

11237  
20  
76



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios Superiores  
Hospital General Centro Médico La Raza  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Curso de Especialización en Pediatría Médica

“EFECTO DEL MANEJO COMBINADO DE  
ANTITROMBINA III EN CONCENTRADOS Y EN  
PLASMA JUNTO CON HEPARINA EN  
EL TRATAMIENTO DE LA COAGULACION  
INTRAVASCULAR DISEMINADA DEL  
LACTANTE”

**TESIS DE POSTGRADO**  
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
E S P E C I A L I S T A E N  
**P E D I A T R I A M E D I C A**  
P R E S E N T A :  
DR. EDUARDO DEL S. C. BRACHO BLANCHET



**IMSS**  
SEGURIDAD PARA TODOS

ASESOR:

DR. REMIGIO VÉLIZ PINTOS

MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1987

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

	PAG.
1. OBJETIVOS -----	1
2. ANTECEDENTES CIENTIFICOS -----	1
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA -----	6
4. RAZONAMIENTO DEL TRABAJO -----	7
5. HIPOTESIS -----	8
6. MATERIAL Y METODOS -----	9
7. RESULTADOS -----	14
8. DISCUSION -----	32
9. CONCLUSIONES -----	38
10. BIBLIOGRAFIA -----	69

## 1. OBJETIVOS

Conocer si la antitrombina III (ATIII) y la heparina administradas simultáneamente en el paciente lactante con coagulación intravascular diseminada (CID) potencializan su efecto al compararlos con heparina y plasma fresco y heparina únicamente.

## 2. ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Desde principios de nuestro siglo Contejean, Morawitz, - Howell y otros reconocieron que la trombina pierde gradualmente su actividad cuando se agrega a plasma o suero defibrinado y sospecharon la existencia de un inactivador de la trombina en condiciones fisiológicas (1). Es Morawitz en 1905 quien -- acuña el término antitrombina (2). Pocos años después, en -- 1916, Mc Lean aisla la heparina del hígado y del corazón de -- mostrando su potente acción anticoagulante. Desde entonces se han incrementado los estudios sobre estas dos sustancias y -- sus efectos en el sistema de la coagulación.

Brinkhous, en 1939, demuestra que la heparina es efectiva como anticoagulante sólo en presencia de un componente plasmático que llamó cofactor de la heparina. En 1950 Waugh y -- Monkhouse encuentran que la actividad de antitrombina del -- plasma y la actividad del cofactor de la heparina están íntimamente relacionados, sugiriendo que la heparina actúa acelerando la tasa de inactivación de la trombina por la antitrombina,

misma hipótesis que sostiene Abilgaard en 1968 cuando obtiene pequeñas cantidades de una proteína plasmática humana que funciona con ambas actividades (3). Fell y Seagers estudian el plasma humano encontrando varias sustancias con actividad antitrombínica y las enumeran (2).

Von Kanulla encuentra una relación entre nivel bajo de ATIII y una tendencia a la coagulación vascular o enfermedad hepática; también observa niveles altos de ATIII en relación a tratamiento con bloqueadores de protrombina, después de homotransplante renal y en algunos pacientes con enfermedad valvular. Este autor diferencia la actividad de la ATIII del grado de producción de dicha sustancia (2).

En 1973 Rosemberg y Damus publican el primer método reproducible para obtener, del plasma humano, grandes cantidades de dicho inhibidor y proporcionan la evidencia más convincente de que tanto la actividad plasmática de ATIII como la del cofactor de la heparina residen en la misma molécula; también presenta el primer análisis mecanístico de la interacción trombina-inhibidor usando métodos de inmunoprecipitación y electroforesis. Es Rosemberg quien posteriormente presenta la estructura bioquímica de la ATIII y su composición con 424 aminoácidos, mencionando la importante relación de este compuesto con el sistema de la coagulación al neutralizar los factores IIa, Xa, XIa y XIIa. La heparina se une a la ATIII aumentando la facilidad de captura de la trombina por sus sitios activos (4,5,6).

Zimmermann reporta como normal concentraciones séricas de ATIII de 250 microgramos/ml., y observa que la ATIII reacciona con la trombina, encuentra además que la ATIII se fija a las distintas proteasas por medio de una arginina que se une a una serina de las proteasas y por otro lado se une a la

heparina por medio de lisina o triptofano (7). Se corrobora que con la presencia de heparina se aumenta hasta 100 veces la velocidad de la reacción entre la ATIII y las proteasas -- (5,6).

La ATIII puede ser titulada en sangre por sus propiedades de proteína inmunoreactiva por medio de inmunodifusión radiada, inmunoelectroforesis, radioinmunoanálisis y nefelometría (8) y además puede titularse su actividad en el plasma mediante la inactivación de la trombina (9,10,11).

En 1975 Teger-Nilson mide inmunológicamente la cantidad de ATIII así como su actividad en niños sanos de 0 a 14 años, encontrando los niveles más bajos en los neonatos y también que los niveles se incrementan con la edad hasta alcanzar los niveles del adulto a los 6 meses de edad (12). Estos hallazgos concuerdan con los de Witt que midió la actividad de ATIII en el plasma por medio de fotometría con sustrato cromogénico y reporta que los niveles de ATIII en recién nacidos son de 50% de los del adulto y menciona como etiología probable una síntesis hepática disminuída o un recambio aumentado de la ATIII (13). El Instituto Behring publica como nivel normal de la actividad de ATIII 80 a 120% (14).

En cuanto al uso de heparina en la CID hay resultados contradictorios, Mersky describe resultados dramáticos en la CID tratada con heparina a dosis de 8-12 mg/hr corrigiendo las alteraciones de la coagulación en pacientes con cáncer o leucemia haciendo hincapié en controlar la causa primaria. También reporta un paciente con púrpura fulminante tratado con heparina con buenos resultados (15).

Corrigan en 1970, basado en los estudios experimentales de Hardaway y Good, estudia 26 niños con choque séptico y CID

concluyendo que la heparina no parece mejorar la sobrevida de estos pacientes, pero si las alteraciones de la coagulación - (16,17,18).

En nuestro medio Aquino, Olvera y colaboradores estudiaron 14 niños con CID y reportan franca mejoría de las pruebas de coagulación manejados con heparina en comparación con otro grupo de niños manejados sin el medicamento (19). Castañeda y colaboradores estudiaron 10 pacientes lactantes con CID que recibieron heparina a dosis bajas de 100 U/Kg/día en infusión continua encontrando éxito en la corrección de las pruebas de coagulación en 9 de ellos (20).

Whaun y Oskey ponen en duda la utilidad de la heparina en un estudio observacional en niños con CID (21).

Feinstein en 1982 analiza la CID y recomienda la heparina para la púrpura fulminante y el tromboembolismo venoso mencionando que hay poca evidencia de que la heparina revierta la disfunción orgánica de la CID y la recomienda en pacientes con hígado muerto y retenido acompañado de hipofibrinogenemia, en sangrados excesivos por hemangioma gigante y en neoplasias, especialmente leucemia promielocítica (22).

En cuanto a la ATIII, Abilgaard publica en 1977 la incidencia de deficiencia congénita de ATIII en 1:5000 (23).

Hay diversos reportes sobre el uso terapéutico de la ATIII; en 1983 Schramm recomienda la ATIII a dosis de 20 U/Kg. de peso en pacientes con deficiencia congénita de dicha proteína, usando los concentrados que proporciona el laboratorio Behring. Este mismo autor propone como indicaciones para usar terapéuticamente la ATIII a las siguientes: deficiencia congénita de ATIII, disminución en la síntesis de ATIII como en la

cirrosis hepática, en padecimientos con aumento en el consumo de la ATIII como en la CID o enfermedad tromboembólica severa y en patologías donde está aumentada la pérdida de ATIII como el síndrome nefrótico (23).

Schipper, Jenkins y colaboradores describen la utilidad de aplicar ATIII en 3 pacientes con CID y severa diátesis hemorrágica, aunado a la transfusión de factores de la coagulación y concentrados plaquetarios con lo que normalizaron el estado hemostático. Mencionan que la heparina puede ser poco efectiva cuando hay deficiencia de ATIII (24).

Büller en 1982, habiendo observado la relación de CID y cirrosis con ascitis, publica el fracaso del tratamiento con ATIII en 5 pacientes con cirrosis y ascitis en un intento de prevenir la CID y lo achaca a toxinas del líquido de ascitis que estimulan o activan directamente al factor X de la coagulación (25).

Vinazzer publica los resultados de 20 pacientes con choque a quienes agregó al tratamiento ATIII en concentrados de los laboratorios Immuno que contenían cada uno 250 unidades. Después de aplicar a los pacientes 1000 U de ATIII recuperó a las 24 horas el 78% de dicha proteína en 10 pacientes que no tenían CID, y en los 10 pacientes que sí tenían CID sólo recuperó el 38% de la ATIII, encontrando que la ATIII desapareció del plasma en un promedio de 25 horas en los pacientes sin CID y en cambio desapareció en 4 horas en los que sí tenían CID, lo cual habla del recambio tan aumentado de ATIII que tienen estos pacientes (26).

Novakova propone en 1983 las situaciones de emergencia para la aplicación de ATIII y las divide en: a) Disminución de la síntesis, básicamente por insuficiencia hepática aguda;



b) Aumento del consumo, como en el embolismo del líquido amniótico, septicemia, cirugía mayor traumática y neoplasias entre otros; y c) Por pérdida exagerada como en sangrados profusos, quemaduras, síndrome nefrótico. Menciona que todas estas causas pueden causar CID (27).

Thaller hace una revisión y encuentra que no hay esquemas rígidos para administrar ATIII en la CID, sino que depende de las concentraciones plasmáticas que se vayan logrando así como de la respuesta al tratamiento. Menciona como riesgos al administrar ATIII a los sangrados y la hepatitis, refiriendo como indicaciones terapéuticas de la ATIII a la deficiencia de la proteína, ya sea congénita o adquirida con concentraciones menores al 75% de lo normal; también la recomienda en embolismo pulmonar y probablemente en insuficiencia hepática aguda y severa. La dosis que recomienda es de 25 U/Kg de peso. Menciona que la heparina no es suficiente para tratar la CID y que primero se debe mantener el nivel plasmático de ATIII para que tenga efecto la heparina (28).

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el servicio de Terapia Intensiva del Hospital General del Centro Médico La Raza IMSS una de las complicaciones más frecuentes que se presentan en el lactante es la CID.

El tratamiento establecido para el manejo de esta patología es la administración de heparina en forma intravenosa continua a dosis de 25 U/Kg cada seis horas. Sólo en relación a la disminución importante de los factores de coagulación o glóbulos rojos y en forma no controlada se administra plasma, paquete globular, sangre total o concentrados plaquetarios, -

según el déficit específico de cada paciente.

En la bibliografía revisada por nosotros no existe acuerdo hasta la fecha en la utilidad de la heparina en estudios clínicos de pacientes con CID. Algunos reportes recomiendan el uso de ATIII en esta patología, habiendo reportes contradictorios en este sentido.

No existe hasta la fecha un trabajo bien controlado en la edad pediátrica, desde el punto de vista clínico, que avale el uso de ATIII y heparina juntos en el manejo de la CID, a pesar de ser propuesto por varios trabajos bioquímicos de laboratorio en el estudio de la ATIII. No hay, en la bibliografía revisada, un trabajo que valore el efecto de la ATIII como medida terapéutica en la CID en edad pediátrica, por lo que se hace indispensable conocer la utilidad de administrar ATIII en este tipo de pacientes.

