Trabajos Originales

CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA COAGULACION SANGUINEA EN EL RECIEN NACIDO

Por el Dr. HERNAN GARCES S.

Hospital L. Calvo Mackenna, Cátedra de Pediatría del Prof. A. Ariztía.

Como un aporte al análisis de los defectos de coagulación sanguínea en recién nacidos y los cuadros hemorrágicos concomitantes, hemos realizado una revisión al respecto, que comprende niños de 24 a 48 horas de vida. En este período ya muchos autores^{1 2 18 19 21 32 35 36 37 39 47 50} señalan un descenso en su capacidad de coagulación, que coincide con una tendencia manifiesta a los sangramientos. El fenómeno ha sido extensamente estudiado, especialmente desde que se ha dispuesto de técnicas que permiten avaluar los defectos de coagulación. Sería largo, sin duda, analizar las numerosas técnicas de medición que han sido empleadas, pero bástenos de un modo general indicar que todos ellos se basan en el dosaje de la protrombina, o mejor dicho, en la capacidad de ésta para formar la trombina que viene a ser la parte activa de la coagulación. Podemos señalar, a modo general, 3 tipos principales de métodos: 1º Los que se basan en la adición de tromboplastina al plasma en estudio, de los cuales el fundamental es el test de Quick³¹, del que se han derivado numerosas variantes, como el de Smith⁴⁰, micrométodos de Kato¹⁵, de Fiechter⁹, de Soulier⁴³, etc. También incluimos aquí métodos más complejos, como el test en 2 tiempos de Warner, Brinkhous y Smith^{47 48} y sus derivados como el de Lavergne¹⁷, de Klark y Lozner, de Salomonsen³⁴, de Thodarson⁴⁴.

2º Métodos que utilizan, además de la tromboplastina, la heparina, de los cuales el más conocido es el de Dam

y Glavind⁵. Menos utilizados, el de Schonheyder³⁸ y el micrométodo de Plum²⁵.

3º Medición electrofotométrica de la coagulación plasmática, como lo hace el método de Meunier²².

Casi la totalidad de los autores que se han preocupado del problema de la coagulación sanguínea en recién nacidos han utilizado métodos que se basan en la técnica de Quick y la de Warner, concordando unos y otros en señalar que existe en esta edad de la vida un defecto, o más propiamente, una hipoprotrombinemia en comparación con los valores normales del adulto. La intensidad de este fenómeno es señalado diferentemente en los distintos estudios y según la técnica que se ha empleado en ellos. Así, por ejemplo, con la técnica de Warner² se establecen valores en general más bajos (19 a 39 % del valor normal en adultos) y la recuperación se haría lentamente, hasta alcanzar las cifras normales aproximadamente al año de edad^{24 47 48}.

Según la técnica de Quick, los tiempos de protrombina alcanzarían la normalización alrededor del 7º al 10º día, y el descenso más pronunciado de los valores está entre el 2º y 3er. día de la vida 30 a 50 % del valor normal del adulto^{15 23 24 28 29 30 46}.

En nuestro país, García Huidobro y Canessa¹³, empleando el test de Quick, encuentran en los recién nacidos un valor promedio de 30 %, comparativamente con las cifras encontradas en adultos normales. Por otra parte, Canessa⁴, en

una corta estadística efectuada en recién nacidos con cuadros hemorrágicos diversos, encuentra en ellos una acentuación de la llamada "hipoprotrombinemia habitual". Sin embargo, piensa que esta condición anormal no es suficientemente significativa para darle un valor decisivo en la producción del cuadro clínico, en el que deben concurrir, además, otras causas, como ser, traumatismos obstétricos o de otro orden.

Material de estudio. — Hemos recopilado para nuestro trabajo 2 grupos de recién nacidos, encontrándose todos ellos dentro del plazo de 24 a 48 horas del nacimiento, condición que permite hacer un análisis comparativo del fenómeno de la coagulación (*).

Un primer grupo comprende 20 niños normales, en el sentido de no presentar clínicamente síntomas de hemorragias. Aquí hemos incluido también 5 casos de niños prematuros sanos, siendo su característica el peso de nacimiento inferior a 2,500 g.

