en la llingula, infiltrados alveolares con tendencia a la consolidación en el lóbulo medio.

destete de soporte inotrópico y vasoactivo, reporte de PAI 1, dímero D y de glicoproteínas resumidas en la [Tabla 3](#). Es llevado a medicina nuclear para realización de perfusión pulmonar, documentándose gran defecto segmentario de distribución vascular en el pulmón izquierdo compatible con tromboembolismo pulmonar ([Figura 2](#)), iniciando anticoagulación con coumarínicos dado el consumo de AT III. Se monitorea en asistencia proporcional documentándose aumento en los elementos resistivos del sistema con aporte en flujo y trabajo respiratorio de 0.8 Joules por litro, distensibilidad de 45 cm de agua resistencias de 12 cm/L/s y presión alveolar de fin de espiración en 2.5 cm,¹⁴ por lo que es llevado a traqueostomía por ventilación mecánica prolongada. Se recibe reporte de patología que documenta necrosis fibrinoide con infartos hemorrágicos de la dermis, fascia y tejido muscular con vasculitis e infiltrado inflamatorio polimorfonuclear y obliteración de capilares por trombosis, considerándose diagnóstico compatible con púrpura *fulminans*.¹⁵ Evoluciona favorablemente con recuperación de la impedancia pulmonar, por lo que se libera de la ventilación mecánica trasladándose a piso para manejo por medicina interna y hematología.

DISCUSIÓN

La púrpura *fulminans* es un síndrome raro de trombosis intravascular e infartos hemorrágicos de la piel que rápidamente progresa a colapso vascular y coagulación intravascular diseminada. Usualmente ocurre en niños, pero este síndrome también se ha descrito en adultos. Existen tres formas de púrpura *fulminans* que están clasificadas de acuerdo con los mecanismos desencade-

nantes. Primero, púrpura *fulminans* neonatal asociada con una deficiencia hereditaria de proteína C, proteína S y antitrombina III. Púrpura *fulminans* idiopática usualmente seguida de un episodio febril que se manifiesta con una púrpura rápidamente progresiva, en donde la deficiencia de proteína S es considerada la parte central de la fisiopatología de esta forma de la enfermedad. La tercera y más común es la púrpura *fulminans* infecciosa aguda.¹⁵ También es conocida como púrpura hemorrágica, púrpura necrosante, púrpura gangrenosa o trombosis intravascular postinfecciosa con gangrena. Hasta la década de los 90 su mortalidad oscilaba sobre 90%. La tasa de mortalidad de este tipo de púrpura ha disminuido gracias a los mejores tratamientos de las infecciones subyacentes, al soporte médico avanzado y nuevos tratamientos; sin embargo, continúa siendo una causa muy frecuente de amputaciones mayores.^{16,17} Existe una relación bien establecida entre la coexistencia de enterobacterias y fracasos de los sistemas fibrinolíticos, generando un amplio escenario de presentaciones clínicas de trombosis, que a la postre origina un desbalance muy importante en la homeostasis de la coagulación con incrementos del inhibidor de la activación del plasminógeno tisular, de la alfa 2 antiplasmina y del *thrombin activatable fibrinolysis inhibitor* (TAFI).¹⁸ Es así como Norimura y colaboradores documentaron en un adulto mayor de sexo femenino la presencia de trombosis de la vena porta y de la mesentérica superior, relacionado con abscesos submucosos del colon ascendente y del hígado, donde aislaron cepas de *Enterococcus faecalis*, que bajo tratamiento con coumarínicos y antibióticos lograron resolución del cuadro.¹⁹ Existen otras variantes en la presentación clínica de la trombosis relacionada con *Enterococcus faecalis*, como la manifestación de la enfermedad séptica embólica a nivel pulmonar con presencia de infartos cutáneos, donde su patrón histológico evidencia dilatación de pequeños vasos con eritrocitos extravasculares a través de la dermis y presencia de trombos de fibrina, ocluyendo los vasos.²⁰ También se han descrito casos de microangiopatía trombótica con progresión desde el riesgo de injuria renal hasta la pérdida de la función glomerular en pacientes con aislamientos de *Enterococcus faecalis* en

Tabla 3: Estudios de coagulación con glicoproteínas, PAI 1 y dímero D.