La dificultad para preparar concentrados de ATIII del plasma humano así como el alto costo de su obtención en concentrados hace importante que se determine la utilidad de la aplicación de ATIII en concentrados o utilizar como fuente de ATIII al plasma fresco aplicado directamente al paciente así como la utilidad de aplicarlos junto con heparina al paciente lactante con CID, en comparación con heparina sola o plasma con heparina como se han manejado los niños con esta patología hasta ahora.

#### 4. RAZONAMIENTO DEL TRABAJO

A) La administración de ATIII en la CID frena la cascada de la coagulación.

B) La heparina acelera la unión ATIII-proteasa y frena - más rápido la cascada de la coagulación.

C) Por lo tanto: la heparina debe administrarse con - - ATIII en la CID.

## 5. HIPOTESIS

5.1 Hipótesis de nulidad ( $H_0$ ): En el tratamiento de la CID - del lactante la administración de ATIII junto con hepa - rina tiene el mismo efecto en la corrección de las alte - raciones de la coagulación que la administración de hepa - rina más plasma y que la administración de heparina úni - camente.

5.2 Hipótesis alterna ( $H_1$ ): La administración de ATIII junto con heparina en el tratamiento de la CID del lactante -- tiene un efecto superior en la corrección de las altera - ciones de la coagulación respecto de la administración - de heparina más plasma o la administración de heparina - únicamente.

5.3 Expresión matemática:

$H_0: A = B = C$

$H_1: A > B > C$

donde: A: Heparina más ATIII

B: Heparina más plasma.

C: Heparina únicamente.

#### 5.4 Variables:

Variable independiente 1 (Vi 1): Heparina más ATIII.  
 Variable independiente 2 (Vi 2): Heparina más plasma.  
 Variable independiente 3 (Vi 3): Heparina sola.  
 Variable dependiente: (Vd): CID, la cual será medida a través del tiempo de protombina (TP), el tiempo de tromboplastina parcial (TTP), la cuanta de plaquetas, el fibrinógeno, la cantidad de factor V de la coagulación (FV), los productos líticos de la fibrina (PLF) y la determinación de la cantidad de ATIII en el plasma.

## 6. MATERIAL Y METODOS

- 6.1 Universo: Se estudiaron 15 pacientes con diagnóstico de CID, cuyas edades variaron de 1 mes a 12 meses, con una media de 4 meses y la distribución por sexos fue de 8 -- masculinos y 7 femeninos (Tabla 1).

Se incluyeron a los pacientes que ingresaron al servicio de Terapia Intensiva del Hospital General Centro Médico La Raza durante los meses de Mayo de 1986 a Octubre de 1986, con diagnóstico de CID en base al cuadro clínico de sangrados, petequias o equimosis, complicando un padecimiento severo de base (bronconeumonía, gastroenteritis, septicemia, acidosis, choque, etc.) Los criterios de laboratorio fueron: TP alargado con actividad menor del -- 55%, PLF anormales, FV disminuido por abajo del 50%, fibrinógeno disminuido por abajo de 150 mg/dl, y plaquetas disminuidas por abajo de 150,000/mm<sup>3</sup>.

## GRUPO I (Heparina)

CASO:	EDAD:	SEXO:
1	3/12	F
2	4/12	M
3	2/12	F
4	3/12	F
5	2/12	M

## GRUPO II (Heparina y plasma)

1	12/12	M
2	8/12	F
3	2/12	M
4	1/12	F
5	2/12	M

## GRUPO III (Heparina y ATIII)

1	2/12	F
2	3/12	F
3	8/12	M
4	4/12	M
5	5/12	M

$$\bar{X} = 4/12$$

TABLA 1: Distribución por edad y sexo de los tres grupos de pacientes.

## 6.2 Diseño:

Se formaron tres grupos con números aleatorios. Cada grupo de cinco pacientes. Al primer grupo se le administró heparina como tratamiento para la CID. Al segundo grupo se le administró heparina más plasma como tratamiento para la CID y al tercer grupo se le administró heparina y ATIII como tratamiento para la CID.

Cada uno de los grupos se estudió individualmente con t de Student para muestras pareadas utilizando como control los valores iniciales de cada paciente y de cada una de las variables.

Los tres grupos en conjunto en sus valores finales se estudiaron mediante análisis de varianza de una sola vía para compararlos entre sí y con el grupo control; este último surgió de los valores previos al tratamiento de todos los grupos para formar al azar un grupo de cinco pacientes que se sometió al análisis de varianza. Para aceptar como significativa la diferencia entre los grupos se permitió una alfa ( $\alpha$ )  $< 0.05$  (Tabla 2).

A todos los pacientes en el momento de sospecharse CID por cuadro clínico se les tomaron las titulaciones y los que llenaron los criterios se incluyeron en el estudio. A todos los pacientes se les tomó sangre para las titulaciones a las 24 horas de tratamiento.

Las titulaciones antes y después del tratamiento fueron las de TP, TTP, fibrinógeno, plaquetas, FV, PLF y ATIII.

La toma de la muestra consistió en obtener sangre venosa por punción femoral, yugular o extraída de catéter de ve

t Student muestras pareadas

$$t = \frac{[\bar{X}]}{\sqrt{S_y^2 / n}}$$

varianza estimada error

$$VEE = \frac{\sum SS}{C \times (R-1)}$$

varianza estimada entre grupos

$$VEEG = \frac{\left( \sum \bar{X}^2 - \frac{(\sum \bar{X})^2}{n} \right) R}{C-1}$$

análisis de varianza ANOVA

$$f = \frac{VEEG}{VEE}$$

rango studentizado

$$K = K^* \sqrt{\frac{VEE}{C}}$$

TABLA 2: Fórmulas estadísticas utilizadas.

nodisección previamente lavado. La técnica fue la habitual, previo lavado de la región se puncionó con aguja y jeringa estériles desechables y con aspiración continua de sangre, sin causar turbulencia ni demasiado lento que pudiera ocasionar activación de los factores de coagulación, se obtuvo la muestra que se vertió en un tubo pegando la jeringa al tubo para evitar la hemólisis; el tubo contenía 0.1 ml. de citrato de sodio al 3.8% por cada ml. de sangre obtenida; la mezcla dentro del frasco se realizó por inversión suave para evitar desnaturalización de las proteínas. La misma cantidad de sangre se obtuvo a las 24 hrs de haber obtenido la primera.

Las técnicas empleadas para medir las distintas titulaciones fueron las siguientes:

- a) PLF: Se utiliza una cepa de Estafilococo aureus (Newman) D2C, coagulasa negativo. (29)
- b) Fibrinógeno: Por el método de Claus. (30)
- c) FV: Por la técnica de Denson. (31)
- d) TP: Por el método de Quick. (31)
- e) Plaquetas: Por el método de Brecher. (32)
- f) ATIII: Por el método de inmunodifusión radial ya mencionado. (8)

Posterior a la toma inicial de muestras, de acuerdo a números aleatorios y previa autorización del familiar, se inició la terapéutica con los distintos medicamentos.



La heparina se aplicó a dosis de 25 UI/Kg/cada 6 horas - en infusión continua, el plasma fresco se aplicó a dosis de 10 ml/Kg de peso y los concentrados de ATIII aplicados fueron los proporcionados por Química Hoechst que -- contienen 40 UI/5 mg., los cuales están exentos del vi - rus de la Hepatitis B.

## 7. RESULTADOS

En la tabla 3 se encuentran los valores del TP en el gru po I, previos y posteriores a la administración de heparina. Los valores iniciales tuvieron una media de  $33 \pm 7.38$  y los - valores a las 24 horas de tratamiento tuvieron una media de -  $43.8 \pm 9.73$  que al ser comparados estadísticamente dieron una t de 4.32 que es altamente significativa con  $p < 0.01$  (GRAFICA 1).

En la tabla 4 se encuentran los valores del TP en el gru po II, previos y posteriores a la administración de heparina y plasma. Los iniciales tuvieron una media de  $13.8 \pm 3.56$  y - los finales de  $32.2 \pm 10.59$  que al compararse estadísticamen - te dieron una t de 3.33 significativa con  $p < 0.05$  (GRAFICA 2).

En la tabla 5 se encuentran los valores de TP en el gru po III, previos y posteriores a la administración de heparina y ATIII. Los iniciales tuvieron una media de  $30.6 \pm 19.4$  y -- los finales de  $52.2 \pm 12.07$  que arrojó una t de 2.14 signifi - cativa con  $p < 0.05$  (GRAFICA 3).

En la tabla 6 se encuentran los valores en % de activi - dad del TP en el grupo control obtenido por números aleato -- rios de todos los grupos en sus valores previos al tratamien -

CASO:	INICIALES:	FINALES:	
1	24%	36%	
2	31%	39%	
3	39%	59%	t=4.32
4	42%	48%	p<0.01
5	29%	37%	
	<u>          </u>	<u>          </u>	
	$\bar{X}=33$ S=7.38	$\bar{X}=43.8$ S=9.73	

TABLA 3: VALORES DE TP EN EL GRUPO I.

1	11%	29%	
2	18%	28%	
3	13%	50%	t=3.33
4	10%	32%	p<0.05
5	17%	22%	
	<u>          </u>	<u>          </u>	
	$\bar{X}= 13.8$ S=3.56	$\bar{X}= 32.2$ S=10.59	

TABLA 4: VALORES DE TP EN EL GRUPO II.

1	46%	47%	
2	34%	37%	
3	11%	63%	t=2.14
4	10%	48%	p<0.05
5	52%	66%	
	<u>          </u>	<u>          </u>	
	$\bar{X}= 30.6$ S=19.46	$\bar{X}= 52.2$ S= 12.07	

TABLA 5: VALORES DE TP EN EL GRUPO III.

18%

34%

32%

11%

10%

---

$\bar{X}$  = 20.8    S = 11.16

TABLA 6: VALORES DE TP EN EL GRUPO CONTROL (Obtenidos -- por números aleatorios de todos los grupos en sus valores previos al tratamiento.

HEPARINA (I)

$\bar{X}$  = 43.8

S = 9.73

HEPARINA+PLASMA (II)

$\bar{X}$  = 32.2

S = 10.59

HEPARINA+ATIII (III)

$\bar{X}$  = 52.2

S = 12.07

CONTROL

$\bar{X}$  = 20.8

S = 11.16

ANOVA    f = 7.85

p < 0.01

TABLA 7: ANALISIS DE VARIANZA DEL TP EN TODOS LOS GRUPOS.

to, donde se obtuvo una media de  $20.8 \pm 11.16$ .

Los valores finales de los tres grupos se compararon con el grupo control (Tabla 7) mediante análisis de varianza de una sola vía y se obtuvo una  $f$  de 7.85 con  $p < 0.01$ , es decir, hay diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, que analizada mediante ranto Studentizado muestra que los dos grupos más diferentes fueron el de heparina-ATIII y el control (GRAFICA 4).

En la tabla 8 se encuentran los valores de fibrinógeno, previos y posteriores al tratamiento del grupo I. Los iniciales tuvieron una media de  $62.5 \pm 58.9$  y los finales de  $106.1 \pm 105.7$  que arrojó una  $t$  de 2.03 que no fue estadísticamente significativa (ns). (GRAFICA 5).

En la tabla 9 se encuentran los valores de fibrinógeno, previos y posteriores al tratamiento del grupo I. Los iniciales tuvieron una media de  $91.2 \pm 48.0$  y los finales de  $134.4 \pm 81.0$  que mostraron una  $t$  de 2.02 que no fue significativa (ns) (GRAFICA 6).