El segundo grupo está formado por 29 niños que presentaron hemorragias diagnosticada inmediatamente después del nacimiento, o sea, en el curso de las primeras horas de la vida. En este grupo dimos especial importancia a los casos de hemorragia intracraneana, a ellos se agregan algunos con hemorragia digestiva (melena).

Queremos hacer notar, desde luego, que sólo en pocos casos, nacidos de parto distócico y laborioso, se podría atribuir la hemorragia a las violencias externas, como lo dejamos señalado en el resumen de nuestra encuesta.

Técnica. — Para la realización de nuestro estudio hemos empleado un nuevo método de medición de la cinética de la coagulación¹¹, que nos permite un examen más amplio y completo del proceso de la coagulación en sus diferentes etapas. A diferencia de los métodos común-

mente en uso, que introducen agentes de la coagulación: tromboplastina y activadores, la técnica que usamos mide en la segunda fase del proceso de coagulación, la actividad alcanzada por el suero espontáneamente, sin agregación de factores extraños al plasma en estudio.

En resumen, la técnica consiste en practicar 2 tiempos, de los cuales en el primero se desencadena el proceso al devolver al plasma el óptimum de calcio, que había perdido o inactivado por la acción del citrato, en el seno de una solución salina a temperatura y pH adecuado. El segundo está basado en el principio de la "auto-activación" del plasma¹⁰, en virtud del cual se procede, después de un lapso fijo de realizado el primer tiempo, a la activación del plasma en un nuevo sistema por los factores de coagulación que han modificado sus grados de libertad en el sistema anterior. Este segundo tiempo de la prueba se realiza sobre 2 muestras iguales del plasma y la dilución del suero del primer sistema, que se agrega al nuevo sistema, va en proporción de 1 y 4. Los resultados nos dan 2 valores correspondientes a la proporción 1 y 4, que por encontrarse en una función exponencial, los logaritmos de los tiempos y concentración se encuentran en una recta. La inclinación de esta recta expresa la constante característica del plasma en estudio y el resultado se obtiene de su comparación con un plasma normal tipo que a la concentración mayor 4, da un tiempo de coagulación fijo.

Los resultados se expresan en valores U. T.: unidades trómbicas.

En las pruebas hemos usado como medio salino, la solución de Buffer borato, propuesta por Burdon, modificación de Fergusson, Travis⁸.

La obtención del plasma se hizo por veno-punción, siguiendo las instrucciones de la técnica, usando como anticoagulante el citrato de sodio a concentración 3.8 %: $\frac{1}{2}$ cc para 3 cc de sangre. Para uniformar las condiciones de examen, la ejecución de las pruebas, desde la obtención de las muestras, la efectuamos antes de $1\frac{1}{2}$ hora.

(*) Los recién nacidos que se estudiaron en el presente trabajo, fueron seleccionados del Servicio Pediátrico de la Maternidad Nacional, bajo la dirección del Dr. J. Cousiño, a quien debemos los agradecimientos por las facilidades otorgadas.

Completamos el análisis de los casos que se manifestaron con deficiente actividad trómbica, procediendo a individualizar el probable factor en defecto y para cuyo objeto empleamos el complejo tromboplástico obtenido de placenta (gama globulina) y también la lipo-proteína termoestable purificada extraída de cerebro, ya descrita como factor antihe-mofílico¹².

En algunas muestras procedimos simplemente a concentrar las globulinas del propio plasma por precipitación previa en su punto isoelectrico.

ción de comprobar previamente su actividad.

En todos los casos de plasmas francamente defectuosos con valores inferiores a la unidad (1 U. T.), usamos los factores de carácter tromboplástico, adicionándolo al primer tiempo en igual proporción a la muestra del plasma (0,1 cc). Procedíamos primeramente a probar el efecto obtenido con sustancia trombo-plástica de cerebro y en los casos en que no se conseguía una mejoría de la coagulación, hacíamos actuar la gama globulina extraída de placenta, que contiene

Medición de la coagulación sanguínea en recién nacidos normales.