Glicoproteína	Reporte	Valor de referencia
Proteína C (%)	79	70-140
Proteína S (%)	104	75-130
Antitrombina III	70	80-120
Inhibidor del plasminógeno tisular (ng/dL)	46.40	1-25
Dímero D (µg/dL)	3.74	< 0.5

PAI 1 = inhibidor del activador del plasminógeno.

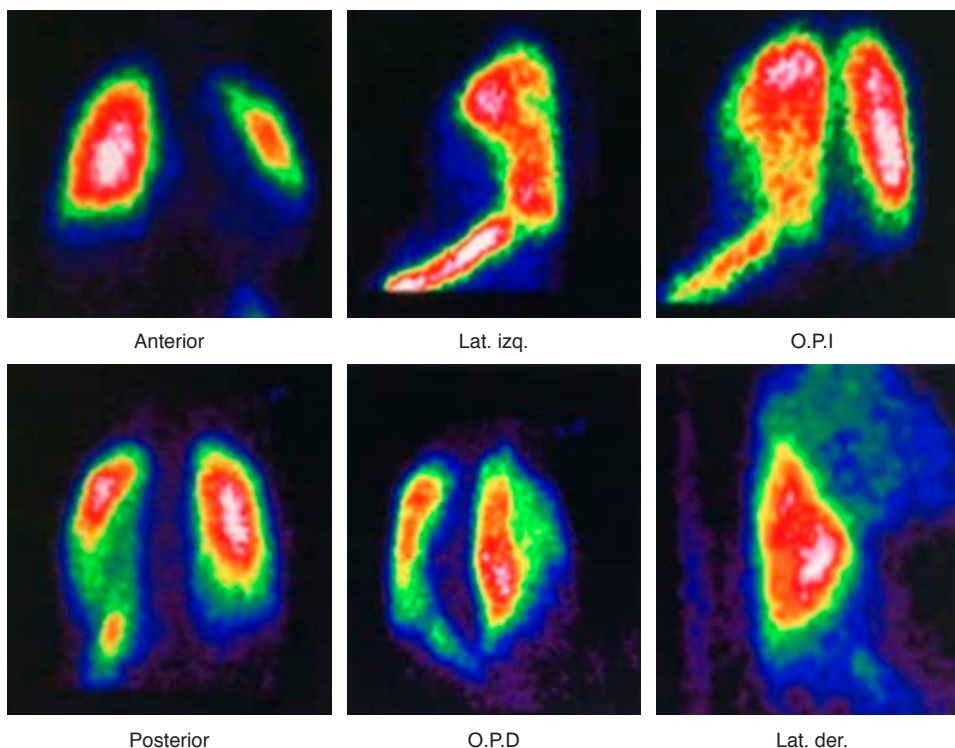


Figura 2:

Perfusión pulmonar. Gran defecto segmentario de distribución vascular en el pulmón izquierdo.

tracto genitourinario, cuya diferenciación de un síndrome hemolítico urémico resulta imposible.²¹ Al margen de los procesos inflamatorios a nivel endotelial y la pérdida de la homeostasis en la coagulación generada por infecciones bacterianas o micóticas relacionadas con disregulación en la plasminogénesis por fracaso fibrinolítico, también se han identificado causas traumáticas en piel y tejidos blandos como generadores de trombosis vascular.²²⁻²⁴ Además de las funciones procoagulantes del inhibidor de la actividad del plasminógeno tisular (PAI 1), de la alfa II antiplasmina y del *thrombin activatable fibrinolysis inhibitor* (TAFI), existen una serie de efectos relacionadas con la anticoagulación y efectos antiinflamatorios considerados como contrarreguladores de sus funciones innatas. Es así como Puy y colaboradores documentaron *in vitro* cómo el inhibidor de la activación del plasminógeno tisular en el endotelio generaba un bloqueo de la vía intrínseca de la coagulación mediante el aclaramiento y degradación que esta proteína generaba al formar un complejo con el factor XIa (factor XI activado). Por otro lado, se ha identificado que pacientes con neumonías bacterianas severas por enterobacterias con resistencias extendidas presentaban niveles séricos elevados de PAI 1 relacionados con disminución en el reclutamiento de polimorfonucleares frente a aquellos grupos de pacientes cuyas concentraciones eran normales, los cuales progresaban más rápido al distrés respiratorio agudo del adulto. Sin embargo, al TAFI sí se le reconocen propiedades netamente proinflamatorias y procoagulantes mediante la

