

CASO CLÍNICO

USO DE PROTEÍNA C RECOMBINANTE HUMANA EN UN PACIENTE PEDIÁTRICO CON SEPSIS SEVERA Y PÚRPURA FULMINANTE POR *Mycoplasma pneumoniae*

Hernández, M. (*), Luque, L. (*), Guignán, G. (**), Maldonado, L. (***)

RESUMEN: En la sepsis severa, la interacción normal entre el endotelio y las células sanguíneas se encuentra dramáticamente afectada y puede resultar en un estado procoagulante. La púrpura fulminante se caracteriza por la presentación aguda de hemorragia cutánea progresiva con necrosis y CID. Se ilustra el caso de un lactante mayor masculino, quien ingresa con lesiones purpúricas que se extendieron con rapidez, acompañadas de irritabilidad y signos de hipoperfusión tisular. Dada la presencia de sepsis severa, y síndrome de disfunción de órganos, con serología positiva para *Mycoplasma pneumoniae*, se plantea el diagnóstico de púrpura fulminante, iniciándose las siguientes medidas farmacológicas: antibioticoterapia de amplio espectro, inmunoglobulina, glutamina, pentoxifilina, hemoderivados, nutrición enteral precoz y proteína C activada recombinante humana, apreciándose mejoría de signos clínicos y paraclínicos. La detección temprana de los signos de alarma por el pediatra, garantizó el inicio precoz del tratamiento, mejorando el pronóstico de este paciente.

PALABRAS CLAVE: sepsis severa, púrpura fulminante, coagulación intravascular diseminada, proteína C activada recombinante humana.

SUMMARY: In severe sepsis, normal interaction between endothelium and blood cells is dramatically affected and may result in a procoagulant state. Purpura fulminans is characterized by the acute presentation of progressive cutaneous hemorrhage with necrosis and disseminated intravascular coagulation. The present case is that of an infant boy who presents with purpuric lesions that extended rapidly, accompanied by irritability and signs of tissular hipoperfusion. Given the presence of severe sepsis, and organ dysfunction syndrome with positive serology for *Mycoplasma pneumoniae*, purpura fulminans was diagnosed. Treatment was begun with wide spectrum antimicrobial therapy, intravenous immunoglobulin, glutamine, pentoxiphyline, blood cell derivates, early enteral nutrition, and recombinant human activated protein C, with improvement of clinical signs. The early detection of signs of alarm by the pediatrician, guaranteed early treatment, improving this patient's prognosis.

KEYWORDS: severe sepsis, Purpura fulminans, disseminated intravascular coagulation, recombinant human activated protein C.

INTRODUCCIÓN

La coagulopatía y la inflamación son parte de la respuesta innata del huésped a la infección (1).

Existe un componente genético del huésped, que marca la respuesta a la infección, lo cual explica el espectro de disfunciones en la coagulación observadas en la sepsis.

El polimorfismo genético que controla la vía de la

coagulación ha sido estudiado, observando que algunos pacientes pueden tener mayor riesgo de complicaciones tromboticas asociadas con alta mortalidad, frente a infecciones severas (2).

En la sepsis, la interacción entre el endotelio y las células sanguíneas se encuentra dramáticamente afectada, resultando en un estado procoagulante. Tres principales vías procoagulantes están activadas: la cascada de la coagulación, las reacciones plaquetarias y la vasoconstricción.

Estas vías procoagulantes están balanceadas por un sistema inhibitorio natural, que incluye el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), antitrombina (AT), la proteína C (PC) y la vía fibrinolítica. La disfunción de la vía de la proteína C tiene un papel central en el

(*) Residente de Post-Grado de Medicina Crítica Pediátrica Hospital "J. M de los Ríos"

(**) Residente de Post- Grado de Medicina Crítica Pediátrica Hospital " Miguel Pérez Carreño"

(***) Jefe del Servicio de Terapia Intensiva Pediátrica Hospital "J. M de los Ríos".

proceso trombótico de la coagulación intravascular diseminada (CID) y particularmente en la fisiopatología de la púrpura fulminante (PF) (2).

La PF, se caracteriza por la presentación aguda de hemorragia cutánea progresiva y necrosis debido a trombosis vascular dermal y CID.

Es amenazadora de la vida y potencialmente discapacitante, y puede afectar a un niño previamente sano durante el curso de una infección viral, rikettsial o bacteriana.

