

11218

1/1/74



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios Superiores

Curso de Especialización en Hematología

Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza IMSS

ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA EN LA
LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCITICA (LAP).
ESTUDIOS LONGITUDINALES EN 19 PACIENTES.

Tesis Profesional

Que para obtener el Título de

H E M A T O L O G O

p r e s e n t a

DRA. MA. ELENA JIMENEZ TARDIO



IMSS

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

S U M A R I O

INTRODUCCION

HIPOTESIS	I
OBJETIVOS	II
MATERIAL Y METODOS	III
RESULTADOS	IV
COMENTARIO	V
CONCLUSIONES	VI

ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA EN LA LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCITICA (LAP. ESTUDIOS LONGITUDINALES EN 19 PACIENTES.

La LAP es una sub-unidad rara e importante de la Leucemia Mieloblastica aguda (LAM) correspondiendo al 15% (1) cuya variante morfológica y clínica está bien establecida; reconocida de los otros tipos de leucemia por su asociación frecuente con manifestaciones hemorrágicas, y su importancia en la morbi-mortalidad de estos pacientes; la frecuencia de estos padecimientos corresponden el 3.5% de las leucemias del adulto y casi el 17% de las LMA (2). La edad varía desde la primera década hasta la 9a., siendo más frecuente en la 4a. y sin distinción de sexo.

Esta patología está claramente definida como una maduración normal, proliferación y liberación de los Leucocitos de la serie granulocítica en el estado de promielocitos, células anormales que predominan en la médula ósea (MO) y cuyo hallazgo morfológico más notable es la hipergranularidad citoplasmática y abundantes cuerpos de Auer; las características morfológicas y el número de promielocitos nos define su carácter siendo del 8 al 26 % en la MO de pacientes con LAM y más del 36% en la LPA para ser considerada como tal (2). Recientemente se han referido a una variante morfológica caracterizada por ausencia de granulación gruesa primaria en el examen microscópico de luz. Esta variante ha sido mencionada como una Leucemia Mielogena Atípica Aguda (Berger et al - 1979), leucemia microgranular (Colomb, 1980) y Leucemia aguda promielocítica atípica por Bennett, 1980. Robert y Col han descrito 21% de células leucémicas de microgranular caracterizado por un núcleo plegado o lobulado y granulaciones menos abundantes y más finas que en la LAP típica (3). Sjogren sugiere que el índice mitótico es útil para diferenciar la LAP de otras condiciones de apariencia morfológica similar. Los pacientes suelen cursar con las siguientes anomalías; ver cuadro 1.

Cuadro No. 1

Anomalías en pacientes con LAP Leucemia Aguda Promielocítica.	
Alteraciones más frecuentes.	
Alteraciones cromosómicas:	De lesión y traslocación del brazo largo del cromosoma.
Alteraciones bioquímicas:	Aumento de vitamina B 12
Alteraciones de coagulación:	Cuagulación intravascular diseminada (CID) Fibrinólisis primaria ó ambas.
Alteraciones hemorrágicas:	Cutaneas Mucosas Sistema Nervioso Central (SNC)

1.- Alteraciones cromosómicas.

Algunos pacientes cursan con cariotipos anormales como son: De la -
sion parcial del brazo largo del cromosoma 17, descrita por Gelón y
pseudodiplosia. Robert y col. estudiaron 8 pacientes con LAP tónico,
encontrando en 3, traslocación del cromosoma 17 y en 4 pacientes de
9 estudiados de la variante LAP microgranular (3)

2.- Alteraciones bioquímicas como el incremento de vitamina B 12. Rasck
milwitz encontró en 5 pacientes niveles que oscilaban de 2 a 16 -
mil picogramas. (Normal de 300 a 100 Pgrs.)

3.- Alteraciones de coagulación.

Didisheim en 1964, Verstrate 1970, Green 1972, Gilber y Gralnick -
1972. Los estudios quinéticos que efectuaron del factor VIII y fi -
brinógeno han revelado disminución de sobrevida media; durante los
episodios de sangrado han considerado a la coagulación intravascu -
lar (CID) como la más consistente anomalía de la coagulación, en
contrando prolongación del tiempo de trombina (TT), tiempo de pro -
trombina TP y tiempos de reptilasa, productos de degradación de fi -
brinógeno, niveles bajos de factor V y fibrinógeno, encontrado valo -
res normales o aumentados en algunos pacientes. Quigley 1967 repor -
tó el aumento de factor tisular en uno de sus pacientes; y corrobor -
ado por Helmann en 1972; Gralnick y Abrell 1973, encontraron incre -
mento del factor tisular en el núcleo como también en los gránulos -
de los promielocitos, sugiriendo qu esto, en los pacientes puede -
ser responsable para el inicio de la CID (4).