Nombre y ficha	Activ. coag. U. T.	Princ. trombo-pl. cerebro	Compl. trombo-pl. placenta	Trombina normal	Fibrinógeno plasma norm.
R. C.—4879	0.56	0.82	1.10		
E. O.—5024	0.60	0.68	4.00		
E. S.—5034	0	0	0	0	0.90
L. A.—5695	0.36	0.40	2.50		
F. S.—5795	0	0	0	0	0.24
A. S.—6141	1.60				
M. F.—6327	0.56	3.40			
Y. D.—6675	0	0	0	0	0.82
F. S.—6947	0.04	0.10	1.10		
C. F.—7789	1.10				
I. B.—7152	0.08	0.08	0.50		
M. M.—7150	1.00				
B. Ch.—8061	0.36	0.42	2.60		
C. C.—8474	0.03	0.52	1.90		
G. V.—8315	0.60	0.64	1.80		
Prematuros:					
A. L. 4788	0.44	0.80	3.40		
L. A.—5694	0.36	0.65	3.00		
A. S.—6807	0.70	3.20			
C. G.—8653	2.50				
B. L.—7682	0.32	0.38	1.80		

Para la obtención del complejo tromboplástico de placenta, se procedió, después de aislar las globulinas por precipitación, a la purificación de la gama globulina según la técnica de Keckwick¹⁶.

Estos principios activadores de función tromboplástica pierden, con el tiempo, progresivamente su potencia a la temperatura ambiente, por lo cual si no se usan frescos es necesario tener la precau-

los demás activadores. La ausencia de coagulación, no obstante la agregación de los activadores mencionados, o también en los casos de coagulación incompleta (coágulo pequeño y frágil), nos hacía sospechar una falta de fibrinógeno. La verificación de este último defecto la dedujimos haciendo actuar sobre la muestra de plasma recalcificado, trombina obtenida previamente de un plasma nor-

mal en cantidad suficiente, que nos asegurara un exceso. En un análisis más detallado nos proponíamos averiguar, en los casos de falla de fibrinógeno, si el defecto era predominantemente de este último o si existía conjuntamente una deficiencia en la formación de la propia trombina. Para este objeto, practicamos la operación inversa, es decir, la trombina que debería formarse en el primer tiempo del plasma en estudio la hacíamos actuar, debidamente diluida, sobre un plasma normal citratado. La trombina en estudio se manifestaría, en este caso, por la coagulación del fibrinógeno del plasma normal, y la actividad de aquella estaría en relación inversa al tiempo de coagulación (consideramos que una trombina normal en iguales condiciones de dilución debe producir la coagulación en un tiempo máximo determinado). En todo caso, en esta última prueba, no tomamos en cuenta coagulaciones producidas pasado 2 minutos, puesto que entonces existiría la posibilidad de una activación de la protrombina propia del plasma normal.

Los resultados se detallan en 2 cuadros que se incluyen separadamente.

Interpretación de los resultados. — La actividad trómbica en recién nacidos presenta gran diferencia de valores, pero existe en la casi totalidad de ellos un déficit considerable. En efecto, los resultados que hemos obtenido en recién nacidos normales, incluyendo prematuros, rara vez alcanzan la cifra mínima del adulto normal (1 U. T.). No apreciamos diferencias notables en los resultados de estas 2 categorías de recién nacidos. Tal vez podríamos mencionar que en los pocos casos de prematuros analizados no advertimos defectos tan considerables como en los demás niños normales de término. Esto podríamos considerarlo como una afirmación a lo expresado por Mac Pherson y col.²⁰ y Rohunkoski³³.

Si efectuamos un examen de conjunto de los resultados en niños normales, nos encontramos que sólo 4 niños alcanzaron los valores correspondientes al adulto normal, en el resto sus valores

fueron bajos o no evidenciaron actividad de coagulación.