inhibición directa en la opsonización y lisis bacteriana por medio del freno en las proteínas del complemento y de las anafilotoxinas, además de promover la fuga capilar e inflamación a partir de la esfingosina quinasa S1PR2, 3.^{25,26}

Realizando una revisión en la literatura, encontramos una amplia posibilidad etiológica para el desarrollo de trombosis intravascular postinfecciosa con gangrena como la evidenciada por nuestro paciente, siendo la *Neisseria meningitidis* la asociación más frecuente además de *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, estreptococo del grupo A, B, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*, no obstante, estas presentaciones son frecuentes en neonatos e infantes y la relación con *Enterococcus faecalis* no está referida en este grupo etario. Mas allá de la coexistencia de infartos cutáneos con enfermedad séptica embólica a nivel pulmonar por *Enterococcus faecalis* relacionada por Loewe y su grupo, no se encuentra la presencia de púrpura *fulminans* posthemorrágica con *Enterococcus faecalis*.

La relevancia de esta presentación radica en la articulación de los hallazgos clínicos con la sospecha diagnóstica alineando posibilidades terapéuticas en tiempo presente y real.

La sepsis y las disfunciones hematológicas son un gran reto para el clínico y dependen de conocimiento y experticia en estos escenarios aunado al soporte diagnóstico bioquímico requerido para entender qué tipo de

disfunción se enfrenta, con el objetivo de dar respuesta a las necesidades de nuestros pacientes.

CONCLUSIONES

La pérdida en la homeostasis de la coagulación demostrada durante el curso de bacteriemias por *Enterococcus faecalis* se ha encontrado en diversos escenarios clínicos y no debe ser considerada como algo aislado e incidental. No es infrecuente la aparición de esta serie de desbalances en pacientes críticamente enfermos con escalas de severidad pronóstica muy avanzada o escalas de disfunciones orgánicas individuales, generando aumento exponencial del riesgo, lo cual nos pone en una situación de alerta durante la atención médica en salud que podría determinar abordajes terapéuticos o profilácticos para prever dichas eventualidades. Si bien la púrpura fulminans trombótica gangrenosa postinfecciosa aguda se relaciona con deficiencia de glicoproteínas C o S estando estas proteínas inmersas en inmunomodulación y control del inóculo, la validación de deficiencia de antitrombina III en nuestro paciente pone en relevancia etiologías diferentes a las conocidas. Teniendo en cuenta lo antes mencionado y la experiencia que se tiene en patologías similares, como es el caso de pacientes con leucemia linfoblástica aguda, la administración de L-asparaginasa demostró la disminución de eventos trombóticos vasculares tras la inducción hepática de antitrombina III, pudiendo contemplarse posibilidades terapéuticas adicionales, como la administración de proteínas fijadoras de lecitina y de oligosacáridos (*mannan binding lectin*), o la administración de heparina no fraccionada durante la coagulopatía intravascular diseminada del paciente séptico, cuyos efectos antiinflamatorios resaltan la inhibición del factor tisular y la activación del complemento, que podrían tener injerencia en fenómenos de activación celular y coagulación.²⁷⁻³¹