En 1963 Rosenthal no demostró la fibrinolisis primaria como -
causa de hipofibrinogenemia (5).

Gielber y Gralnick estudiaron la sobrevida del fibrinógeno -
marcado con I 125 encontrando una sobrevida de:

2,94 días en 5 pacientes con LLA
1,9 días en 3 pacientes con LMA
0,7 días en 44 pacientes con LPA

Comparados con un grupo control de 16 pacientes, cuyas sobre -
vidas fué de 3,69 días, demostrando con esto una actividad tisular -
aumentada que desencadena la diátesis hemorrágica en este tipo de -
pacientes (6). Recientemente se ha sugerido la fibrinolisis prima -
ria como una causa de la diátesis hemorrágica. R. Edbring demostró -
proteasas granulocíticas neutrales en el plasma de los pacientes -
con LAM y septicemia como son: la elastasa proteasa. (ELP) y la -

quimiotriósina (QLP), cuya actividad proteolítica contra los factores de coagulación han sido demostrados (I, II, V, VIII, XII, XIII) con capacidad de formar productos de fragmentación por la fibrinólisis (PFF). Estos productos son inhibidos por las anti-proteasas plasmáticas tales como la alfa 1 antitriósina y alfa-2 macroglobulina. A pesar de la presencia de anti-proteasas-elastasas, con adición de enzima elastasa proteasa al plasma normal, dió como resultado un defecto de coagulación invitro, similar al que ocurre en los pacientes (7). Plo^r y Edington han demostrado también que las proteasas leucocitarias digieren la fibrina y fibrinógeno generando productos que interfieren con la polimerización de la fibrina. (8)

4.- Alteraciones hemorrágicas.

La diátesis hemorrágica a menudo precede al diagnóstico de leucemia de 2 a 8 semanas, siendo frecuentes, las petequias, equimosis, sangrado en venopuntura y punción de Médula Osca (MO) y en algunos casos puede haber confluencia de equimosis, ecistaxis se presente en el 50% de los pacientes, la menometrorragia es muy común en el grupo de mujeres de edad menstrual, sangrados gastro-intestinales ó intra-cerebrales-usualmente ocurre como un evento terminal. (9) La mayoría de las muertes se presentan en una etapa temprana de la enfermedad debido a hemorragias intracraneales y gastrointestinales, la causa principal reportada es la hipofibrinogenemia, debido a coagulación intravascular, fibrinólisis primaria o ambas como ya mencionamos anteriormente.

La terapéutica de esta enfermedad se ha llevado en 2 formas: El ataque quimioterapéutico de las células leucémicas y el control de la diátesis hemorrágica. La quimioterapia había sido generalmente ineficaz; sin embargo Bernard en 1973 reportó un 50% de remisión, usando daunorrubicina como el único agente quimioterapéutico; para las alteraciones de coagulación administraron heparina 50 U/kg. intravenosa (I. V.) de 4a 6 hrs. ó en perfusión continua de 100 a 200 U/Kgr/d. una vez que se encontraba instalado clínicamente la CID (9). El tratamiento con plasma fresco (1-2 U x 10 kgrs/d.) y la necesidad de mantener el número de plaquetas más de 50 mil Xmm³ aproximadamente han sido reportadas por Dreyfus y col. En 1973 sin llegar a utilizar otras fracciones de sangre en forma profiláctica a pesar de haber combinado la daunorrubicina con citocin arabinósido como tratamiento primario. La introducción de estos fármacos produjeron mejorías en la supervivencia; cuando se emplean solos producen una remisión de 25-55%. Los ensayos preliminares de combinación de quimioterapia de citocin arabinósido con ótuinguaninay daunorrubicina han sido reportadas pero la proporción de inducción de remisión-

en el curso de 5 días de estas 3 drogas, probablemente no son superiores cuando se usan 2 drogas⁹⁻¹⁰). Robert y col. en 1976 (11) investigaron la eficacia de las 3 drogas: 6 tioguanina citosin arabinosido y daunorrubicina en forma intensiva, ciclo de 7 días para una reducción importante de las células leucémicas, obteniendo respuesta elevada, llegando a una remisión completa de 79% de 28 pacientes tratados; la duración de la remisión media fue de 280 días y la media de supervivencia fue de 375 días; estos resultados fueron superiores a los reportados hasta esa fecha; esto llevó a la conclusión de que la remisión de la enfermedad por tiempo más prolongado, con un régimen quimioterapéutico más intensivo, es útil. Estos pacientes tuvieron apoyo terapéutico como transfusiones de sangre, plaquetas, leucocitos, antibióticos orales no absorbibles y en casos de infección, carbenicilina y aminoglicósidos.