En el estudio de recién nacidos con manifestaciones clínicas de hemorragias, obtuvimos, en general, a excepción de un caso, valores inferiores al 50 % del término medio del adulto normal. Entre estos niños no es raro encontrar cifras extremadamente bajas. Conviene llamar aquí la atención en lo que se refiere a la interpretación clínica de la hemorragia, que los niños que sufrieron en el parto un mayor traumatismo, en especial por efectos del forceps, la hemorragia se había producido sin necesidad de un trastorno sanguíneo muy pronunciado, e inversamente, en los niños nacidos de parto espontáneo o cesárico, la presencia de sangramientos parece coincidir con los defectos sanguíneos más intensos o totales.

Nuestro ensayo, con el propósito de un análisis cualitativo de los factores de la coagulación en probable defecto, valiéndonos de principios activadores de la protrombina, nos ha indicado que en un alto porcentaje, tanto en el grupo de niños normales como en los que tenían hemorragias, se obtiene una corrección apreciable del trastorno sanguíneo mediante la agregación de factores tromboplásticos en el proceso de la coagulación. Esto es más evidenciable en el primer grupo de niños.

En los casos de ausencia de coagulación no influidos por la adición de los principios activadores mencionados, se encontró que se debía a una carencia del fibrinógeno en forma predominante o concomitantemente con una falta de trombina. Precizando más, en 5 casos la coagulación no se produjo, no obstante haberse comprobado trombina más o menos activa en el sistema (falla primordial del fibrinógeno) y en 3 de nuestros casos pudimos comprobar que el defecto era más intenso, correspondiendo a la vez al fibrinógeno y a la trombina. Esta última condición es la expresión más intensa del defecto de coagulación, y por ende, más grave, puesto que el déficit compromete al complejo globulínico de la coagulación en forma integral.

En algunas de las muestras analizadas, practicamos la simple concentración de las propias globulinas plasmáticas, con lo que se consiguió una evidente mejoría de la actividad trómbica.

En cuanto al problema del tiempo que tarda la recuperación de este trastorno hemático en estos niños, tuvimos oportunidad de controlar algunos, comprobando que la mejoría sigue un curso gradual y es variable para unos y otros casos; así algunos alcanzaban la condición de normalidad alrededor del 8º día, pero en otro sólo comprobamos mejoría parcial al 13º día.

Discusión. — El estudio que hemos realizado, empleando un nuevo método

para la medición cinética de la coagulación, nos ha permitido comprobar que los recién nacidos en general, con y sin hemorragias, presentan corrientemente un defecto de la coagulación sanguínea propia de esta primera etapa de la vida. Sin embargo, no es ésta una condición absoluta, puesto que existirán excepciones como las observadas en nuestra revisión, 3 en 48 casos, que alcanzan o sobrepasan los valores correspondientes al término medio del adulto normal (1,5 U. T.). Deducimos de aquí que esta alteración sanguínea no sería una condición obligada del recién nacido, no siéndonos posible tampoco eliminar la posibilidad de que aquél se produjera un poco más tarde en algunos niños.

Medición de la coagulación sanguínea en recién nacidos con hemorragias.

Nombre y ficha	Parto	Activ. coag. U. T.	Princ. trombopl. cerebro	Compl. trombopl. placenta	Trombina normal	Fibrinógeno plasma norm.
A. L.—3634	F	0	0	0.36		
D. B.—4420	N	0	0	0.60	1.10	
M. P.—4595	N	0	0	0.10	0.90	
R. E.—4981	C	0	0	0	0	0.15
Y. I.—5152	F	3.00				
T. A.—3851	N	0	0	0	0	0.04
V. M.—5463	F	0.40	3.80	1.00		
A. E.—5944	N	0.25	2.80			
B. V.—6196	F	0.40	3.00			
C. O.—7557	F	0.56	1.10			
T. M.—8292	N	0.16	0.38	3.20		
E. G.—8334	F	0.25	0.30	1.80		
G. P.—6719	F	0.04	2.80			
R. C.—8202	F	0.10	2.48			
S. R.—7775	N	0	0	0	0	0.20
E. M.—3635	N	0.16	0.60	3.00		
A. B.—8852	N	0.01	1.60			
O. G.—8071	C	0.005	0.70	0.85		
G. H.—3593	C	0	0	0.64		
C. M.—9032	F	0.03	0.80	1.25		
A. A.—8377	N	0.02	0.40	0.70		
C. R.—9087	N	0	0	0	0	0
L. C.—9163	F	0.40	1.40			
R. G.—10112	C	0.004	0.004	0.10		
A. M.—10188	N	0	0	0	0	0
T. C.—10108	N	0.10	0.40	0.62		
S. V.—10041	F	0.36	0.54	1.20		
L. P.—10237	N	0	0.80	1.00		
R. V.—10594	N	0.10	0.90	0.94		