En la tabla 10 se encuentran los valores de fibrinógeno, previos y posteriores al tratamiento del grupo III. Los iniciales mostraron una media de  $100.4 \pm 57.1$  y los finales de  $139.8 \pm 60.6$  que arrojaron una  $t$  de 2.20 que sí fue significativa estadísticamente con  $p < 0.05$  (GRAFICA 7).

En la tabla 11 se encuentran los valores de fibrinógeno del grupo control obtenido por números aleatorios de todos los grupos en sus valores previos al tratamiento, donde se obtuvo una media de  $100.8 \pm 35.40$ .

Los valores finales de los tres grupos se compararon con

CASO:	INICIALES:	FINALES:	
1	154	275	
2	11	22	t= 2.03
3	60	113	p: ns
4	10.8	10.4	
5	77	110	
	<hr/>	<hr/>	
	$\bar{X}=62.56$ S= 58.97	$\bar{X}=106.1$ S= 105.74	

TABLA 8: VALORES DE FIBRINOGENO EN mg/dl EN EL GRUPO I.

1	138	275	
2	106	113	
3	10	62	t= 2.02
4	105	142	p: ns
5	97	105	
	<hr/>	<hr/>	
	$\bar{X}= 91.2$ S= 48.02	$\bar{X}= 139.4$ S= 81.03	

TABLA 9: VALORES DE FIBIRINOGENO EN mg/dl EN EL GRUPO II.

1	95	103	
2	100	117	
3	138	232	t= 2.20
4	159	167	p: <0.05
5	10	80	
	<hr/>	<hr/>	
	$\bar{X}= 100.4$ S= 57.1	$\bar{X}= 139.8$ S= 60.60	

TABLA 10: VALORES DE FIBRINOGENO EN mg/dl EN EL GRUPO III.

100  
60  
154  
100  
80

---


$$\bar{X} = 100.8 \quad s = 35.40$$

TABLA 11: VALORES DE FIBRINOGENO EN mg/dl DEL GRUPO CONTROL. (Obtenidos por números aleatorios de todos los grupos en sus valores previos al tratamiento).

HEPARINA (I)	HEPARINA+PLASMA (II)
$\bar{X} = 106.8$	$\bar{X} = 139.4$
$S = 105.74$	$S = 81.03$
HEPARINA+ATIII (III)	CONTROL
$\bar{X} = 139$	$\bar{X} = 100.8$
$S = 60.60$	$S = 35.4$

ANOVA  $f = 0.38$   
p: ns

TABLA 12: ANALISIS DE VARIANZA DEL FIBRINOGENO EN mg/dl DE TODOS LOS GRUPOS.

el grupo control (tabla 12) mediante análisis de varianza de una sola vía y se obtuvo una  $f$  de 0.38 que no fue estadísticamente significativa (GRAFICA 8).

En la tabla 13 se encuentran los valores en segundos del TTP previos y después del tratamiento en el grupo I. Los iniciales mostraron una media de  $97.2 \pm 63.9$  y los finales de  $63.6 \pm 23.2$  que arrojaron una  $t$  de 1.72 que no fue estadísticamente significativa (GRAFICA 9).

En la tabla 14 se encuentran los valores del TTP previos y posteriores al tratamiento en el grupo II. Los iniciales -- mostraron una media de  $121.1 \pm 37$  y los finales de  $98.06 \pm 47.8$  que arrojaron una  $t$  de 1.13 que no fue significativa. (GRAFICA 10).

En la tabla 15 se encuentran los valores de TTP, previos y posteriores al tratamiento en el grupo III. Los iniciales -- dieron una media de  $69.8 \pm 46.2$  y los finales de  $60.3 \pm 36.7$  arrojando una  $t$  de 0.35 que no fue significativa (GRAFICA 11).

En la tabla 16 se encuentran los valores del TTP del grupo control, obtenidos por números aleatorios de todos los grupos en sus valores previos al tratamiento, donde se obtuvo -- una media de  $107.8 \pm 53.9$ .

/ Los valores finales de los tres grupos se compararon con el grupo control (tabla 17) mediante análisis de varianza de una sola vía y se obtuvo una  $f$  de 1.63 que no fue significativa (GRAFICA 12).

En la tabla 18 se encuentran los valores plasmáticos de ATIII previos y posteriores al tratamiento del grupo I. Los -- iniciales mostraron una media de  $23.8 \pm 10$  y los finales de --

CASO:	INICIALES:	FINALES:	
1	35.4	31.3	
2	189.5	89.3	
3	38.7	47.1	t= 1.72
4	120	75.6	p: ns.
5	106	80	
<hr/>			
$\bar{X}$ = 97.92 S= 63.9		$\bar{X}$ = 63.66 S= 23.22	

TABLA 13: VALORES DEL TTP EN SEGUNDOS EN EL GRUPO I.

1	180	154.4	
2	120	120	
3	106	46.5	t= 1.13
4	78.9	120	p: ns.
5	121	49.4	
<hr/>			
$\bar{X}$ = 121.1 S= 37.01		$\bar{X}$ = 98.06 S= 47.86	

TABLA 14: VALORES DEL TTP EN SEGUNDOS EN EL GRUPO II.

1	37	118	
2	34.4	28.9	
3	121	75.3	t= 0.35
4	120	41.5	p: ns.
5	36.6	38	
<hr/>			
$\bar{X}$ = 69.8 S= 46.29		$\bar{X}$ = 60.34 S= 36.71	

TABLA 15: VALORES DEL TTP EN SEGUNDOS EN EL GRUPO III.



120  
35  
181  
121  
82.4

---

$\bar{X}$ = 107.88 S= 53.91

TABLA 16: VALORES DEL TTP EN SEGUNDOS DEL GRUPO CONTROL.  
(Obtenidos por números aleatorios de todos --  
los grupos en sus valores previos al trata --  
miento).

HEPARINA (I)

$\bar{X}$ = 63.66  
S= 23.22

HEPARINA+PLASMA (II)

$\bar{X}$ = 98.06  
S= 47.86

HEPARINA+ATIII (III)

$\bar{X}$ = 60.34  
S= 36.71

CONTROL

$\bar{X}$ = 20.8  
S= 11.16

ANOVA f= 1.63  
p: ns.

TABLA 17: ANALISIS DE VARIANZA DEL TTP EN TODOS LOS GRU-  
POS.

32.7  $\pm$  29.4 que arrojaron una t de 0.90 que no fue significativa (GRAFICA 13).

En la tabla 19 se encuentran los valores de ATIII, previos y posteriores al tratamiento del grupo II. Los iniciales mostraron una media de 28.4  $\pm$  16 y los finales de 38.8  $\pm$  24.4 que arrojaron una t de 0.731 que no fue significativa estadísticamente (GRAFICA 14).

En la tabla 20 se encuentran los valores de ATIII, previos y posteriores al tratamiento del grupo III. Los iniciales mostraron una media de 16.04  $\pm$  11.05 y los finales de 33.86  $\pm$  19.03 que arrojaron una t de 2.23 que si fue estadísticamente significativa con una  $p < 0.05$  (GRAFICA 15).

En la tabla 21 se encuentran los valores de ATIII del grupo control, obtenidos por números aleratorios de todos los grupos en sus valores previos al tratamiento, donde se obtuvo una media de 18.9  $\pm$  12.2.

Los valores de los tres grupos se compararon con el grupo control (tabla 22) mediante análisis de varianza de una sola vía y se obtuvo una f de 0.73 que no fue significativa (GRAFICA 16).

En la tabla 23 se encuentran los valores en % del FV de la coagulación, previos y posteriores al tratamiento del grupo I. Los iniciales mostraron una media de 45.2  $\pm$  12.5 y los finales de 70  $\pm$  19.6 que arrojaron una t de 3.55 que fue significativa estadísticamente con una  $p < 0.05$  (GRAFICA 17).

En la tabla 24 se encuentran los valores de FV, previos y posteriores al tratamiento del grupo II. Los iniciales mostraron una media de 8.8  $\pm$  6.8 y los finales de 23.1  $\pm$  25.8 --

CASO:	INICIALES:	FINALES:	
1	34.2	79.9	
2	8.7	8.7	
3	19.5	8.7	t= 0.09
4	27	26.6	p: ns.
5	30	39.9	

$$\bar{X} = 23.88 \quad S = 10.04 \quad \bar{X} = 32.7 \quad S = 29.44$$

TABLA 18: VALORES DE ATIII PLASMATICA EN % DEL NORMAL EN EL GRUPO I.

1	26	27	
2	39	39	
3	13	79	t= 0.731
4	50	35	p: ns.
5	14	14	

$$\bar{X} = 28.4 \quad S = 16.04 \quad \bar{X} = 38.8 \quad S = 24.41$$

TABLA 19: VALORES DE ATIII PLASMATICA EN % DEL NORMAL EN EL GRUPO II.

1	27	60	
2	13.2	14.3	
3	14	16	t= 2.23
4	0	40	p: <0.05
5	26	39	

$$\bar{X} = 16.04 \quad S = 11.05 \quad \bar{X} = 33.86 \quad S = 19.03$$

TABLA 20: VALORES DE ATIII PLASMATICA EN % DEL NORMAL EN EL GRUPO III.

39.9

13.2

8.7

14

19

---

 $\bar{X} = 18.96$   $S = 12.26$ 

TABLA 21: VALORES DE ATIII PLASMATICA EN % DEL NORMAL EN EL -  
GRUPO CONTROL (Obtenido por números aleatorios de -  
todos los grupos en sus valores previos al trata --  
miento).

HEPARINA (I)

HEPARINA+PLASMA (II)

 $\bar{X} = 32.76$  $\bar{X} = 38.8$ 

S = 29.44

S = 24.41

HEPARINA+ATIII (III)

CONTROL

 $\bar{X} = 33.86$  $\bar{X} = 18.96$ 

S = 19.03

S = 12.26

ANOVA  $f = 0.73$ 

p: ns.

TABLA 22: ANALISIS DE VARIANZA DE LA ATIII EN TODOS LOS GRUPOS.

CASO:	INICIALES:	FINALES:	
1	65	100	
2	42	75	t= 3.55
3	30	70	p < 0.05
4	45	55	
5	44	50	

$$\bar{X} = 45.2 \quad S = 12.59 \quad \bar{X} = 70 \quad S = 19.68$$

TABLA 23: VALORES DE FV EN % EN EL GRUPO I.

1	3.3	22.5	
2	3.3	8.7	
3	20	68	t= 1.55
4	9	10.7	p: ns.
5	8.7	5.9	

$$\bar{X} = 8.86 \quad S = 6.81 \quad \bar{X} = 23.16 \quad S = 25.85$$

TABLA 24: VALORES DE FV EN % EN EL GRUPO II.

1	55	55	
2	43	50	t= 1.19
3	44	92	p: ns.
4	57	47	
5	58	72	

$$\bar{X} = 51.4 \quad S = 7.3 \quad \bar{X} = 63.2 \quad S = 18.78$$

TABLA 25: VALORES DE FV EN % EN EL GRUPO III.

que arrojaron una  $t$  de 1.55 que no fue significativa (GRAFICA 18).

En la tabla 25 se encuentran los valores de FV, previos y posteriores al tratamiento del grupo III. Los iniciales mostraron una media de  $51.4 \pm 7.3$  y los finales de  $63.2 \pm 18.7$  que arrojaron una  $t$  de 1.19 que no fue significativa (GRAFICA 19).