I HIPOTESIS:

Las manifestaciones hemorrágicas en los pacientes con LAP se disminuyen con el empleo de quimioterapia (QT) de citosin arabinosido, (6 - mercapto purina AMA, ácido epsilon-aminocaproico, heparina profiláctica y terapia de componentes sanguíneos.

II Obj. Identificar las alteraciones de coagulación y en las concentraciones de antitrombocitas en observaciones longitudinales en pacientes con LAP y revisar la utilidad de los diferentes tratamientos quimioterápicos y de la coagulación.

III Material y métodos:

En el servicio de hematología se estudiaron 21 pacientes con LAP - en un periodo de 4 años de junio de 1977 a abril de 1981; de los cuales a 19 se les llegó a realizar estudios seriados de coagulación y recibieron diferentes esquemas de tratamiento para su coagulopatía: (probable-fibrinólisis o coagulación vascular diseminada (CID) y para el control de la leucemia promielocítica aguda (LAP).

De acuerdo al periodo de ingreso los pacientes fueron distribuidos en 3 grupos. (Tabla 1)

I Cuatro pacientes recibieron quimioterapia (QT) con: Citosin Arabinosido (Ara-C) 100 a 200 mgrs/mt.² de superficie corporal (SC) durante 5 días, Vincristina 1.6 mgrs/m² S.C., dosis única al iniciar la QT., Adriamicina 30 mgrs/m² S.C. en el primer día del ciclo, Prednisona 60 mgrs/m² S. C. al día por 5 días.

Este tratamiento se reinicia a los 15 días después de haber terminado el ciclo.

Para la coagulopatía recibieron heparina de 0.5 a 1.0 mgrs/K/d. para obtener un efecto anticoagulante leve, que llegarán a corregir con plasma normal a diluciones 1.2 a 1.4; fracciones de sangre:

Paquete globular tratando de mantener 10 gr. de Hb. plaquetas del banco de sangre en forma de concentrados plaquetarios o plasma rico en plaquetas.

Antibióticos para procesos infecciosos sobre agregados.

II Siete pacientes tratados con QT. igual que el primer grupo con ADAP y - para la cuagulopatía se administró heparina a las mismas dosis anteriores. Como terapia de apoyo y fuente de fibrinógeno se les administró crioprecipitados, plasma fresco 100 ml por mt 2 de S.C., el ácido hepsilón aminocaprónico a la dosis de 0.3 mgrs K/C/6 hrs. intra-venosa (IV) - o en infusión continua a los pacientes que tenían cifras menores a 100- mgrs/dl. de fibrinógeno. En caso necesario se les administró otras fracciones de sangre mencionadas ya en el primer grupo así como antibióticos.

III Ocho pacientes recibieron:

Ara-C y 6 mercapto-purina 100 mgrs/m²/c/12 hrs/7 ds.

Adriamicina 40 mgrs/m²/d. los días 5-6 y 7 de cada ciclo.

Este ciclo se repitió cada 21 días aproximadamente, con un máximo de 3 ciclos y se hicieron reducciones de 25 al 50% de la dosis inicial de acuerdo a la magnitud de la neutropenia.

Para la cuagulopatía recibieron ácido epsilon aminocaproico a la misma dosis y forma de administración que el grupo anterior, tratando de mantener el fibrinógeno no menor de 150 mgrs/dl. en los pacientes.

Las fracciones de sangre se utilizan igual que el grupo anterior - excepto 4 pacientes que tuvieron oportunidad de recibir plaquetas de donador único obtenidas por centrifugación intermitente, procurando mantener niveles de 25.000 plaquetas/mm³. El plasma se calculó de acuerdo a los niveles de factores de la segunda fase de coagulación en una concentración mínima normal; los casos que tuvieron deficiencia de vitamina K recibieron 20 mgrs. de vit. K via oral diariamente. Todos fueron manejados con técnicas estrictas de aislamiento y administración de antimicrobianos y antimicóticos por via oral en forma profiláctica.

MÉTODOS:

Los tiempos de tromboplastina parcial activada, tiempo de protrombina, tiempo de trombina, tiempo de reptilasa, lisis de euglobulina, - agregación del estafilococo, factores de la cuagulación, del II al XIII, fibrinógeno por Clauss termoprecipitación e inmunológico se realizaron por las técnicas descritas en el (cuadro II).