En líneas generales, este estudio permite decir que en la etapa del recién nacido que media entre las 24 y 48 horas, se presenta, en la gran mayoría de los casos, un trastorno de la coagulación con valores situados por debajo del 50 % de término medio del adulto. Este déficit funcional, que lo comprobamos tan precozmente, vendría a explicar las hemorragias a veces poco perceptibles que se han descrito desde el momento mismo del parto, cuando aun las mediciones del "tiempo de protrombina" dan tiempos normales o ligeramente alterados (7 y 37).

No podemos deducir una relación estricta entre la hemorragia y la intensidad del trastorno sanguíneo, que podría explicarse por la interferencia de otros factores (fragilidad vascular, traumatismos) en el desencadenamiento del cuadro clínico. A este respecto ya hicimos notar que las maniobras obstétricas parecían tener especial importancia en las hemorragias inmediatas al nacimiento, aun cuando el defecto de coagulación mismo no fuera relativamente muy grave. Por otra parte, se pudo observar que las hemorragias estrictamente espontáneas (parto normal o cesárico) coincidían con valores de actividad trombica muy bajos. Basados en esto podemos decir que estando reducida la capacidad de coagulación en mayor o menor grado en estos niños, subsistirá siempre un peligro latente de sangramiento, que puede manifestarse con mayor frecuencia si intervienen en factores traumáticos. La hemorragia se produce espontáneamente sólo cuando el defecto sanguíneo es muy intenso.

Reviste especial interés en nuestro estudio la posibilidad de analizar en el complicado proceso de la coagulación, los diferentes factores que toman parte activa en ella. De este modo podremos disgregar el concepto tan difundido de "hipoprotrombinemia", con que se designa genéricamente a estos cuadros de coagulación defectuosa. En realidad, lo que se mide comúnmente es la velocidad de transformación de la protrombina en

trombina, lo que no depende esencialmente de la cantidad absoluta de aquella, sino también y en manera preponderante de otros factores concomitantes llamados activadores y complejo tromboplástico del plasma: todos ellos concurren a desencadenar el proceso, determinando una mayor o menor velocidad de él. Los llamados tiempos de protrombina están determinados precisamente por esta velocidad expresada en el tiempo necesario para activar cierta cantidad de protrombina, capaz de coagular el fibrinógeno. La activación de la protrombina necesaria provoca en la práctica la coagulación antes que la protrombina existente en el sistema se haya agotado. El estudio de la cinética de la coagulación nos ha permitido deslindar la actuación de los principios activadores de la protrombina, ya que realmente las velocidades o tiempos de coagulación están en función de ellos, más bien que de la presencia mayor o menor de protrombina.

Esto está de acuerdo con lo observado por Canessa⁴, al analizar los efectos de la vitamina K sobre la coagulación: "el acortamiento del tiempo de Quick no significa obligadamente un aumento de protrombina".

Se ha descrito¹⁴ el concepto de "protrombinemia útil" al referirse a aquella que ha sido capaz de convertirse en trombina. Ahora bien, la cantidad de protrombina que se activa en un determinado momento, estará condicionada por los factores de carácter tromboplástico que inducen tal transformación.

Mediante la adición in vitro de cantidades determinadas de principios activos de la tromboplastina: lipo-proteína termoestable purificada o asociada con otros activadores contenidos en la gama globulina de placenta, hemos logrado mejorar y hasta normalizar la actividad trombica en muchos de los plasmas de recién nacidos, tanto normales como afectados de hemorragias. En algunos de los casos solamente, en especial aquéllos en que su defecto sanguíneo presentaba la máxima intensidad, se influyeron débil-

mente, o no se influyeron el suplemento de tromboplastina.