REFERENCIAS

- Chiumello D, Marino A, Brioni M, Cigada I, Menga F, Colombo A, et al. Lung recruitment assessed by respiratory mechanics and computed tomography in patients with acute respiratory distress syndrome. What is the relationship? *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(11):1254-1263.
- Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016;315(8):788-800.
- Beitler JR, Sarge T, Banner-Goodspeed VM, Gong MN, Cook D, Novack V, et al. Effect of titrating positive end-expiratory pressure (PEEP) with an esophageal pressure-guided strategy vs an empirical high PEEP-Fio2 strategy on death and days free from mechanical ventilation among patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(9):846-857. doi: 10.1001/jama.2019.0555.
- Mentzelopoulos SD, Roussos C, Koutsoukou A, Sourlas S, Malachias S, Lachana A, et al. Acute effects of combined high-frequency oscillation and tracheal gas insufflation in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2007;35(6):1500-1508.
- Vrettou CS, Zakyntinos SG, Malachias S, Mentzelopoulos SD. High-frequency oscillation and tracheal gas insufflation in patients with severe acute respiratory distress syndrome and traumatic brain injury: an interventional physiological study. *Crit Care*. 2013;17(4):R136.
- Giraldo Sánchez JM, Badillo E, Pacheco J, Beltran E, Barranco E, Giraldo R, et al. Tracheal gas insufflation as a rescue strategy for refractory hypoxaemia due to multifactorial pulmonary oedema in a patient with subarachnoid haemorrhage. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2015;15(3):220-226.
- Giraldo JM, Vargas F, Cantillo GA. Ventilación mecánica protectora más insuflación de gas traqueal en paciente con tromboembolismo pulmonar masivo secundario a deficiencia de proteína C, S y de antitrombina III (AT III). *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2009;10(2):136-142.
- Tu ZZ, Dimopoulos G, Sun QH, Lobo SM, De Backer D, Xiao XZ, et al. Comparison of dobutamine under different fluids resuscitation for shock induced by ischemia/reperfusion. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2005;17(2):71-75.
- Mahajan RK, Peter JV, John G, Graham PL, Rao SV, Pinsky MR, et al. Patterns of central venous oxygen saturation, lactate and veno-arterial CO2 difference in patients with septic shock. *Indian J Crit Care Med*. 2015;19(10):580-586. doi: 10.4103/0972-5229.167035.
- de Winter MA, Vlachojannis GJ, Ruigrok D, Nijkeuter M, Kraaijeveld AO. Rationale for catheter-based therapies in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J Suppl*. 2019;21(Suppl 1):116-122. doi: 10.1093/eurheartj/suz223.
- Kose N, Yildirim T, Akin F, Yildirim SE, Altun I. Prognostic role of NLR, PLR, and LMR in patients with pulmonary embolism. *Bosn J Basic Med Sci*. 2020;20(2):248-253. doi: 10.17305/bjbm.2019.4445.
- Dake MD, Murphy TP, Krämer AH, Darcy MD, Sewall LE, Curi MA, et al. Final two-year outcomes for the sentry bioconvertible inferior vena cava filter in patients requiring temporary protection from pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol*. 2020;31(2):221-230.e3. doi: 10.1016/j.jvir.2019.08.036.
- Mentzelopoulos SD, Malachias S, Kokkoris S, Roussos C, Zakyntinos SG. Comparison of high-frequency oscillation and tracheal gas insufflation versus standard high-frequency oscillation at two levels of tracheal pressure. *Intensive Care Med*. 2010;36(5):810-816. doi: 10.1007/s00134-010-1822-8.
- Kataoka J, Kuriyama A, Norisue Y, Fujitani S. Proportional modes versus pressure support ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):123. doi: 10.1186/s13613-018-0470-y.
- Edlich RF, Cross CL, Dahlstrom JJ, Long WB 3rd. Modern concepts of the diagnosis and treatment of purpura fulminans. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2008;27(3):191-196.
- Urbaniak JR, O'Neil MT, Meyer LC. Purpura fulminans. *J Bone Joint Surg Am*. 1973;55:69-77.
- Fernández GA, Villanueva Lamas J, Cambra FJ, Toll MT, Palomeque Rico A. Púrpura fulminans postvaricela con déficit transitorio de proteína C y proteína S. *An Esp Pediatr*. 1998;49:412-414.
- Urano T, Suzuki Y, Iwaki T, Sano H, Honkura N, Castellino FJ. Recognition of plasminogen activator inhibitor type 1 as the primary regulator of fibrinolysis. *Curr Drug Targets*. 2019;20(16):1695-1701. doi: 10.2174/1389450120666190715102510.
- Norimura D, Takeshima F, Satou Y, Nakagoe T, Ohnita K, Isomoto H, et al. Submucosal bacterial abscesses of the ascending colon and liver associated with portal and superior mesenteric vein thrombosis due to *Enterococcus faecalis* infection: a case report. *Nihon Shoka kibyo Gakkai Zasshi*. 2014;111(6):1135-1140.
- Loewe R, Gattringer KB, Petzelbauer P. Janeway lesions with inconspicuous histological features. *J Cutan Pathol*. 2009;36(10):1095-1098. doi: 10.1111/j.1600-0560.2008.01231.x.
- Quattrocchio G, Rollino C, Beltrame G, Ferro M, Fornari G, Quarello F, et al. Thrombotic microangiopathy during urinary tract infection. *G Ital Nefrol*. 2006;23(3):366-369.