Cuadro # 2

PRUEBA	METODO	PREFERENCIA
Tiempo de Protrombina (TP)	(Quick)	(12)
Tiempo de Tromboplas- tina Parcial Activada (TTPA)	(Proctor, Rapaport)	(13)
Tiempo de Trombina (TT)	(Hardisty, Ingran)	(14)
Tiempo de Reptilasa (TR)	(Soria)	(15)
Fibrinógeno	(Clauss)	(16)
Fibrinógeno	(Termoprecipitación)	(17)
Factor VII, II, V, X.	(Dwen, Bollman)	(18)
Factor VIII, IX, X, XI, XII	(Denson)	(19)
Dilución seriada con Sulfato de Protamina	(Niewiarowski)	(20)
Lisis de Euglobulina	(Buckell)	(21)
Productos de fragmenta- ción del fibrinógeno	(Aglutinación del Sta- filococo)	(22)
Antitrombina III	(Inmunodifusión Radial)	(23)
Fibrinógeno	(Por inmunodifusión Radial)	(24)
Plaquetas	(Brecher y Cronkite)	(25)
Hospital Especialidades		C.M.R. (1981)

La alfa-1 antitripsina alfa-2-macroglobulina, plasminógeno ya anti trombina III con técnica de inmunodifusión radial.

Después de observar estos resultados y la evolución de los pacientes se agruparon en 2: 8 pacientes que pertenecían al grupo II y II que murieron antes de los 30 días de su ingreso y el otro grupo de 7 pacientes estaba constituido por los resultados de los que sobrevivieron más de 30 días y que aún estaban vivos.

RESULTADOS:

En la tabla 1 se resumieron los resultados obtenidos en los 3 grupos de pacientes en cuanto al tratamiento administrado para la inducción de remisión, cuagulopatía y la supervivencia de estos 3 grupos.

En relación con los estudios longitudinales de la cuagulación, en las gráficas se anotan los promedios y las desviaciones estandar de los parámetros analizados, en relación al tiempo de evolución. (Tabla 1)

TABLA 1

	Remisión completa R C	Superviven- cia. (días)	Núm. de vi- vos, actual- mente	Q T	Tratamien- to de cog- gulopatía.
Grupo I	0/4 = 0%	13.2	- 0 -	ADAP	HEPARINA + PLAQUE- TAS
Grupo II	1/7 = 14%	50.0	- 0 -	ADAP	HEPARINA + AMICAR + PLAQ. CRIOS.
Grupo III	4/7 = 57%	248	- 2 -	AMA	AMICAR + PLA- QUETAS + - CRIOS +PLAS- MA FRESCO

* 1 paciente excluido por defunción antes de 24 horas.

Las características de la cuagulopatía en la LAP son: hipo fibrinogenemia, elevación de los productos de fragmentación por la fibrinolisis, lisis de euglobulina normal, niveles de factores II, VIII, IX en límites normales. Factor V, en límites inferiores normales con ascenso después del día 15. Factor VII se encuentra generalmente alrededor del 50%, Plasminógeno disminuido, Antitrombina 3 normal. Los valores iniciales de alfa 2 macroglobulina, son normales con descenso como a los 10 días de haber recibido el tratamiento; Alfa 1 antitripsina normal con ascenso también a los 10 días de haber iniciado el tratamiento.

El análisis de los estudios de coagulación en los diferentes grupos sólo permite comparar el grupo II con el III, ya que la información del grupo I fue muy escasa; por la corta supervivencia de los pacientes (Tabla # 2)

TABLA No. 2

DIFERENCIAS ENTRE LOS GRUPOS II y III.

PARAMETRO	GRUPO II	GRUPO III
AT-III (mg/dl)	N = 21	27
	$\bar{X} = 23.5$	24.1
	D.E. = 5.54	4.4
	P = N.S.	
ALFA 1 AT mg/dl	N = 24	24
	$\bar{X} = 642.4$	365.6
	D.E. = 246.4	145.4
	P(0.01)	
ALFA 2 MACROLLOSULINA	N = 25	25
	$\bar{X} = 183.7$	277.7
	D.E. = 62.9	93.6
	P (0.01	
FACTOR II	N = 27	25
	$\bar{X} = 84.1$	92.04
	D.E. = 11.2	21.0
	P = N.S.	
FACTOR V	N = 28	25
	$\bar{X} = 74.14$	77.20
	C.E. = 24.1	34.2
	P = N.S.	