Como puede observarse en el resumen de los resultados, en varios casos que no fué posible alcanzar a normalizar la actividad trómbica por el procedimiento señalado, se pudo obtener al menos una mejoría de la velocidad de coagulación, lo que estaría indicando que existe siempre un excedente de protrombina activable, que no se manifiesta en la coagulación espontánea, en cambio sí al formar los activadores. Estaría justificado hablar de hipoprotrombinemia en los casos en que no se logra normalizar la coagulación, a pesar de agregarse los diferentes principios activadores tromboplásticos.

Hemos señalado que en un cierto número de plasmas se demostró deficiencias de fibrinógeno, debido a lo cual no se produjo la coagulación, no obstante formarse la trombina en el sistema. De aquí hemos indicado la posibilidad de fallas predominantes del fibrinógeno. En el extremo señalamos cuadros con defectos totales, es decir, aquéllos en que el trastorno reside tanto en la deficiencia de fibrinógeno como de trombina: hay entonces compromiso global del sistema de la coagulación.

Si reparamos en esta última eventualidad nos parece más justificada la afirmación de que el problema de la coagulación en el recién nacido radica en un déficit ya de los principios activadores o del sustratum mismo de la coagulación, o sea, protrombina y fibrinógeno. Este concepto se opondría a lo expresado por algunos autores⁴¹, que atribuyen tales retardos de la coagulación a un fenómeno de inactivación exagerado a cargo de inhibidores o antifermentos de la trombina ubicados en la sero-albúmina.

Tampoco podríamos aceptar la explicación de que estos defectos sean consecuencia de hipovitaminosis del recién nacido^{4 30 49}: desde luego nos parece difícil hablar de carencias vitamínicas tan precozmente, ni como expresión de una hipoalimentación materna ni por la existencia de una hipotética barrera placentaria.

La riqueza de la placenta en los diferentes factores de la coagulación aseguraría más bien un suministro adecuado de estos principios a la sangre del nuevo organismo⁶.

Sanford y otros³⁷ han establecido que en el momento del parto existen valores de protrombinemia en el cordón tan altos como en la sangre materna. Por otra parte, la hipovitaminosis no sería argumento suficiente para explicar el déficit de los factores asociados a la protrombina y menos aún los defectos totales que implican al fibrinógeno. Esta argumentación está de acuerdo, por otra parte, con lo observado por numerosos autores^{7 20 21 45 46} en cuanto a que la administración de vitamina K a la madre antes del parto, si bien favorece la tasa de protrombinemia del niño, no disminuye, en cambio, las contingencias de hemorragias.

Por lo expuesto podemos aceptar que el trastorno de la coagulación es más extenso e incumbe a las características biológicas propias del recién nacido. Se trata, en estos casos, evidentemente de una falla de la parte activa del complejo globulínico (beta y gama-globulina), en un mayor o menor grado que afecta a los factores de la coagulación aisladamente o en su totalidad. Podría ser la expresión de una insuficiencia relativa del hígado del recién nacido, o como más propiamente la denomina Fanconi⁸: "trastornos de la acomodación" de la función hepática que resulta del cambio de vida intra a extrauterina, funciones que llegan a regularizarse sólo pasada la primera semana.

Quick²⁷ estableció ya la relación que se observa entre la hipoprotrombinemia e ictericia. Posteriormente otros autores llaman la atención respecto a la asociación de ictericias y hemorragias, en que estas últimas se manifiestan con especial intensidad, mostrando la gravedad del fenómeno un estricto paralelismo con las curvas de hiperbilirrubinemia, tanto en adultos como en niños^{4 14 42}. La ictericia fisiológica del recién nacido podría considerarse de acuerdo con Tocan-

tine, Snelling⁴⁵, como la expresión de una insuficiencia hepática característica de este período (incapacidad de excreción de la bilirrubina derivada de la hemólisis fisiológica) y el trastorno de la coagulación no sería sino otro aspecto de este mismo déficit funcional. El período y la duración de las alteraciones hematológicas coincide, en cierto modo, con el de la curva de hiperbilirrubinemia propia de estos primeros días de la vida.