22. Vergara-Amador E, Ardila Buitrago K, Medina González F, Salavarría Varela J. Deep vein thrombosis associated with osteoarticular infection in two siblings with anti-thrombin III deficiency. *AnPediatr (Barc)*. 2008;68(1):45-48.
23. Zhou J, Wang SQ, Lin Y, Zheng DF. Early diagnosis of pulmonary embolism in patients with skin and soft tissue defects after trauma. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2019;35(5):351-355. doi: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.05.005.
24. Ravindranath TM, Goto M, Demir M, Tobu M, Kujawski MF, Hoppensteadt D, et al. Tissue factor pathway inhibitor and thrombin activatable fibrinolytic inhibitor plasma levels following burn and septic injuries in rats. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2004;10(4):379-85.
25. Puy C, Ngo ATP, Pang J, Keshari RS, Hagen MW, Hinds MT, et al. Endothelial PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) blocks the intrinsic pathway of coagulation, inducing the clearance and degradation of FXIa (activated factor XI). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(7):1390-1401. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312619.
26. Giraldo J, Rojas L. Incremento del inhibidor de la actividad del plasminógeno como biomarcador en la desregulación de la fibrinólisis en paciente críticamente enfermo con sepsis severa por enterobacterias con betalactamasas de espectro extendido. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2018;18(1):62-65.
27. Merlen C, Bonnefoy A, Wagner E, Dedeken L, Leclerc JM, Laverdiere C, et al. L-Asparaginase lowers plasma antithrombin and mannan-binding-lectin levels: impact on thrombotic and infectious events in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(8):1381-1387. doi: 10.1002/pbc.25515.
28. Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(1):89-95. doi: 10.1055/s-0039-1694995.
29. Murao S, Yamakawa K. A systematic summary of systematic reviews on anticoagulant therapy in sepsis. *J Clin Med*. 2019;8(11):1869. doi: 10.3390/jcm8111869.
30. Foad A, Mathialagan A, Varadarajan R, Larvin M. Management of symmetrical peripheral gangrene. *Indian J Crit Care Med*. 2018;22(12):870-874. doi: 10.4103/ijccm.IJCCM_379_18.
31. Yatabe T, Inoue S, Sakamoto S, Sumi Y, Nishida O, Hayashida K, et al. The anticoagulant treatment for sepsis induced disseminated intravascular coagulation; network meta-analysis. *Thromb Res*. 2018;171:136-142. doi: 10.1016/j.thromres.2018.10.007.

Correspondencia:

Javier Mauricio Giraldo Sánchez

E-mail: dircientifico@ucihonda.com.co