TABLA No. 2 (CONTINUACION).

PARAMETRO	GRUPO II	GRUPO III
FACTOR VII	N = 28	23
	\bar{X} = 46	89.78
	D.E. = 21.1	38.2
	P = (0.01	
FACTOR VIII	N = 28	21
	\bar{X} = 98.2	110.90
	D.E. = 30.43	28.76
	P = N.S.	
FACTOR IX	N = 28	20
	\bar{X} = 100.7 b	121.9
	D.E. = 33.6	75.7
	P = (0.05	
FACTOR X	N = 27	22
	\bar{X} = 78.5	104.18
	D.E. = 15.09	21.0
	P = (0.01	
FIBRINOGENO	N = 57	60
	\bar{X} = 128.526	195.750
	D.E. = 49.329	127.703
	P = (0.01	

El análisis estadístico del grupo II y III resulta con diferencias significativas en los niveles de antitrombina III, plasminógeno, alfa 2 macroglobulina, alfa 1 antitripsina, fibrinógeno, factor VII, factor IX y X. No se compararon factor XI y la agregación del estafilococo ya que no se contó con un número suficiente de resultados en el grupo II.

Las pruebas de TTP, TP y TT encontramos prolongaciones que no siempre corrigieron con diluciones de plasma enfermo con plasma normal a diluciones 1:2, 1:4 y más claramente se observó en 3 pacientes del grupo-III un efecto inhibitor del plasma del enfermo sobre el plasma normal - aún en diluciones 1:8.

COMENTARIO:

Los cambios en la quimioterapia, en tratamiento de la cuagulopatía y en las medidas de apoyo que se realizaron en el grupo II dieron como resultado una menor morbi-mortalidad, mayor porcentaje de remisiones y mayor tiempo de supervivencia. Con la información disponible no es posible precisar en qué proporción cada uno de los cambios contribuyó en los resultados. El beneficio más temprano de la QT con AMA se observa a las 3 semanas de iniciado el tratamiento y la mortalidad de los pacientes generalmente acontecen en ese lapso por complicaciones hemorrágicas más que infecciosas. Esto se explica por el mejor control de las manifestaciones hemorrágicas, y permite que el paciente sobreviva y que la QT actúe e induzca remisión. Dado que en la actividad leucémica generalmente tiene una relación con la cuagulopatía, un tratamiento más efectivo de la leucemia puede, secundariamente reducir la intensidad de la cuagulopatía. Los escasos estudios post-mortem en pacientes que han recibido el esquema con AMA en las 2 semanas previas así lo apoyan, ya que tienen notablemente menor infiltración tisular leucémica, que los tratados con los otros esquemas. Sin embargo es muy claro que la QT agrava desde los primeros días de su administración la cuagulopatía: descenso de fibrinógeno, plasminógeno, factor VII, etc. Lo que se ha atribuido a la mayor liberación de sustancias procoagulantes o proteasas de las células destruidas por la QT. La corrección de estas alteraciones por lo menos para mantener niveles mínimos de hemostasia definitivamente demostró en 1 caso que reduce la mortalidad. La utilidad del tratamiento sustitutivo intensivo se demostró en 1 caso con el control de una hemorragia cerebral.

El análisis de las medias y desviaciones estandar de los pacientes que estudiamos no apoyan una cuagulopatía de consumo en la LAP; solamente el análisis individual de 2 pacientes tuvieron datos compatibles con CID. (Factor V disminuido, DSSP aumentado, AT-III disminuida, F. VIII en límite inferior normal). Es contradictorio que la CID no sea la responsable de la cuagulopatía en la mayoría de los pacientes en base a que utilizamos crioprecipitados y plasma; los niveles de factores-