Sin embargo, la incidencia precisa de púrpura fulminante en varias infecciones es desconocida (3,4).

Ésta ocurre predominantemente en tres situaciones clínicas: (a) en el período neonatal como una manifestación hereditaria de deficiencia de proteína S o proteína C; (b) 7 a 10 días después de una infección, que usualmente involucra la piel, tal como la varicela o la escarlatina (post infecciosas); y (c) en conjunto con una enfermedad infecciosa aguda, particularmente la sepsis por bacterias gram negativas productoras de endotoxinas (5).

Esta última es la más comúnmente observada en un 90% de los casos, y se caracteriza por un compromiso extenso de la piel y las extremidades e involucra órganos tales como riñones, glándulas adrenales y pulmones.

Es por ello que resulta en altas tasas de mortalidad y morbilidad secundarias a la pérdida de tejido y piel en los sobrevivientes.

La PF también puede ocurrir después de infecciones virales, más comúnmente después de varicela, caracterizada por lesiones purpúricas que involucran el tronco, usualmente diseminadas a extremidades y órganos, y asociada con baja tasa de mortalidad (6).

La deficiencia de proteína S y C esta asociada con PF (2).

Es esencial el reconocimiento del shock séptico en estadio temprano, además del tratamiento inmediato de la infección, implementando agresivamente soporte circulatorio para mantener el volumen intravascular y el balance electrolítico; igualmente, el soporte ventilatorio, el mantenimiento de la función renal, el soporte nutricional y el reemplazo de factores de la coagulación.

CASO CLÍNICO

Lactante mayor masculino de un año y cinco

meses de edad natural y procedente del Distrito Federal sin antecedentes patológicos previos, quien consulta a facultativo por presentar rinorrea anterior hialina, tos seca e hipertermia cuantificada en 39°C de 2 semanas de evolución.

Se indicó antipirético, broncodilatador y amoxicilina sin mejoría de los síntomas. A las 48 horas presenta lesiones petequiales en ambos codos, las cuales progresaron a placas equimóticas.

Consultó a centro hospitalario donde se ingresa al área de emergencia, evidenciándose rápida progresión de las lesiones, acompañadas de irritabilidad y signos de hipoperfusión tisular (palidez cutáneo mucosa acentuada, extremidades frías y moteadas, llenado capilar de 5 seg., pulsos periféricos disminuidos), por lo que se decide su traslado inmediato a la UTIP.

Ingresa en malas condiciones generales con placas purpúricas en miembros superiores que se extendieron en 12 horas a miembros inferiores, apareciendo además lesiones de vasculitis en dedos de manos, pies, y pabellón auricular, con centro necrótico, respetando tronco (Figura 1 y 2).

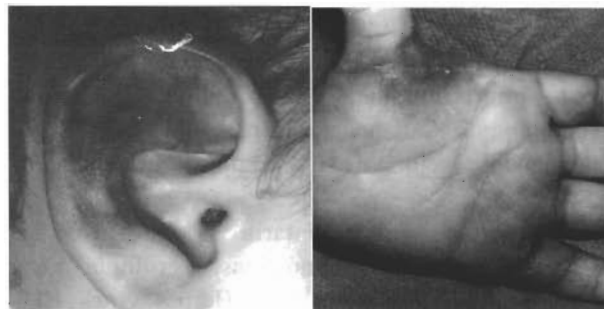


Figura 1 y 2: Lesiones purpúricas con centro necrótico en pabellón auricular y en extremidades, previo al uso de proteína C activada recombinante humana

Debido a la presencia de mal llenado capilar, pulsos filiformes, taquicardia (150- 180 pm.), TA por encima del percentil 95 y oliguria se aplicó algoritmo de shock, ameritando resucitación agresiva con líquidos IV, concentrado globular e inotrópicos (Dobutamina, dosis máxima 16_g/Kg/min), por un periodo de 48 horas, con disfunción cardíaca corroborada por ecocardiograma.

Presentaba frecuencia respiratoria >46 pm, tiraje intercostal y subcostal, acidosis mixta con hipoxemia en gases arteriales.

En la Rx de tórax se apreciaba infiltrado intersticial bilateral y radiopacidad en base izquierda, ameritando apoyo ventilatorio por 5 días, con criterios de lesión pulmonar ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$), manejándose con hipercapnia permisiva y estrategias de protección pulmonar.