En la tabla 26 se encuentran los valores de FV, del grupo control, obtenidos por números aleatorios de todos los grupos en sus valores previos al tratamiento, donde se obtuvo -- una media de  $38.4 \pm 17.3$ .

Los valores de los tres grupos se compararon con el grupo control (tabla 27) mediante análisis de varianza de una sola vía y se obtuvo una  $f$  de 5.54 que fue significativa con --  $p < 0.01$  (GRAFICA 20).

En la tabla 28 se encuentran los valores de PLF antes y después del tratamiento en el grupo I. Los iniciales mostraron una media de  $10.1 \pm 5.6$  y los finales de  $19.8 \pm 22$  que -- arrojaron una  $t$  de 1.14 que no fue significativa (GRAFICA 21).

En la tabla 29 se encuentran los valores de PLF, previos y posteriores al tratamiento del grupo II. Los iniciales mostraron una media de  $26.5 \pm 27$  y los finales de  $37.4 \pm 46.7$  -- que arrojaron una  $t$  de 0.44 que no fue significativa (GRAFICA 22).

En la tabla 30 se encuentran los valores de PLF, previos y posteriores al tratamiento del grupo III. Los iniciales mostraron una media de  $8.34 \pm 5$  y los finales de  $10.9 \pm 8.89$  que arrojaron una  $t$  de 0.83 que tampoco fue significativa (GRAFICA 23).

65

30

32

20

45

$$\bar{X} = 38.4 \quad S = 17.32$$

TABLA 26: VALORES DE FV EN % DEL GRUPO CONTROL (Obtenido por números aleatorios de todos los grupos en sus valores previos al tratamiento).

HEPARINA (I)

HEPARINA+PLASMA (II)

 $\bar{X} = 70$  $\bar{X} = 23.16$ 

S = 19.68

S = 25.85

HEPARINA+ATIII (III)

CONTROL

 $\bar{X} = 63.2$  $\bar{X} = 38.4$ 

S = 18.78

S = 17.32

ANOVA f = 5.54

p &lt; 0.01

TABLA 27: ANALISIS DE VARIANZA DEL FV EN TODOS LOS GRUPOS.

CASO:	INICIALES:	FINALES:	
1	14.7	29.4	
2	6.72	1.68	
3	1.84	0.92	t= 1.14
4	14.2	55	p: ns.
5	13.44	12.3	

$$\bar{X} = 10.18 \quad S = 5.67 \quad \bar{X} = 19.86 \quad S = 22.7$$

TABLA 28: VALORES DE PLF EN mcgr/ml DEL GRUPO I.

1	6.72	110	
2	53.7	13.4	
3	6.7	3.3	t= 0.44
4	7	1.68	p: ns.
5	58.8	58.8	

$$\bar{X} = 26.58 \quad S = 27.1 \quad \bar{X} = 37.43 \quad S = 46.75$$

TABLA 29: VALORES DE PLF EN mcgr/ml DEL GRUPO II.

1	3.6	7.3	
2	13.4	6.7	
3	14	26.88	t= 0.83
4	6.72	6.72	p: ns.
5	4	7.3	

$$\bar{X} = 8.34 \quad S = 5.03 \quad \bar{X} = 10.98 \quad S = 8.89$$

TABLA 30: VALORES DE PLF EN mcgr/ml DEL GRUPO III.



En la tabla 31 se encuentran los valores de PLF del grupo control, obtenido por números aleatorios de todos los grupos en sus valores previos al tratamiento, donde se obtuvo -- una media de  $19.2 \pm 22.7$ .

Los valores de los tres grupos se compararon con el grupo control (tabla 32) mediante análisis de varianza de una so la vía y se obtuvo una f de 0.75 que no fue significativa. (GRAFICA 24).

En la tabla 33 se encuentran las cifras de plaquetas/mm<sup>3</sup> antes y después del tratamiento del grupo I. Los iniciales - mostraron una media de  $29,440 \pm 23,985$  y los finales de - - -  $45,600 \pm 32,065$  con una t de 0.25 que no fue significativa. (GRAFICA 25).

En la tabla 34 se encuentran las cifras de plaquetas pre vios y posteriores al tratamiento del grupo II. Los iniciales mostraron una media de  $40,500 \pm 17,131$  y las finales de - - -  $43,500 \pm 25,209$  que arrojaron una t de 0.21 que no fue significativa (GRAFICA 26).

En la tabla 35 están los valores de plaquetas antes y -- después del tratamiento del grupo III. Los iniciales mostra ron una media de  $92,600 \pm 67,577$  y los finales de  $96,700 \pm -$   $49,069$  que arrojaron una t de 0.148 que no fue significativa (GRAFICA 27).

En la tabla 36 se encuentran los valores de plaquetas -- del grupo control, obtenido por números aleatorios de todos - los grupos en sus valores previos al tratamiento, donde se ob tuvo una media de  $43,600 \pm 21,410$ .

Los valores de los tres grupos se compararon con el gru-

58.8  
 14.7  
 6.72  
 1.84  
 14.2

---

$\bar{X} = 19.25$      $S = 22.75$

TABLA 31: VALORES DE PLF EN mcgr/ml DEL GRUPO CONTROL (Obtenidos por números aleatorios de todos los grupos en -- sus valores previos al tratamiento).

HEPARINA (I)

$\bar{X} = 19.86$

$S = 22.76$

HEPARINA+PLASMA (II)

$\bar{X} = 37.43$

$S = 46.75$

HEPARINA+ATIII (III)

$\bar{X} = 10.98$

$S = 8.89$

CONTROL

$\bar{X} = 19.25$

$S = 22.75$

ANOVA  $f = 0.75$

$p: ns.$

TABLA 32: ANALISIS DE VARIANZA DE LOS PLF EN TODOS LOS GRUPOS.

po control (tabla 37) mediante análisis de varianza de una sola vía y se obtuvo una  $f$  de 3.04 que no fue significativa - - (GRAFICA 28).

## 8. DISCUSION

El TP mide la primera fase de la coagulación y la generación de trombina a través de la vía extrínseca. En la CID, el TP se encuentra con actividad disminuída debido a que existe un consumo por utilización acelerada que supera la producción hepática.

La heparina actúa como cofactor del inhibidor natural de la trombina que es la ATIII acelerando la acción de ésta, de tal manera que al unirse la ATIII con el factor X activado y con la trombina disminuye la formación de fibrina con lo que frena el consumo acelerado de trombina y permite que la producción hepática normalice sus niveles.

Este es un efecto un tanto paradójico que se presenta a dosis bajas de heparina debido a que la heparinización completa, si existe cantidad suficiente de ATIII, implica la inactivación de cantidades progresivamente mayores de trombina de tal manera que disminuye su actividad y se alarga el TP, pero a dosis de 25 UI/Kg/dosis el efecto es únicamente de frenar la coagulación para que se restablezca el equilibrio entre el consumo y la producción y se normalicen los niveles de actividad del TP. Esto ha sido reportado por otros autores (15,19, 20) y se corroboró en nuestro estudio en donde la diferencia entre los valores previos y posteriores a la administración de la heparina mostró elevación de la actividad de TP con diferencia estadísticamente significativa tanto con la adminis-

CASO:	INICIALES:	FINALES:	
1	12,500	24,000	
2	41,500	82,500	
3	17,500	26,000	t= 0.25
4	9,700	17,000	p: ns.
5	66,000	78,500	
<hr/>		<hr/>	
$\bar{X}$ = 29,400 S= 23,985		$\bar{X}$ = 45,600 S= 32,065	

TABLA 33: VALORES DE PLAQUETAS/mm<sup>3</sup> EN EL GRUPO I.

1	60,500	44,500	
2	17,500	27,000	t= 0.21
3	41,500	23,000	p: ns.
4	52,500	37,000	
5	30,500	86,000	
<hr/>		<hr/>	
$\bar{X}$ = 40,500 S= 17,131		$\bar{X}$ = 43,500 S, 25,209	

TABLA 34: VALORES DE PLAQUETAS/mm<sup>3</sup> EN EL GRUPO II.

1	97,000	88,500	
2	98,000	71,500	t= 0.148
3	65,000	36,500	p: ns.
4	194,500	165,000	
5	8,500	122,000	
<hr/>		<hr/>	
$\bar{X}$ = 92,600 S= 67,577		$\bar{X}$ = 96,700 S= 49,069	

TABLA 35: VALORES DE PLAQUETAS/mm<sup>3</sup> EN EL GRUPO III.

66,000  
 17,500  
 65,000  
 39,000  
 30,500

---

$\bar{X}$  = 43,600    S = 21,410

TABLA 36: VALORES DE PLAQUETAS/mm<sup>3</sup> DEL GRUPO CONTROL (Obtenido por números aleatorios de todos los grupos en sus valores previos al tratamiento).

HEPARINA (I)	HEPARINA+PLASMA (II)
$\bar{X}$ = 45,600	$\bar{X}$ = 43,500
S = 32,065	S = 25,209
HEPARINA+ATIII (III)	CONTROL
$\bar{X}$ = 96,700	$\bar{X}$ = 43,600
S = 49,069	S = 21,410

ANOVA    f = 3.04  
 p: ns.

TABLA 37: ANALISIS DE VARIANZA DE LAS PALQUETAS EN TODOS LOS GRUPOS.

tración de heparina, como con heparina y plasma y heparina -- con ATIII (GRAFICAS 1, 2 y 3).

Se sabe que la actividad inhibitoria de la ATIII es muy lenta por si misma y que se acelera hasta 100 veces con la administración de heparina (5,6). Si consideramos que la ATIII se consume igual que los factores de la coagulación durante -- la CID, situación que se evidenció en nuestro estudio en don-- de todos los valores previos a cada uno de los tratamientos -- estuvieron por abajo de lo normal, entonces el sustrato para la acción de la heparina es pobre y por lo tanto la adminis-- tración de heparina sólo puede tener poco efecto comparada -- con el mismo cuando es heparina con plasma o heparina con -- ATIII.

Al comparar los 4 grupos con análisis de varianza obtuvimos una diferencia estadísticamente significativa con  $f$  de -- 7,85 y  $p < 0.01$  (GRAFICA 4), y por rango Studentizado se de -- muestra que la diferencia más significativa fue entre el gru-- po control y el manejado con heparina y ATIII, de tal manera que fue esta combinación del sustrato puro más heparina la -- que tuvo mejores resultados en el tratamiento en cuanto al TP lo que apoyaría la necesidad de utilizar en este tipo de pa -- cientes la heparina con ATIII. Sin embargo el hecho de que la  $t$  para muestras pareadas haya mostrado mejoría del TP tanto -- en el grupo manejado con heparina como el manejado con heparina y plasma apoyan que de no contarse con los concentrados de ATIII la heparina puede ser un tratamiento efectivo aunado al plasma fresco como fuente de ATIII recordando que el sustrato está disminuído en este tipo de pacientes (GRAFICA 4).

Otra de las variables que por muchos autores ha sido propuesta como el marcador más fiel para seguir la evolución de este tipo de pacientes es el fibrinógeno. Se entiende que al aplicar la heparina y unirse al inhibidor de la trombina y és

te a la trombina disminuye la conversión de fibrinógeno en fibrina de tal manera que la administración de heparina, al frenar la cascada de la coagulación, eleva los niveles de fibrinógeno.