V y VIII no reflejan los niveles reales en vigo; que la técnica para medir AT-III fue inmunológica y no funcional. Los estudios iniciales en pacientes con hipofibrinogenemia se realizaron en ausencia de tratamiento y como se mencionó, sólo 2 tuvieron datos que generalmente se aceptan como ayuda diagnóstica de CID, pero que también pueden ser producidos por proteólisis. Los niveles de AT-III inmunológica con pacientes con CID diagnosticada por clínica, laboratorio e histológicamente resulta bajos. En cambio, encontramos niveles de factor VII bajos, plasminógeno disminuidos, con lisis de euglobulinas negativas, PFF elevados y efectos inhibitorios del plasma enfermo en el TP. Algunos de estos cambios se han observado experimentalmente in vitro al hacer interactuar plasma normal en presencia de lisados de promielocitos; lo que ha dado base para que las alteraciones de coagulación de LAP puedan ser consideradas como secundarias a proteólisis por colagenasas, elastasas y catexsina y éstas enzimas se han encontrado aumentadas en plasma de estos enfermos. También experimentalmente se ha demostrado invitro que la proteólisis inducida por los mielocitos se inhibe mejor con aprotinina (trasylol). Dado los resultados tan pobres obtenidos en los primeros pacientes y en base a los informes de la literatura de buenos resultados con el AEAC en algunos pacientes decidimos emplear este tratamiento en los pacientes de los grupos II y III, aunque existen diferencias significativas (P 0.01) en los pacientes de los grupos II y III con valores más altos de este último, en el plasminógeno, factor VII, factor IX, factor X no es posible discriminar definitivamente si esto se debe al antifibrinolítico o al mejor control de la actividad leucócica. Sólomente uno de 15 pacientes que recibieron antibibrinolíticos, tuvo insuficiencia renal aguda y no fue posible aclarar si esta complicación fue debida al antifibrinolítico o a necrosis tubular aguda. Esta paciente recibió durante 24 horas por error, una dosis doble que la correspondiente.

Los niveles de antiaproteasas, aunque tienen diferencias significativas en el grupo II y III, conservan los cambios que se observaron en pacientes, con LAP que no recibieron antifibrinolíticos. Llama la atención la persistencia de niveles altos de Alfa - 1 antitripsina en los pacientes.

CONCLUSIONES:

El tratamiento como se señala aquí ha mejorado el control de la LAP.2.- Que es importante el control de la coagulopatía con tratamiento substitutivo de fracciones de sangre, durante el tiempo que persistan las alteraciones de la hemostasia particularmente hipofibrinogenemia y-

y plaquetopenia que son las 2 causas principales de sangrado.

De sistema nervioso central (SNC) y digestivo que ocasionan la muerte en la mayor parte de los pacientes. 3.- Que sin tener evidencia de CID, la heparina aumenta los riesgos de sangrado mayor. 4.- Que es dudosa la utilidad de los antifibrinolíticos. 5.- Que se requiere de mayores estudios "in vitro" para precisar la utilidad de los antifibrinolíticos.

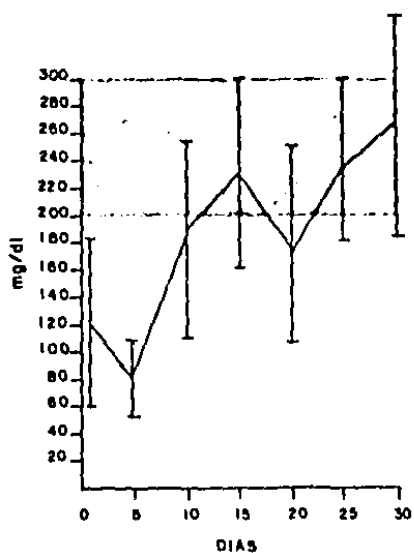
* Que llegaron a fallecer antes de los 30 días y una remisión completa en los pacientes que llegaban a normalizarse después de las 2 semanas de iniciado el tratamiento.

BIBLIOGRAFIA:

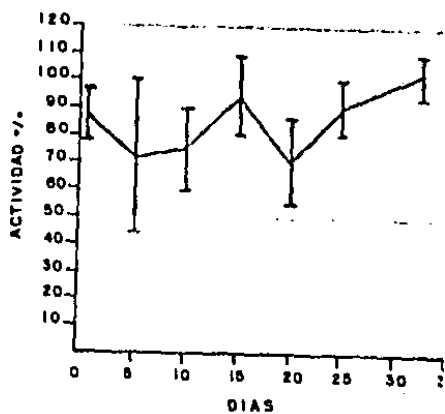
- 1.- Didisheim P, Trombold J S, Vandervoort RLE, et al. Acute Promyelocytic Leukemia with Fibrinogenan factor V deficiencies. Blood, 23:717, 1964.
- 2.- Michael E. Jones, Abdus Saleem. Acute Promyelocitic Leukemia. Amer J - Med 65:673-677, 1978.
- 3.- Robert W. McKenna et al. Acute Promyelocytic Leukemia: A study of 39 - cases with identification of a hiperbasophilic microgranular variante. Br J. Haematol 50: 201-214, 1982.
- 4.- Gralnick, H R and Abrell E. Studies of the procoagulan and fibrinoly - tic activity of promyelocytes in acute promyelocytic leukemia. Br. J.- Haematol.
- 5.- Rosantaal, RL. Acute promyelocytic leukaemia associated with hipofibri - nogenemia. Blood 21: 495-508, 1963.
- 6.- Gilbert H., Gralnick H. R. Fibrinogen metabolismo in acute leukaemia - (abstractic 2199) Blood 40: 972, 1972.
- 7.- By R. Egbring, W. Schmidt, G. Fuchs, and K. Havanann. Demonstration of- granulocytic Proteases. in plasma of patients with. Acute Leukaemia - and septicemia with coagulation defecth. Blood 49(2)219-230, 1977.
- 8.- Plow E. F. Edington T S. An alternative pathway of fibrinolysis. I. The cleavage of Fibrinogen by leucocyte proteases at physiologic PH. J. - Clin Invest 56:30, 1975.
- 9.- Harvey R. Gralnick, Acute Promyelocytic Leukaemia: Haemorrhagic Manifes - tation and morfologic criteria. Br J. Haematol 29:373-376, 1975.
- 10.- Wiernic, P.H, Schimpff, S.C., Schiff, C.A., Liechtenfeldid, J.L., Aisner, J. Oconnell, M. J, Fortner, C. Cáncer Treat Rev. 60:41, 1976.
- 11.- Robert Peter Gale, Martin J. High Remission Induction Rate in Acute Mye - loid Leukaemia. Reprintd fron. Lancet Mar; 1:497-499, 1977.
- 12.- Quick A. J. Bleeding problems in clinical madecine, W. B. Saunders Coma - pny, Filadelfia 43, 1970.
- 13.- Proctor, R. R. Rappaport, S. I. "The partial thromboplastintime, with - Caolin, Am J. Clin. Path. 35-212 to 219, 1961.
- 14.- Hardisty, R. M. and Ingram G. I. C. "Bleeding Disorders - - Investigations and management" black Well Scientific Publication, Oxford, 1965.

- 15.- Hardisty, R.M. y Ingram, G.L.C. Bleeding Disorders Blackwell, Scientific Publication, págs. 285, 1965.
- 16.- Claus, A. "Gerinnungs Physiologische schnell method zur Bestimmung desdibrinogens", Acta Haemat. 17:237, 1957
- 17.- Ruiz Reyes, G. Jiménez Vázquez Rev. Méx. Lab. Clin 19(6):3, 1965.
- 18.- Owen C.A. and Bollman; "Proc. Exp. Biol. Med." 67:231, 1948. Koller F., Loeliger A. And Duckert, F.: Act. Haemat. 6.1, 1951.
- 19.- Denson, K.W.E. Standar disation of methds for the Determination of-
de factor VIII en: Prog. of the vith congres World Fed. of Haemophi-
lia, Baden, Viena.
- 20.- Niewiarowski, S. and Gurewick, V. Laboratory identificación of in -
travascular coagulation, the serial dilution protamine sulfato test
for the detection of fibrin monomer and fibrin degradation products,
J. Lab. Clin. Med. 77:665, 1971.
- 21.- Buckell, M: The effect of citrato on euglobulin methods of estimati-
ne fibrinolytic activity. J. Clin. Patm., 11:403, 1958.
- 22.- Hawiger J. et. al.: J. Lab. Clin Med. 75:93-108, 1970.
- 23.- Mancini, G. Carbonara, A.A. and Heremans, J.F. Immunochemical Quan-
titation of Antigens by simple radial Immunodifuaion, Intern. J. Im-
munoch." 2:235, 1965.
- 24.- Mancini, G., Carbonara, A.D. and Heremans, J.F. Immunodifusión Inter.
J. Immunoch. 2:235, 1965.
- 25.- Brecher G. Cronkite E. P. Morphology and Enumeration of Human Blood-
Platelets, J. appl. Physiol, 3:365, 1950.