Dada la presencia de criterios clínicos y paraclínicos de sepsis severa, y síndrome de disfunción de órganos con falla respiratoria, cardíaca, y hematológica (dímeros D y PDF elevados, tiempos de coagulación alterados), se utilizaron las siguientes medidas farmacológicas: antibioticoterapia de amplio espectro (ceftriaxone, vancomicina, amikacina), inmunoglobulina IV (400mg/k/d por 3 días), glutamina, pentoxifilina, hemoderivados según su necesidad, alimentación enteral precoz asegurando un aporte calórico entre 80 – 120 cal/Kg./día.

Considerando la evolución rápida de las lesiones, obedeciendo a un estado de hipercoagulabilidad que comprometía la circulación distal con rápida progresión hacia la necrosis, se inició terapia con nitroglicerina tópica, heparina de bajo peso molecular.

Posteriormente, cumpliendo con todos los criterios para su uso, y previo consentimiento informado de los padres, se inició tratamiento por 96 horas ininterrumpidas con proteína C activada recombinante humana, a dosis de 24_g/Kg/h; apreciándose mejoría de signos clínicos y paraclínicos en 48 horas.

De forma complementaria se realizaron las siguientes pruebas diagnósticas: serología viral (Citomegalovirus, Epstein barr, Herpes virus, HIV, Hepatitis A y B, Coxaquie, Enterovirus, Adenovirus negativas), cultivos bacterianos (hemocultivos, urocultivos, coprocultivos y cultivo de secreción bronquial negativos), excepto IgM positiva para *Mycoplasma pneumoniae*, por lo que se inicia tratamiento endovenoso con Claritromicina.

El perfil inmunológico reveló hipocomplementemia y niveles bajos de subpoblaciones linfocitarias asociados al proceso infeccioso, anticuerpos anti fosfolípidos negativos, estudio inmunológico posterior a la resolución del cuadro normal.

Fue valorado por el servicio de hematología conjuntamente con el banco municipal de sangre, descartándose déficit congénito de Proteína C.

Fue evaluado por dermatología, quien realizó

biopsia de lesiones, confirmando la presencia de vasculitis con centro necrótico de probable origen infeccioso.

El paciente evolucionó satisfactoriamente, permaneciendo en la UTIP por 9 días, con resolución de todas las lesiones y sin secuelas.

DISCUSIÓN

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), puede ser autolimitado o puede progresar a sepsis severa y shock séptico, conllevando a anomalías circulatorias con desbalance entre la entrega de oxígeno y la demanda de oxígeno, resultando en hipoxia tisular global o shock, precediendo al desarrollo de falla multiorgánica y muerte. La transición de la enfermedad severa durante la "hora de oro", requiere del reconocimiento y tratamiento definitivo para proveer beneficios en términos de pronóstico (7).

En el presente caso, la presencia de signos clínicos como la taquicardia, taquipnea, irritabilidad, frialdad distal, mal llenado capilar, oliguria y acidosis, eran indicadores del estado de hipoperfusión tisular, marcando la pauta y poniendo en evidencia el desequilibrio entre la demanda y el suministro de oxígeno, permitiendo el abordaje temprano con el objetivo de detener la progresión del proceso.

La sepsis severa definida como la sepsis más la disfunción de un órgano, fisiopatológicamente induce la liberación de citoquinas inflamatorias incluyendo el factor de necrosis tumoral α , interleucina-1b e interleucina-8, las cuales juegan un papel importante en la defensa del huésped por la quimiotaxis de neutrófilos hacia el sitio de la infección.

La entrada de estas citoquinas y de los productos bacterianos a la circulación sistémica disemina el daño microvascular, conduciendo a falla orgánica (8,9).

La PF es una de las manifestaciones de la CID, se caracteriza por trombocitopenia, petequias y equimosis; con trombosis diseminada de los pequeños vasos, resultando en hipoperfusión tisular y gangrena periférica inminente.

La CID es un fuerte predictor de fallo de múltiples órganos y muerte en pacientes con sepsis (10).

Las lesiones se asocian a disconfort, seguido de eritema con o sin edema y petequias, rápidamente

desarrollan dolor e induración, presentándose bien demarcadas, evolucionando a pápulas y placas purpúricas de bordes irregulares con un halo delgado eritematoso alrededor. Más tardíamente progresan a áreas necróticas con formación de vesículas y bulas, marcando el desarrollo de necrosis hemorrágica (11).