Esto aumenta al agregar ATIII como ha sido reportado por otros autores (24) y se corrobora en nuestro estudio ya que al comparar cada uno de los grupos con los valores previos al tratamiento únicamente el grupo de heparina y ATIII tuvo una diferencia significativa estadísticamente con  $t$  de 2.20 y  $p < 0.05$  (GRAFICA 7).

Sin embargo al estudiar los valores finales de todos los grupos mediante análisis de varianza no se obtuvo diferencia significativa (GRAFICA 8). Esto lo explicamos a través de la elevación que de cualquier manera mostró el grupo de heparina sola (GRAFICA 5) y el de heparina más plasma (GRAFICA 6).

Un marcador menos confiable es el TTP debido a que involucra una mayor cantidad de proteínas y en nuestro estudio el TTP tendió a disminuir en todos los grupos y en ninguno de ellos se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa (GRAFICAS 9, 10, 11 y 12).

Un hecho reportado en la bibliografía es que la ATIII se encuentra disminuida en la CID (26). También se reporta que la administración de heparina sola puede consumir aún más los niveles de ATIII; en nuestro estudio la evolución de la ATIII plasmática en el grupo I tratado con heparina fue muy variable. La dispersión final en este grupo (I) fue muy amplia, pero desde el punto de vista estadístico no se puede apoyar una disminución, lo que explica el incremento en las otras variables estudiadas en este grupo, ya que se obtuvo una  $t$  de 0.9 que no fue significativa (GRAFICA 13). La evolución de la - -

ATIII en el grupo II fue en ascenso pero sin diferencia estadísticamente significativa (GRAFICA 14) pero en cambio cuando se administró la heparina con ATIII si hubo un aumento estadísticamente significativo de los niveles de ATIII plasmática con  $t$  de 2.23 y  $p < 0.05$  (GRAFICA 15). El ascenso de ATIII en los grupos I y II aunque no fue estadísticamente significativo, se elevó lo suficiente como para borrar la diferencia con el grupo de heparina y ATIII al estudiar los niveles finales mediante análisis de varianza (GRAFICA 16). Esto apoya la posible utilidad de usar heparina con plasma cuando no se cuenta con los concentrados de ATIII.

En cuanto al FV llama la atención que el aumento sólo -- fue significativo en el grupo I (GRAFICA 17). En los grupos -- II y III si hubo aumento también pero no fue significativo estadísticamente (GRAFICAS 18 y 19). Sin embargo el hecho de -- que la  $f$  en el análisis de varianza haya sido significativa -- debido a los incrementos en los grupos I y III que apoya que el incremento que hubo en el grupo III fue importante (GRAFICA 20).

En lo referente a los PLF sabemos que dependen de la lisis del coágulo y de la formación de fibrina así como de la actividad de las células reticuloendoteliales de tal manera que su eliminación del torrente circulatorio es más lenta y eso explica que en nuestro estudio no se modificó en ninguno de los 3 grupos. No se obtuvo diferencia estadísticamente significativa con alguno de los tres tratamientos (GRAFICAS 21, 22, 23 y 24).

Por último las plaquetas no son un indicador de la coagulación y su cantidad en la sangre depende de muchos y diversos factores y en nuestro estudio no se modificaron significativamente en los tres grupos estudiados (GRAFICAS 25, 26, 27 y 28).



## 9. CONCLUSIONES

- I) En el tratamiento de la CID la heparina mostró ser efectiva ya que hubo diferencia estadísticamente significativa en el TP y en el  $F\bar{V}$ .
- II) La combinación de heparina con plasma también mostró ser efectiva ya que hubo diferencia estadísticamente significativa en el TP.
- III) En nuestro estudio el tratamiento ideal para la CID fue la combinación de ATIII con heparina ya que fue el que mayor número de variables tuvo con diferencia estadísticamente significativa (TP, ATIII y fibrinógeno) y al hacer el análisis de todos los grupos fue el que mayor diferencia mostró.

GRAFICAS

T. P.  
HEPARINA

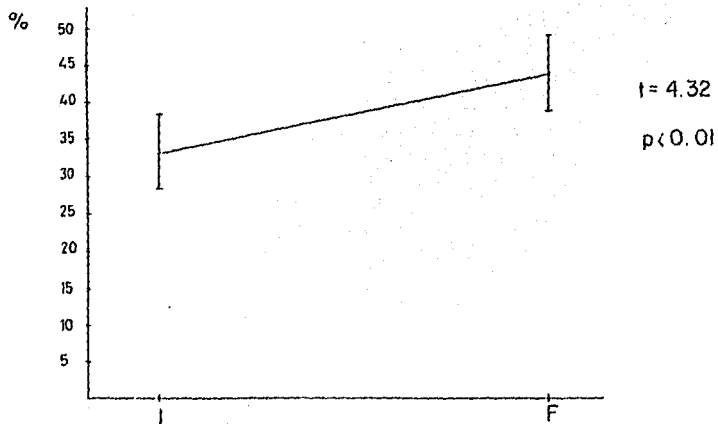


FIG. 1: COMPARACION DE LOS VALORES DE T.P. AL INICIO Y AL FINAL DEL TRATAMIENTO CON HEPARINA.

T. P.  
HEPARINA - PLASMA

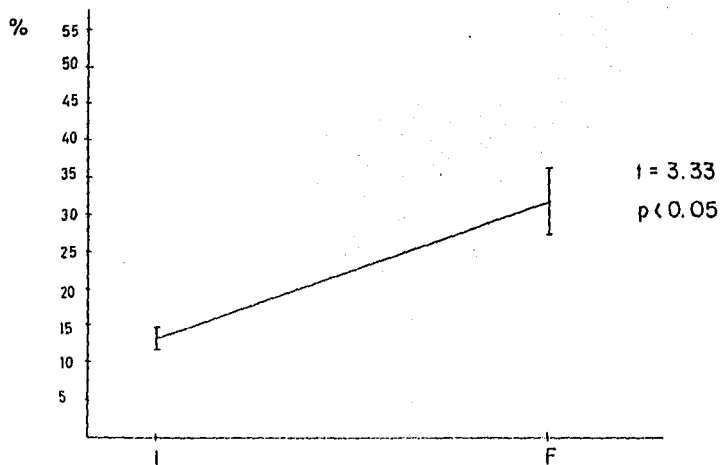


FIG. 2: COMPARACION DE LOS VALORES DE T.P. AL INICIO Y AL FINAL DEL TRATAMIENTO CON HEPARINA Y PLASMA.

T. P.

HEPARINA - ANTITROMBINA III

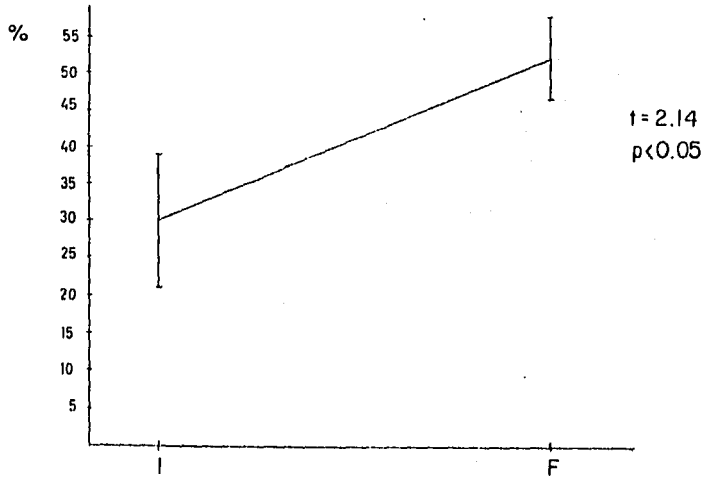


FIG.3 : COMPARACION DE LOS VALORES DE T.P. AL INICIO Y AL FINAL DEL TRATAMIENTO CON HEPARINA Y AT III.

T.P.

anova  $f = 7.85$   
 $p < 0.01$

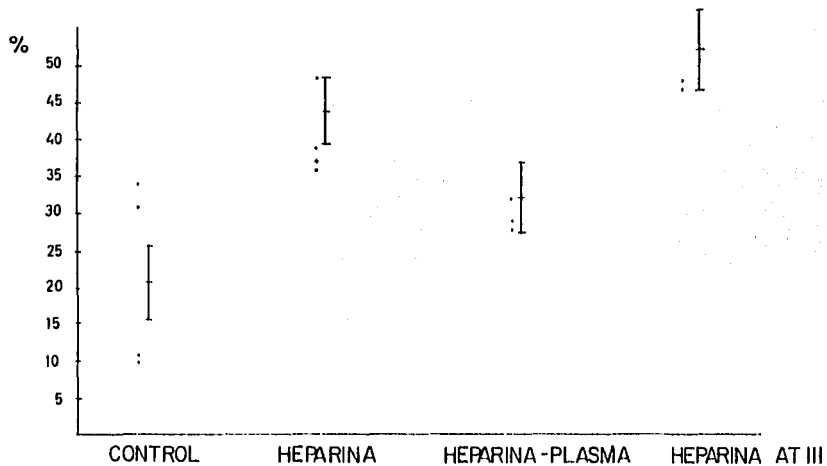


FIG.4 : ANALISIS DE VARIANZA DE LOS VALORES DE  
T.P. DE TODOS LOS GRUPOS ENTRE SI.

FIBRINOGENO  
HEPARINA

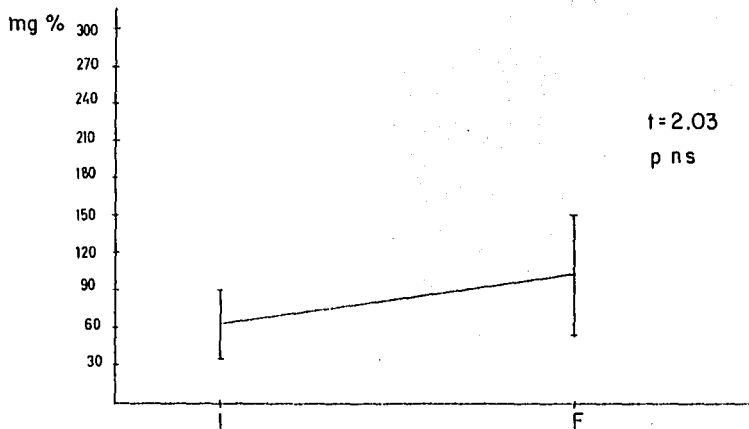


FIG. 5 : COMPARACION DE LOS VALORES DE FIBRINOGENO  
AL INICIO Y AL FINAL DEL TRATAMIENTO CON  
HEPARINA.

FIBRINOGENO  
HEPARINA - PLASMA

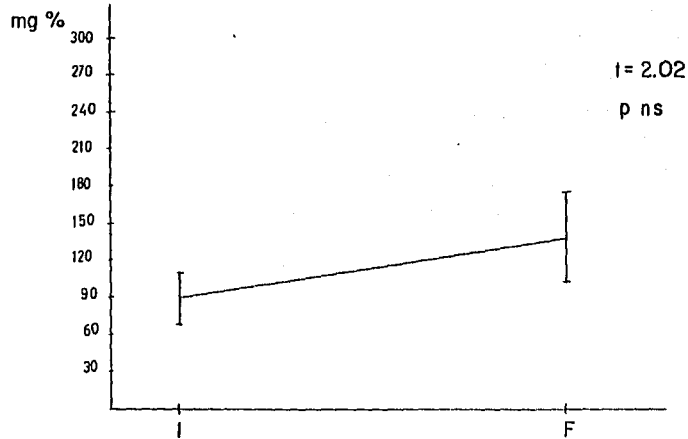


FIG.6: COMPARACION DE LOS NIVELES DE FIBRINOGENO AL INICIO Y AL FINAL DEL TRATAMIENTO CON HEPARINA Y PLASMA.