Resumen.

Al estudiar la cinética de la coagulación en recién nacidos entre 24 y 48 horas de vida, se encuentra en la mayoría defectos de ella, cuyos valores tienden a situarse por debajo del 50 % de los normales en adultos.

Estos trastornos se encuentran tanto en niños clínicamente normales como en afectos de hemorragias.

La intensidad del citado defecto sanguíneo no guarda relación directa con la producción de hemorragias en general, siendo posible sólo constatar que las hemorragias estrictamente espontáneas coinciden con defectos sanguíneos graves.

Es posible mejorar y hasta normalizar "in vitro" gran parte de los plasmas defectuosos, mediante la acción de activadores tromboplásticos.

En algunos casos el defecto se refiere en particular al fibrinógeno, existiendo más o menos activos los demás factores de la coagulación.

En un grado más avanzado de este mismo fenómeno, la ausencia de fibrinógeno es concomitante a una falta de formación de trombina.

En los recién nacidos existiría una insuficiencia de mayor o menor grado en los complejos globulínicos (beta y gama globulina), que afecta a los factores de la coagulación aisladamente o en su totalidad, trastorno que podría atribuirse a una insuficiencia relativa del hígado propia de este período de la vida.

Summary.

On studying the blood clotting mechanism in 24 to 48 hour old newborns, the author finds, in the great majority of his cases, abnormalities with values that are 50 % lower than those found in normal adults. These derangements are found in children who are clinically normal, as well as in those with hemorrhages.

The intensity of this blood defect is not in direct relationship with the production of hemorrhages, although it is possible to ascertain that the strictly spontaneous hemorrhages coincide with severe blood defects.

It is possible to improve and even "in vitro" to obtain normal values in a great number of these defectives plasmas, by the use of thromboplastic activators. In some cases there is particularly a fibrinogen defect, the other clotting factors remaining more or less active. In a more severe case the absence of fibrinogen is concomitant to an absence of thrombin formation.

In the newborn there apparently exists in greater or lesser degree, a failure of the globulinic complexes (beta and gamma globulin), that affects the clotting factors individually or "in toto", derangement that could be attributed to a relative liver insufficiency proper to this age period.

Bibliografía.

- 1) BEVERIDGE, N. S. — Arch. Dis. Child, 3: 39, 1928.
- 2) BRINKHOUS, K. M.; SMITH, H. P. y WARNER, E. D. — Am. J. M. Sci. 193: 475, 1937.
- 3) BURDON, A. L. — Blood 3: 1130, 1948.
- 4) CANESSA, I. — Vitamina K. Publ. Med. Exp. U. de Ch. II, 1947.
- 5) DAM, H. y GLAVIND, J. — Acta Med. Scand. 96: 108, 1938.
- 6) ELEY y col. — J. Pediat. 8: 135, 1936.
- 7) FALLS, H. F. y JUROW, H. N. — J. A. M. A. 131: 203, 1946.