El diagnóstico de PF debe hacerse de acuerdo a las características clínicas y hallazgos de la biopsia compatibles con trombosis extensa de los capilares y vénulas dérmicas, con infarto hemorrágico de los tejidos circundantes (12).

La evolución clínica del caso presentado fue de progresión rápida, evolucionando las lesiones en el transcurso de horas, de petequias a placas purpúricas, que se ubicaron de preferencia en áreas distales comprometiendo la circulación, tal como ha sido descrito en la bibliografía.

En ésta se reporta que las regiones más severamente involucradas son las distales, debido a una pobre circulación colateral y perfusión tisular, con mayor colapso circulatorio (11).

Esto se produjo en el contexto de un paciente en quien las cascadas inflamatorias están desencadenadas, generándose daño a pesar de la instauración temprana del tratamiento.

La resucitación requiere una secuencia ordenada de maniobras terapéuticas y diagnósticas que comienzan con la garantía de la ventilación, la oxigenación y la circulación.

Para garantizar una adecuada precarga, el paciente recibió fluidoterapia con cristaloideos a 70 cc/Kg., se garantizó un contenido arterial de oxígeno de 20 Vol. %, y se inicio Dobutamina, la cual recibió por 48 horas a dosis de 6 a 16_g/Kg/día, previo monitoreo hemodinámico y eco cardiaco con una fracción de eyección de ventrículo izquierdo comprometida.

Una vez resuelto el desbalance entre la demanda y la entrega de oxígeno, se iniciaron medidas tendientes a controlar el proceso infeccioso activo, para lo cual se empleó antibioticoterapia empírica con ceftriaxone, vancomicina, amikacina.

En cuanto al tratamiento no antimicrobiano, se inició Inmunoglobulina humana intravenosa, fundamentando su uso en el hecho de que las alteraciones inmunológicas en pacientes con sepsis severa pueden ser responsables de la incapacidad para controlar la infección con deterioro de la fagocitosis y disminución de la capacidad de opsonización del

suelo (13,14).

El soporte nutricional favorece la respuesta del huésped a la inflamación y es clave en mejorar el pronóstico de los pacientes críticamente enfermos (15).

En cuanto a las intervenciones sobre la coagulación, cuyos trastornos fueron causa de las manifestaciones clínicas predominantes en este paciente, se inició pentoxifilina a una dosis de 20 mg/Kg./día.

Este medicamento ha demostrado propiedades anticitoquinas con reducción de la tasa de mortalidad en los prematuros con sepsis, además de su efecto en la microcirculación (14,15). El reemplazo con vitamina K, plasma fresco congelado y transfusiones plaquetarias corrigen la mayoría de las coagulopatías (15).

Se utilizó nitroglicerina tópica, por su efecto vasodilatador arterial, capilar y venoso, estando descrito que revierte el desarrollo de la necrosis cutánea en varias áreas del cuerpo.

Esto se explica por tres mecanismos: 1.- vasodilatación capilar y arteriolar directa que se superponen al espasmo y permiten el flujo alrededor del microtrombo, 2.- vasodilatación con disminución de la presión venosa, lo cual promueve el flujo sanguíneo anterógrado por debajo de un gradiente de presión y 3.- abre la vía sanguínea para un flujo sanguíneo colateral (16,17).

Se empleó heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) a dosis de 1 mg/Kg. cada 12 h, por su capacidad de inhibir la cascada de la coagulación por interacción con la antitrombina III, la cual es consumida durante la CID, con la consecuente disminución de la necrosis digital y de extremidades (6, 18).

La CID es un desorden que siempre ha despertado controversias, tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico.

Se observa en diferentes entidades no relacionadas pero que comparten un trastorno común, la activación del sistema procoagulante y del sistema fibrinolítico que desborda los mecanismos de autocontrol, conduciendo a un daño orgánico múltiple o falla multisistémica.

El mecanismo de coagulación activado desencadena la formación de fibrina, con oclusión trombótica de vasos de mediano y pequeño calibre,

comprometiendo un adecuado aporte de sangre a los diferentes órganos vitales, lo cual, unido a las alteraciones metabólicas y hemodinámicas contribuye a la falla multiorgánica (19-21).

Durante la sepsis se encuentra una alteración en la regulación de la trombomodulina por las citoquinas inflamatorias, con reducción de la proteína C.