FIBRINOGENO  
HEPARINA - A T III

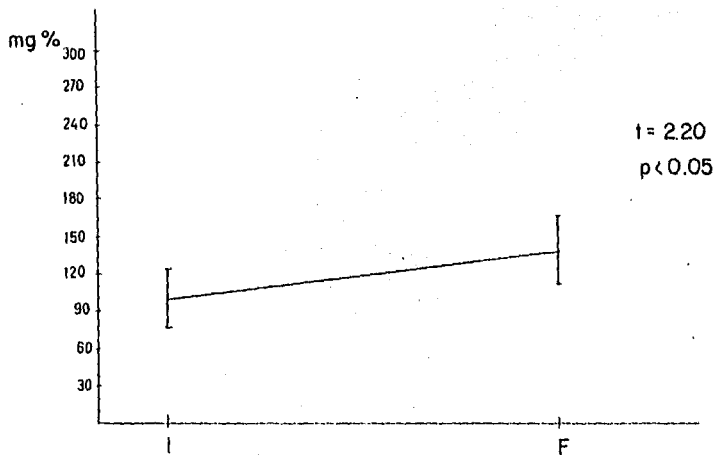


FIG.7 : COMPARACION DE LOS NIVELES DE FIBRINOGENO  
AL INICIO Y AL FINAL DEL TRATAMIENTO CON  
HEPARINA Y AT III.

# FIBRINOGENO

anova  $f = 0.38$   
 $p$  ns

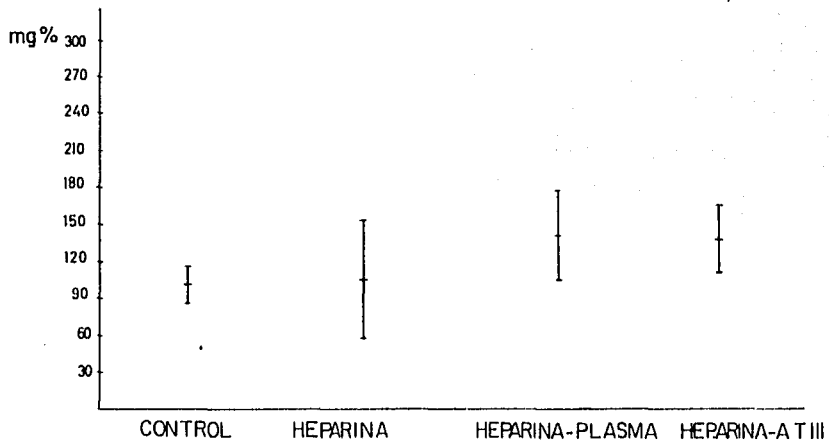


FIG.8 : ANALISIS DE VARIANZA DE LOS NIVELES DE FIBRINOGENO DE TODOS LOS GRUPOS ENTRE SI.

T. T. P.  
HEPARINA

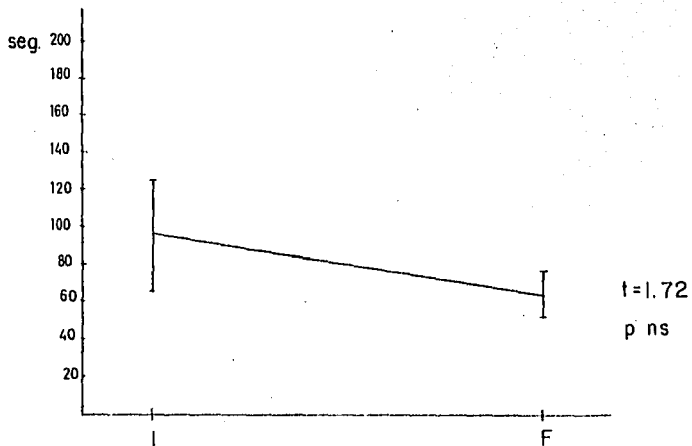


FIG.9 : COMPARACION DE LOS VALORES DE T.T.P. AL INICIO Y AL FINAL DEL TRATAMIENTO CON HEPARINA.

T. T. P.  
HEPARINA - PLASMA

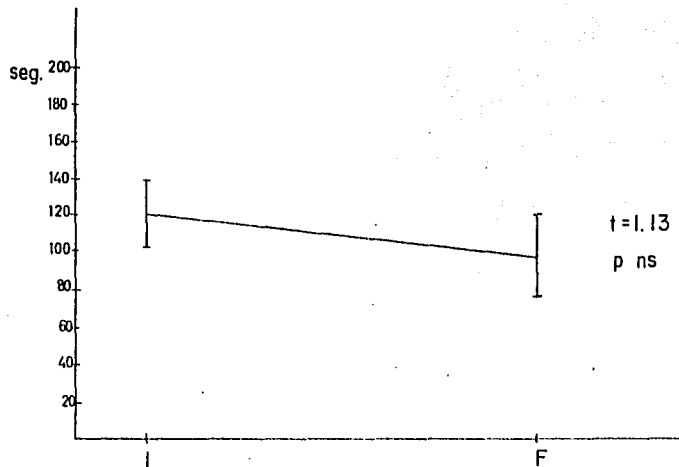


FIG. 10 : COMPARACION DE LOS VALORES DE T.T.P. AL INICIO Y AL FINAL DEL TRATAMIENTO CON HEPARINA - PLASMA.

T.T.P.  
HEPARINA - AT III

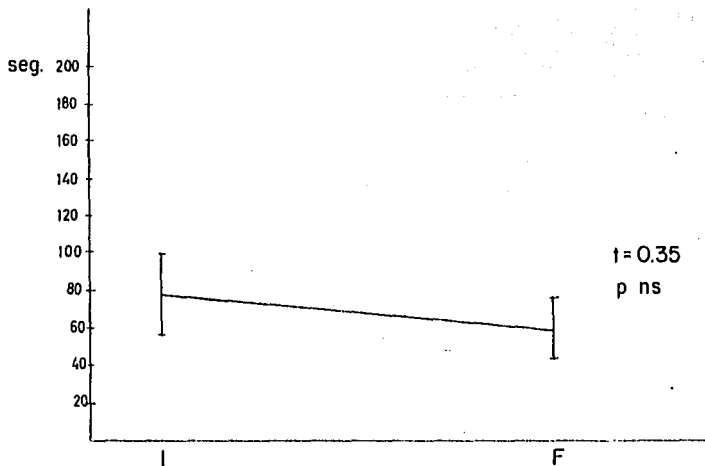


FIG.II: COMPARACION DE LOS VALORES DE T.T.P. AL INICIO Y AL FINAL DEL TRATAMIENTO CON HEPARINA Y AT III.

T.T.P.

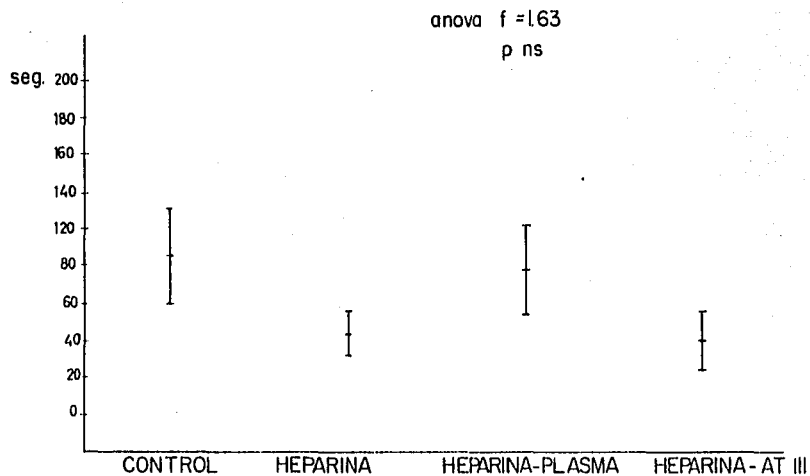


FIG.12 : ANALISIS DE VARIANZA DE LOS VALORES DE T.T.P.  
DE TODOS LOS GRUPOS ENTRE SI.

AT III  
HEPARINA

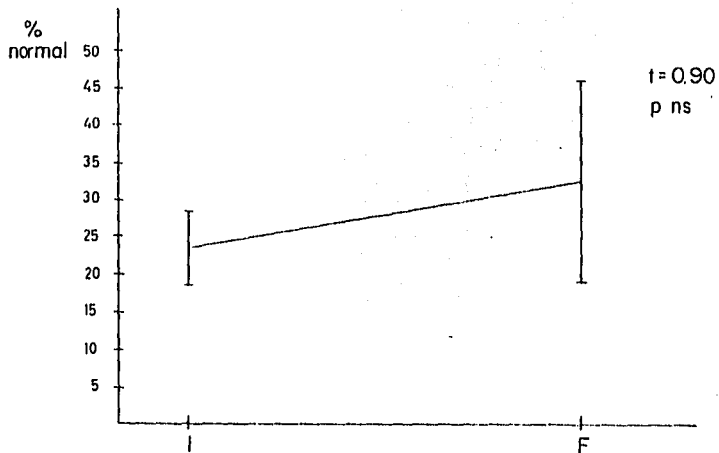


FIG.13 : COMPARACION DE LOS VALORES DE AT III PLASMATICA AL INICIO Y AL FINAL DEL TRATAMIENTO CON HEPARINA.

A T III  
HEPARINA - PLASMA

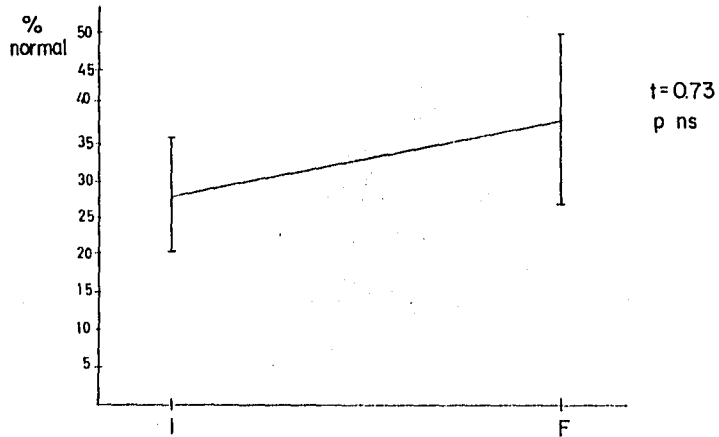


FIG.14 : COMPARACION DE LOS VALORES DE A T III  
PLASMATICA AL INICIO Y AL FINAL DEL  
TRATAMIENTO CON HEPARINA Y PLASMA.



AT III  
HEPARINA - AT III

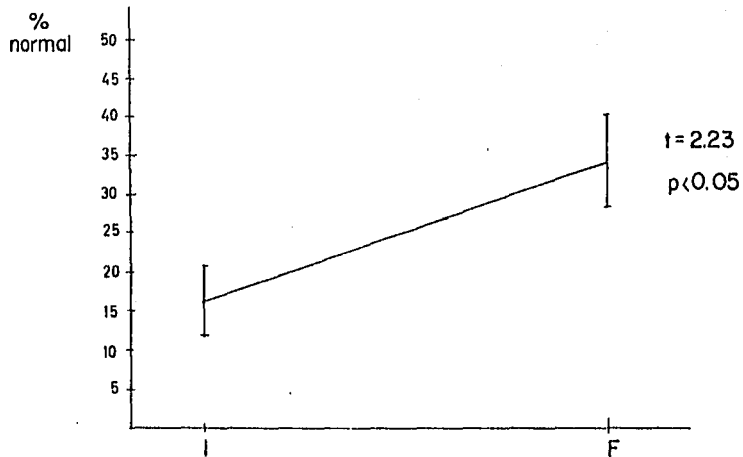


FIG.15 : COMPARACION DE LOS VALORES DE ATIII PLASMATICA AL INICIO Y AL FINAL DEL TRATAMIENTO CON HEPARINA Y AT III.