- 8) FANCONI, G. — *Med. Klinik*, 36: 991, 1940.
- 9) FIECHTER, N. — *Schweiz. Med. Wchnschr.*, 70: 259, 1940.
- 10) GARCÉS, C. — *R. Ch. de Pediat.*, 9: 661, 1943.
- 11) GARCÉS, C. y GARCÉS, H. — *R. Med. de Ch.* (en prensa).
- 12) GARCÉS, C.; LEYTON, G. y GARCÉS, M. — *R. d'Hemat.*, 3: 347, 1948.
- 13) GARCIA HUIDOBRO, M. y CANESSA, I. — *Bol. Soc. Chil. de Obst. y Gin.*, 6: 351, 1941.
- 14) GROSSMAN, A. M. — *J. Pediat.*, 19: 205, 1941.
- 15) KATO, K. y POUCHER, H. G. — *J. A. M. A.*, 114: 749, 1940.
- 16) KECKWICK, R. A. — *J. Biochem.*, 34: 1248, 1940.
- 17) LAVERGNE, G. H. y LAVERGNE, POINDESSAULT. — *Paris-Médical*, 1945.
- 18) LOVEGREN, E. — *Jb. Kniderhk.*, 78: 249, 1913.
- 19) LUCAS, W. P.; DEARING, B. F.; HOOBLER, H. R. y otros. — *Am. J. Dis. Child.*, 22: 525, 1921.
- 20) MAC. PHERSON, A. I. S.; MC. CALLUM, E. y HAULTAIN, W. F. T. — *Brit. M. J. I.*, 839, 1940.
- 21) MAURICIO, E. — *Zbl. Gynak.*, 54: 479, 1930.
- 22) MEUNIER, P.; MENTZER, C. y BUN HOOL. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 27: 191, 1945.
- 23) NYGAARD, K. K. — *Acta Obst. & Gynec. Scand.*, 19: 361, 1939.
- 24) OWEN, C. A.; HOFFMANN, G. R. y otros. — *Proc. Soc. E. B. M.*, 41: 181, 1939.
- 25) PLUM, P. y DAM, H. — *Klin. Wchnschr.*, 19: 815, 1940.
- 26) POTTER, E. L. — *Am. J. Obst. & Gynec.*, 50: 235, 1945.
- 27) QUICK, A. J. — *J. A. M. A.*, 112: 2552, 1939.
- 28) QUICK, A. J. y GROSSMAN, A. M. — *Proc. Soc. E. B. M.*, 40: 647, 1939.
- 29) QUICK, A. J. y GROSSMAN, A. M. — *Proc. Soc. E. B. M.*, 41: 227, 1939.
- 30) QUICK, A. J. y GROSSMAN, A. M. — *Am. J. Med. Sci.*, 199: 1, 1940.
- 31) QUICK, A. J.; STANLEY-BROWN, M. y BANCROFT, F. W. — *Am. J. Med. Sci.*, 190: 501, 1935.
- 32) RODDA, F. C. — *Am. J. Dis. Child.*, 19: 269, 1920.
- 33) ROUHUNKOSKI, M. y SAKSELA, N. — *Acta Obst. Gynec. Scand.*, 21: 203, 1941.
- 34) SALOMONSEN, L. — *Acta Pediat.*, 27: Supl. I, 1939.
- 35) SANFORD, H. N.; GASTEYER, T. H. y WYATT, L. — *Am. J. Dis. Child.*, 43: 58, 1932.
- 36) SANFORD, H. N. y LESLIE, E. J. — *J. Pediat.*, 12: 16, 1938.
- 37) SANFORD, H. N.; SCHMIGELSKY, I. y CHAPIN, J. M. — *J. A. M. A.*, 118: 697, 1942.
- 38) SCHONHEYDER, F. — *Biochem.*, 30: 890, 1936.
- 39) SHETTLES, L. B.; DELFS, E. y HELLMAN, L. M. — *Bull. John Hopkins Hosp.*, 65: 419, 1939.
- 40) SMITH, H. P. y OWEN, C. A. — *J. Biol. Chem.*, 134: 783, 1940.
- 41) SMITH, H. P.; WARNER, E. D. y otros. — *J. Exp. Med.*, 67: 911, 1938.
- 42) SNELLING, C. E. — *J. Pediat.*, 2: 329, 1933.
- 43) SOULIER, J. P. — *Le Sang*, 17: 448, 1946.
- 44) THORDARSON, O. — *Klin. Wchnschr.*, 20: 572, 1941.
- 45) TOCANTINS, L. M. — *Am. J. Dis. Child.*, 59: 1054, 1940.
- 46) WADDELL, W. W. y GUERRY, D. — *J. A. M. A.*, 112: 2259, 1939.
- 47) WARNER, E. D.; BRINKHOUS, K. M. y SMITH, H. P. — *Am. J. Physiol.*, 114: 667, 1936.
- 48) WARNER, E. D.; BRINKHOUS, K. M. y SMITH, H. P. — *J. Exp. Med.*, 66: 801, 1937.
- 49) WEBSTER, A. y FITZGERALD, J. E. — *Surg. Clin. North America*, 23: 85, 1943.
- 50) WHIPPLE, G. H. — *Arch. Int. Med.*, 12: 637, 1913.