Las manifestaciones clínicas de lesiones tromboticas distales, con disminución del recuento plaquetario (plaquetas < 100.000), prolongación de los tiempos de coagulación, presencia de productos de degradación del fibrinógeno, y dímeros D elevados, estableció el diagnóstico de CID en este paciente y encaminó el tratamiento.

A pesar de las medidas anteriormente descritas, persistía el estado de hipercoagulabilidad, razones por las cuales se inició tratamiento con proteína C activada recombinante humana, por sus propiedades antitrombóticas, fibrinolíticas y antiinflamatorias.

La proteína C es un anticoagulante natural, que al ser activado por el complejo trombina/trombomodulina en el endotelio vascular, inactiva los factores Va y VIIa, limitando la coagulación y simultáneamente mejorando la fibrinólisis.

La proteína C puede detener la progresión de la cascada inflamatoria en sepsis y contribuir a la prevención de la agregación plaquetaria, mediante la disminución de los mediadores proinflamatorios, la activación de monocitos y la adhesión de leucocitos a las células endoteliales (1,22-26).

El uso de proteína C activada recombinante humana recientemente aprobado para la población pediátrica, tal como se describe en el estudio multicéntrico de Barton y colaboradores, establece como criterios para su uso: la sospecha o infección probada basada en los datos clínicos al momento del examen o la presencia de un síndrome clínico asociado a una alta probabilidad de infección (ejemplo: púrpura fulminante); presencia de al menos 2 de los 4 criterios que definen SIRS dentro de las 24 horas de inicio de los síntomas, con disfunción de al menos un órgano o sistema de menos de 24 horas de duración (25).

La dosis empleada fue de 24 μ g/Kg/h, siendo la que ha demostrado seguridad y eficacia en niños, infundiéndose por 96 horas ininterrumpidas. Se apreció una notable mejoría clínica y de las lesiones, con desaparición casi absoluta de las mismas durante

las primeras 24 horas de iniciado el tratamiento.

No se observaron efectos secundarios inmediatos ni tardíos, realizándose el seguimiento del paciente por 28 días hasta su egreso, sin complicaciones.

La púrpura fulminante relacionada a una enfermedad infecciosa aguda, se asocia en un 15 a 25% a meningococemia, y en menor porcentaje a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo B, *Rickettsia rickettsii*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, enfermedades virales, varicela, rubeola entre otras (11).

Se destaca con especial interés el hecho de que la bibliografía sólo describe un caso de un escolar de 8 años de edad, quien desarrolló una trombosis venosa del pie izquierdo durante una infección por *Mycoplasma pneumoniae* (27).

Esta bacteria fue el único agente aislado en este paciente, hecho que llama poderosamente la atención, dado el aumento de la incidencia de las infecciones graves por este germen.

En el manejo inicial de pacientes con infecciones graves, juega un papel predominante el pediatra, quien debe detectar precozmente aquellos signos clínicos sutiles que nos alertan sobre la presencia activa y progresiva de un proceso infeccioso, que puede autolimitarse o avanzar hacia la gravedad, comprometiendo la vida del paciente.

Sólo con un diagnóstico precoz pueden instaurarse medidas que mejoren el pronóstico de estos pacientes. Tal es el caso de la reanimación agresiva con líquidos y la antibioticoterapia, que deben iniciarse precozmente en las emergencias pediátricas.

Según la evolución se garantizan medidas más específicas como: uso de vasopresores e inotrópicos, pentoxifilina, volúmenes corrientes bajos, revertir agresivamente la CID, presión de perfusión normal y saturación venosa central de O₂ > 70%, normoglicemia, IVIG para la inmunosupresión (14) y el empleo de fármacos innovadores (proteína C activada recombinante humana) todos con eficacia comprobada en la mejoría de la mortalidad del paciente con sepsis severa y shock séptico.