A T III

anova  $f = 0.73$

$p$  ns

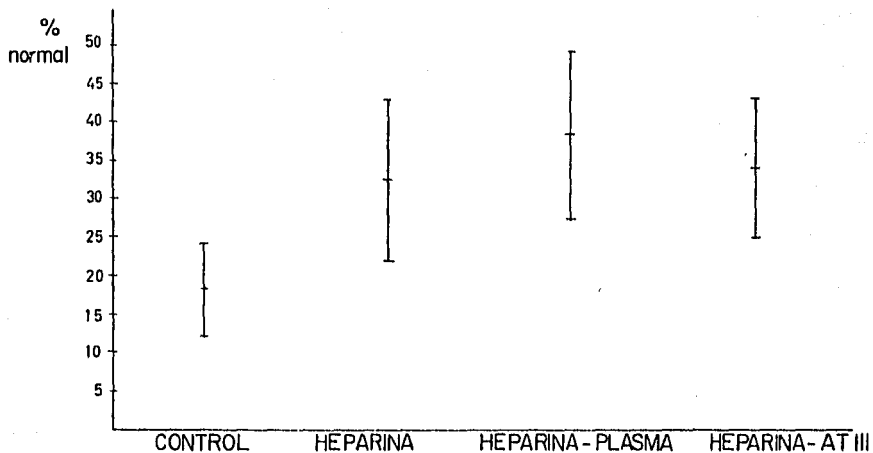


FIG.16 : ANALISIS DE VARIANZA DE LOS VALORES DE AT III PLASMATICA DE TODOS LOS GRUPOS ENTRE SI.

F V  
HEPARINA

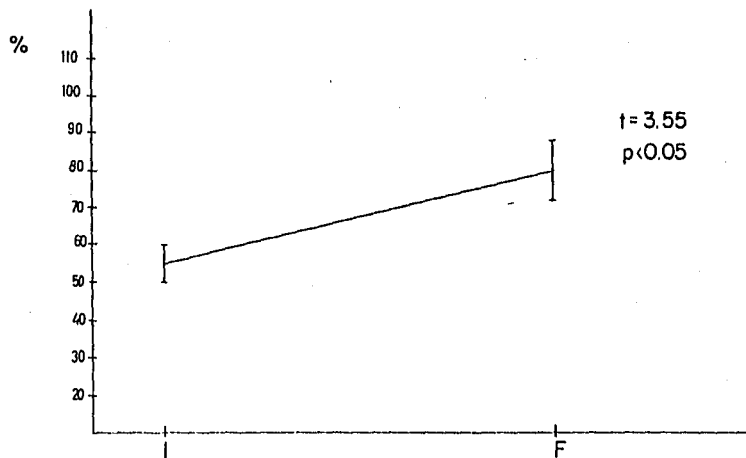


FIG.17 : COMPARACION DE LOS VALORES DE FACTOR V  
AL INICIO Y AL FINAL DEL TRATAMIENTO CON  
HEPARINA.

F V  
HEPARINA-PLASMA

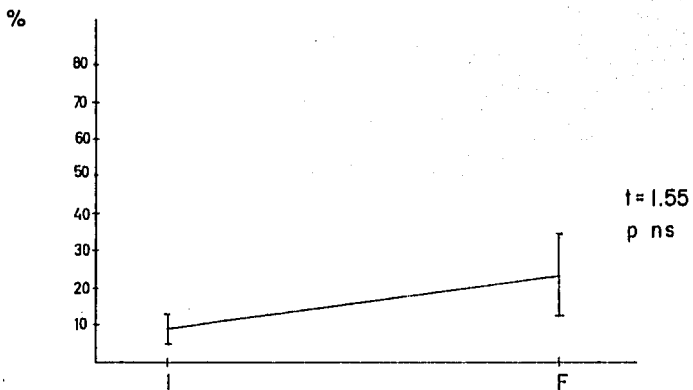


FIG.18 : COMPARACION DE LOS VALORES DE FACTOR V AL INICIO Y AL FINAL DEL TRATAMIENTO CON HEPARINA- PLASMA.

F V  
HEPARINA-AT III

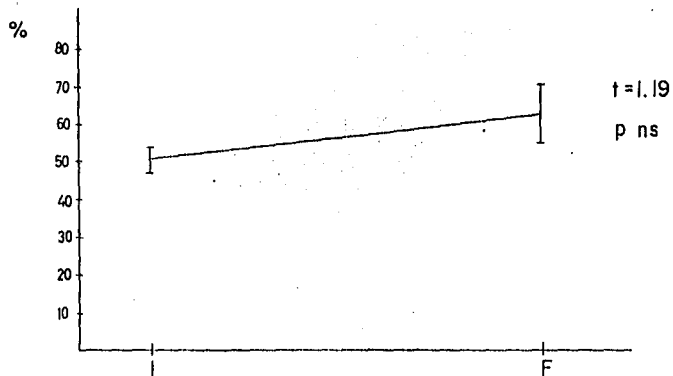


FIG.19 : COMPARACION DE LOS VALORES DE FACTOR V AL INICIO Y AL FINAL DEL TRATAMIENTO CON HEPARINA Y AT III.

F V

anova  $f = 5.54$   
 $p < 0.01$

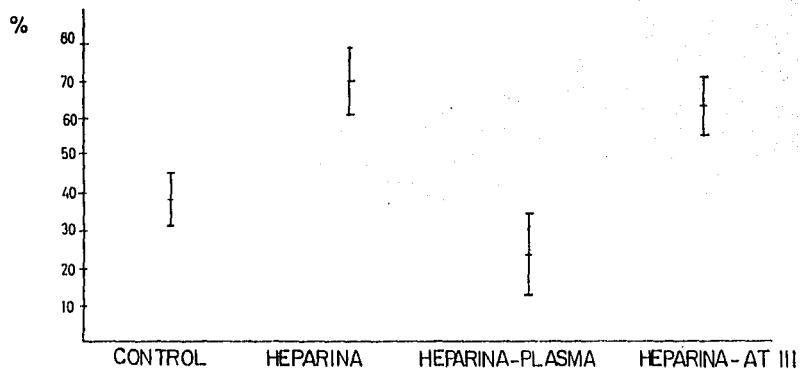


FIG.20 : ANALISIS DE VARIANZA DE LOS VALORES DE FACTOR V DE TODOS LOS GRUPOS ENTRE SI.

P. L. F.  
HEPARINA

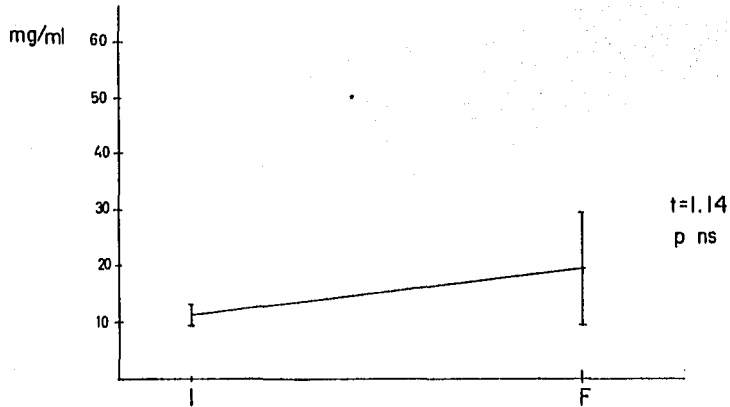


FIG. 21: COMPARACION DE LOS VALORES DE P.L.F. AL INICIO Y AL FINAL DEL TRATAMIENTO CON HEPARINA.

P. L. F.  
HEPARINA- PLASMA

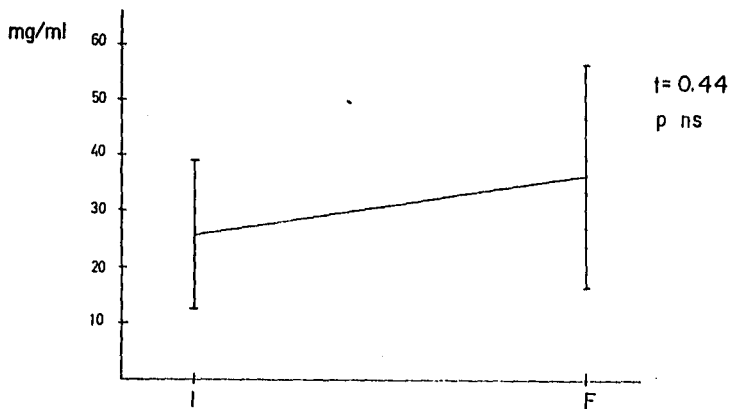


FIG.22 : COMPARACION DE LOS VALORES DE P.L.F. AL INICIO Y AL FINAL DEL TRATAMIENTO CON HEPARINA - PLASMA.



P.L.F.  
HEPARINA - AT III

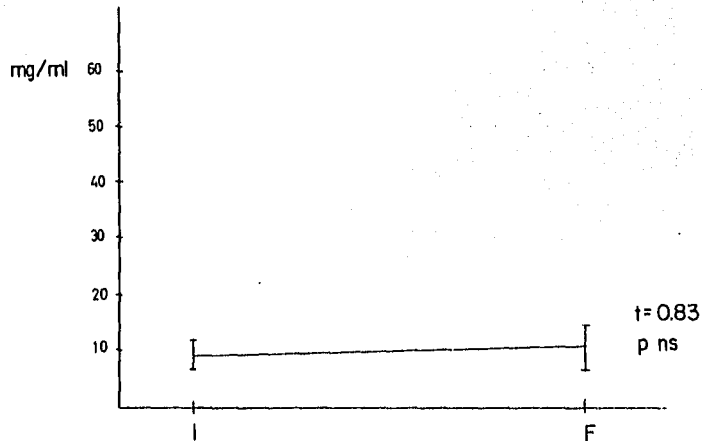


FIG. 23 : COMPARACION DE LOS VALORES DE P.L.F. AL INICIO Y AL FINAL DEL TRATAMIENTO CON HEPARINA Y AT III.

P.L.F.

anova  $f=0.75$   
p ns

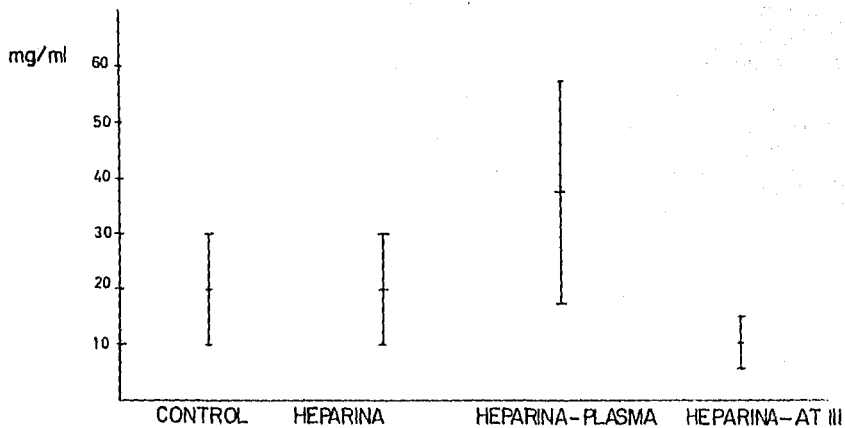


FIG.24 : ANALISIS DE VARIANZA DE LOS VALORES  
DE P.L.F. DE TODOS LOS GRUPOS ENTRE SI.

# PLAQUETAS

## HEPARINA

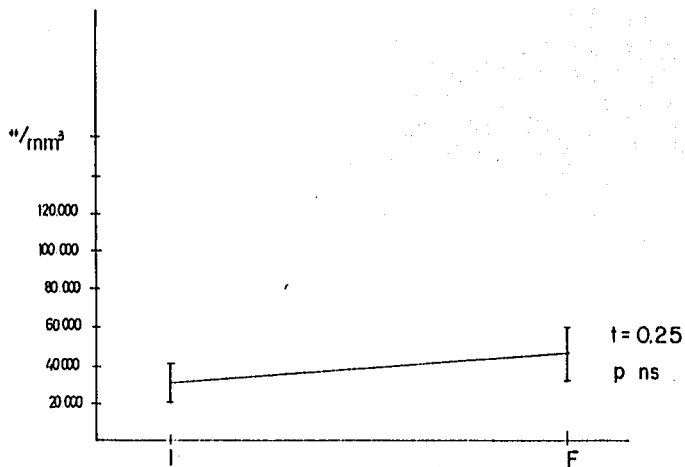


FIG. 25 : COMPARACION DE LOS VALORES DE PLAQUETAS AL INICIO Y AL FINAL DEL TRATAMIENTO CON HEPARINA.

PLAQUETAS  
HEPARINA - PLASMA

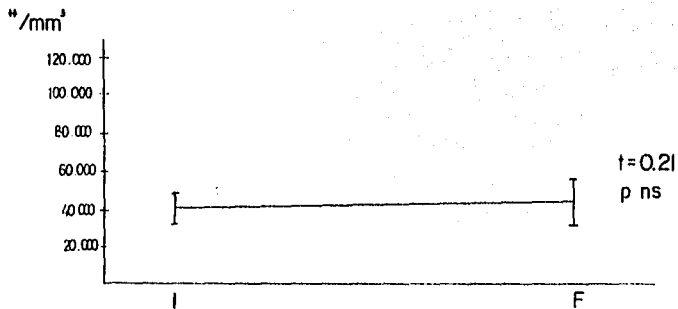


FIG.26 : COMPARACION DE LOS NIVELES DE PLAQUETAS  
AL INICIO Y AL FINAL DEL TRATAMIENTO CON  
HEPARINA Y PLASMA.

PLAQUETAS  
HEPARINA-AT III

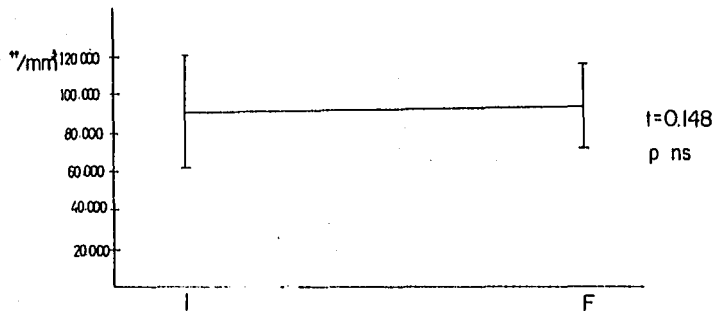


FIG.27 : COMPARACION DE LOS NIVELES DE PLAQUETAS  
AL INICIO Y AL FINAL DEL TRATAMIENTO CON  
HEPARINA Y AT III.

# PLAQUETAS

anova  $f = 3.04$   
p ns

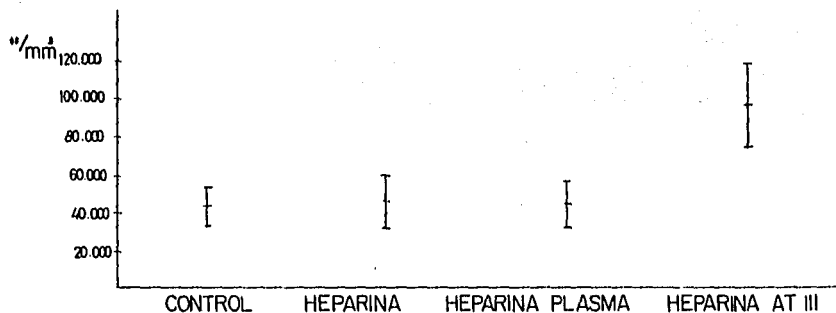


FIG.28 : ANALISIS DE VARIANZA DE LOS NIVELES DE PLAQUETAS DE TODOS GRUPOS ENTRE SI.

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. Rosemberg, R.: THE PURIFICATION AND MECHANISM OF ACTION OF HUMAN ANTITHROMBIN-HEPARIN COFACTOR. J Biol Chem 1973; 248: 6490-6505.
2. Von Kaula E.: ANTITHROMBIN III AND DISEASES. Am J Clin Pathol 1967; 48: 69-80.
3. Abilgaard U.: RECOGNITION AND TREATMENT OF INTRAVASCULAR COAGULATION. J Pediatr 1969; 74: 163-176.
4. Rosemberg R.: BIOCHEMISTRY AND FUNCTION OF ANTITHROMBIN III AS A SERINE PROTEASE INHIBITOR AND HEPARIN COFACTOR. Ann Univ Sarav Med 1983; suppl 3: 13-14.
5. Rosemberg R.: ACTIONS AND INTERACTIONS OF ANTITHROMBIN AND HEPARIN. N Eng J Med 1975; 292: 146-157.
6. Wayne W.: ON THE RELIABILITY OF THE USE OF HEPARIN IMMobilized ON AGAROSE FOR THE STUDY OF THE INTERACTIONS - - AMONG HEPARIN, THROMBIN AND ANTITHROMBIN. Thromb Haemost 1982; 48: 84-86.
7. Zimmermann R.E.: ACTIVATION OF ANTITHROMBIN III. Ann - - Univ Sarav Med 1983; suppl.: 29-30.
8. Hoechst UK ltd, Behring Diagnostics: QUANTITATIVE DETERMINATIONS OF PLASMA PROTEINS BY RADIAL IMMUNODIFFUSIONS. Behring Publications 1983.

9. Chan V.: THE DETERMINATION OF ANTITHROMBIN III BY RADIO-INMUNOASSAY AND INTS CLINICAL APPLICATION. Britt J Haematol 1979; 41: 563-572.
10. TenCate J. W.: ANTITHROMBIN III CLINICAL SIGNIFICANCE. Acta Chir Scand 1982; suppl. 509: 101-103.
11. Jespersen J.: DIFFERENCES BETWEEN FUNCTIONAL AND IMMUNOLOGIC DETERMINATIONS OF PLASMA ANTITHROMBIN DURING THE TREATMENT OF DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION BY INFUSION ON ANTITHROMBIN III CONCENTRATE. Acta Chir Scand 1983; 105-107.
12. Teger-Nilson: ANTITHROMBIN IN INFANCY AND CHILDHOOD. Acta Paediatr Scand 1975; 64: 624-628.
13. Witt I.: ANTITHROMBIN III ACTIVITY DURING INFANCY AND CHILDHOOD. Ann Univ Sarav Med 1983; suppl 3: 145-148.
14. Behring Institute: BERICHROM ANTITHROMBIN III REAGENT -- FOR THE DETERMINATION OF ATIII. Behrin pub. 196, 1983.
15. Mersky C.: THE DEFIBRINATION SYNDROME: CLINICAL FEATURES AND LABORATORY DIAGNOSIS. Britt J Haemat 1967; 13: 528-549.
16. Corrigan J.: CHANGES IN THE BLOOD COAGULATION SYSTEM -- ASSOCIATED WITH SEPTICEMIA. N Engl J Med 1968; 279: 851-856.
17. Corrigan J.: HEPARIN THERAPY IN SEPTICEMIA WITH DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION. N Engl J Med 1970; 283; 778-782.
18. Corrigan J.: EFFECT OF HEPARIN IN EXPERIMENTAL GRAM-NEGATIVE SEPTICEMIA. J Infect Dis 1975; 131; 138-143.



19. Aquino J.: VALOR DE LA HEPARINA EN LACTANTES CON COAGULO PATIA POR CONSUMO DEBIDA A SEPTICEMIA. Bol Med Hosp. Inf. Mex. 1974; 31: 73-84.
20. Castañeda: HEPARINA EN INFUSION CONTINUA EN LACTANTES -- CON COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA. Bol. Med. Hosp. Inf. Mex. 1977; 34: 527-535.
21. Whaum J.M.: EXPERIENCE WITH DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION IN A CHILDREN'S HOSPITAL. CMA Jour 1972; 107; 963-966.
22. Feinstein D.: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF DISSEMINATED - INTRAVASCULAR COAGULATION: THE ROLE OF HEPARIN THERAPY. Blood 1982; 60: 284-287.
23. Schamm W.: CONGENITAL AND ACQUIRED ANTITHROMBIN III DEFICIENCY, CLINICAL SYMPTOMS AND THERAPY WITH ANTITHROMBIN III CONCENTRATE. Ann Univ Sarav Med 1983; suppl 3: 137-140.
24. Schipper H.: ANTITHROMBIN III TRANSFUSION IN DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION. Lancet 1978; 854-856.
25. Buller H.R.: ANTITHROMBIN III INFUSION IN PATIENTS UNDER GOING PERITOVENOUS SHUNT OPERATION: FAILURE IN THE PRE - VENTION OF DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION. Thromb Haemost 1983; 49: 128-131.
26. Vinazzer H.: PRELIMINARY REPORT ON THE RECOVERY AND ON - THE BIOLOGICAL HALF-LIFE ON ANTITHROMBIN III. Ann Univ Sarav Med 1983; suppl 3: 185-186.

27. Novakova A.: TRETMENT WHIT ANTITHROMBIN III CONCENTRATES IN EMERGENCY SITUATIONS. Ann Univ Sarav Med 1983: suppl 3: 189-190.
28. Thaller E.: CLINICAL AND THERAPEUTIC ASPECTS OF HEREDITARY AND ACQUIRED ANTITHROMBIN III DEFICIENCIES. Ann Univ Sarav Med 1983; suppl 3: 121-129.
29. Hawiger J.: MEASSUREMENT OF FIBRINOGEN AND FIBRIN DEGRADATION PRODUCTS IN SERUM BY STAPHYLOCOCAL CLUMPING TEST. - J Lab Clin Med 1970; 75: 93-100.
30. Clauss A.: GERRUNUNGS PHYSIOLOGICS. Acta Haemat 1957; 17; 237-239.
31. Barrantes B.A.: HEMOSTASIA Y TROMBOSIS, TECNICAS DE ESTUDIO E INTERPRETACION. Edit Caja Costarricense S.S. Lab - Invest Clin Mex 1a. ed. Costa Rica, 1980.
32. Brecher G.: MORPHOLOGY AND ENUMERATION OF HUMAN BLOOD -- PLATELETS. Clin Hemat 7a. ed. Febiger Philadelphia 1974, pp. 1053.