REFERENCIAS

1. Dhainaut J, Yan B, Claessens Y. Protein

- C/activated protein C pathway: Overview of clinical trial results in severe sepsis. *Crit Care Med.* 2004; 32: 1-10.
2. Faust S, Heyderman R, Levin M. Coagulation in severe sepsis: A central role for thrombomodulin and activated protein C. *Crit Care Med.* 2001; 29: S62 – S68.
 3. Darmstadt G. Acute infectious purpura fulminans: pathogenesis and medical management. *Pediatric Dermatology.* 1998; 15: 169- 183.
 4. Herrera R, Hobar C, Ginsburg Ch, Surgical intervention for the complications of meningococcal- induced purpura fulminans. *Pediatr Infect Dis J.*1994; 13: 734-737.
 5. Adcock DM, Bronza J, Marlar RA. Proposed classification and pathologic mechanism of purpura fulminans and skin necrosis. *Semin Thromb Hemost.*1990; 16: 333-340.
 6. Dhodapkar K, Corbacioglu S, Chang M, Karpatkin M, DiMichele D. Purpura fulminans caused by group A beta-hemolytic Streptococcus sepsis. *J Pediatr.* 2000; 137: 562-567.
 7. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal – directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1368 – 1377.
 8. Matthay M. Severe sepsis – A new treatment with both anticoagulant and antiinflammatory properties. *N Engl J Med.* 2001; 344: 759-762.
 9. Sepsis: State of the Art 2002. Hipervinculo “<http://home.Mdconsult.com/das/news/body/5/pers/0/67859/1.html?pos=110&tl=E&list=.1-61>.”
 10. Rintala E, Kauppila M, Seppala OP, Voipio-Rulkki L, Pettila V, Rasi V, et al. Protein C substitution in sepsis-associated purpura fulminans. *Crit Care Med.* 2000; 28: 2373-2378.
 11. Darmstadt G. Acute infectious purpura fulminans: Pathogenesis and medical management. *Pediatric Dermatology.* 1998; 15: 169-183.
 12. Levin M, Eley B, Louis J, Cohen H, Young L, Heyderman R. Postinfections purpura fulminans caused by an autoantibody directed against protein S. *J Pediatr.* 1995; 127: 355-363.
 13. Alejandría M, Lansang M, Dans L. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis shock. *The Cochrane Database of Systematic Review.* 2003; Vol 1.
 14. Carcillo J. Pediatric septic shock and multiple organ failure. *Crit Care Clin.* 2003; 3: 1-37.
 15. Sepsis and septic shock: Early recognition and multipronged approach to management paramount in children. *Drug & ther perspect.* 2001;17: 8 – 13.
 16. Centritto C, Salmerón M, Azocar V, Fernández N, Castillo R. ¿Qué es púrpura fulminante asociada a sepsis en niños?. *Archivos Venezolanos de Pediatría y Puericultura.* 2002; 65: 134- 141.
 17. Irazuzta J, Mcmanus L. Use of topically applied nitroglycerin in the treatment of purpura fulminans. *J Pediatr.* 1990; 11: 993-995.
 18. Kuppermann N, Inkelis S, Saladito R. The role of heparin in the prevention of extremity and digit necrosis in meningococcal purpura fulminans. *Pediatr Infect Dis J.* 1994; 13: 867-873.
 19. Nimah M, Brillì R. Coagulation dysfunction in sepsis and multiple organ system failure. *Crit Care Clin.* 2003; 3: 1-14.
 20. Cate H. Pathophysiology of disseminated intravascular coagulación in sepsis. *Crit Care Med.* 2000;28: S9-S11.
 21. Levi M, Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med.* 1999; 341: 586-592.
 22. Rintala E, Kauppila M, Seppala O, Petilla V, Voipio-Rulkki L, Rasi V, et el. Protein C substitution in sepsis – associated purpura fulminans. *Crit Care Med.*2000; 7:2373-2379.
 23. Esmon C, Schwarz H. An update on clinical and basic aspects of the protein C anticoagulant pathway. *Trends Cardiovasc Med.* 1995; 5:141-148.
 24. Humphries J. Thrombophilia and complex acquired deficiencies of antithrombin, protein C, and protein S. *Semin Hematol.* 1995; 32(S2):8-16.
 25. Barton P, Kalil A, Nadel S, Goldstein B, Okhuysen R, Brillì R, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of Drotecogin Alfa (activated) in children with severe sepsis. *Pediatrics.* 2004; 1: 7 – 17.
 26. Bernard G, Vincent J, Laterre P, LaRosa S, Dhainaut J, Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of Recombinant Human Activated Protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.*2001.10(344):1-10.
 27. Ommen C, Heijboer H, Buller H, Hirasing R, Heijmans H, Peters M, et al. Venous thromboembolism in childhood: A prospective two-year registry in the Netherlands. *J Pediatr.*2001. 5: 1 – 10.