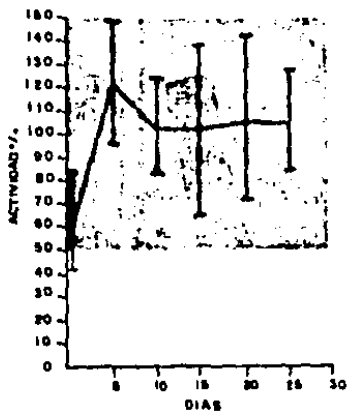
L.A.P.-FIBRINOGENO - (mg/dl)



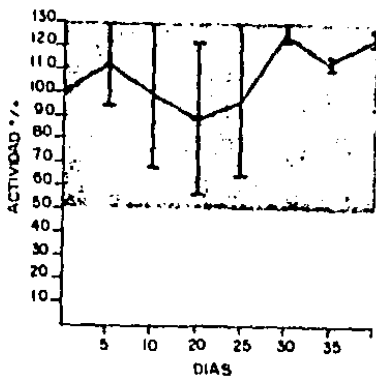
L.A.P. FACTOR II



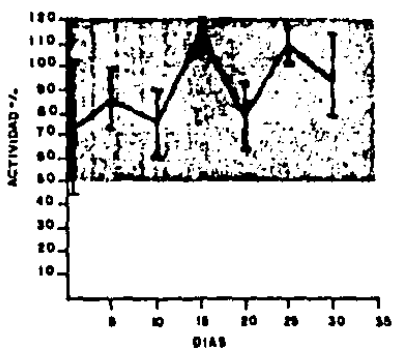
L.A.P. FACTOR VIII



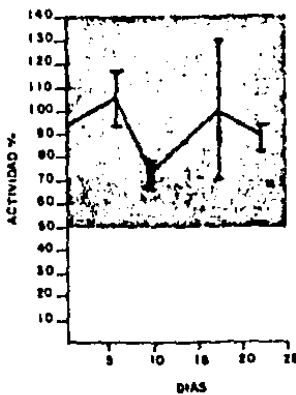
L.A.P. FACTOR IX



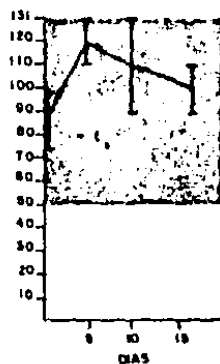
L.A.P. FACTOR X



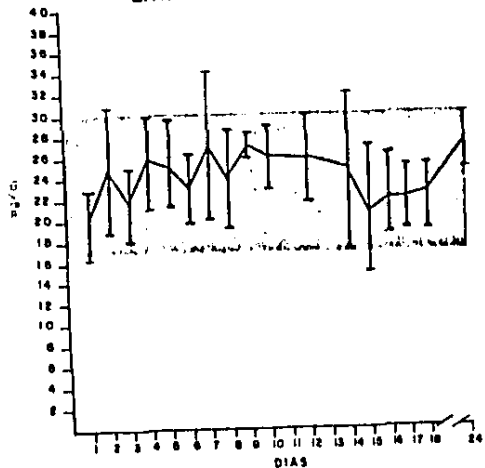
L.A.P. FACTOR XI



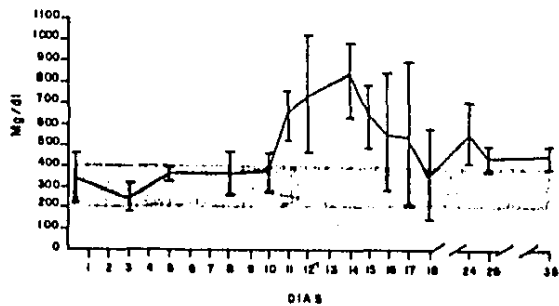
L.A.P. FACTOR XII



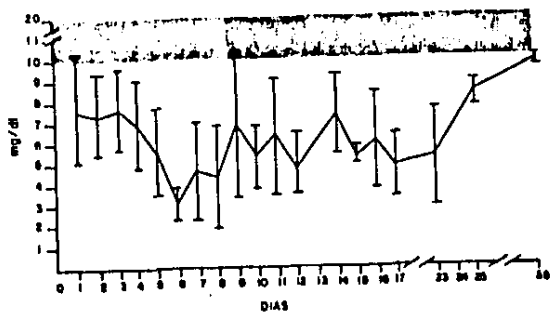
L.A.P. ANTITROMBINA III



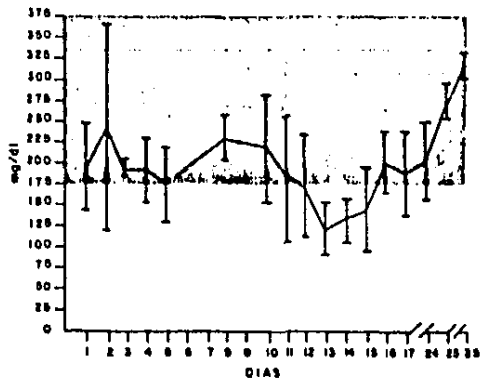
L.A.P. ALFA₁ ANTITRIPSINA



L.A.P. PLASMINOGENO



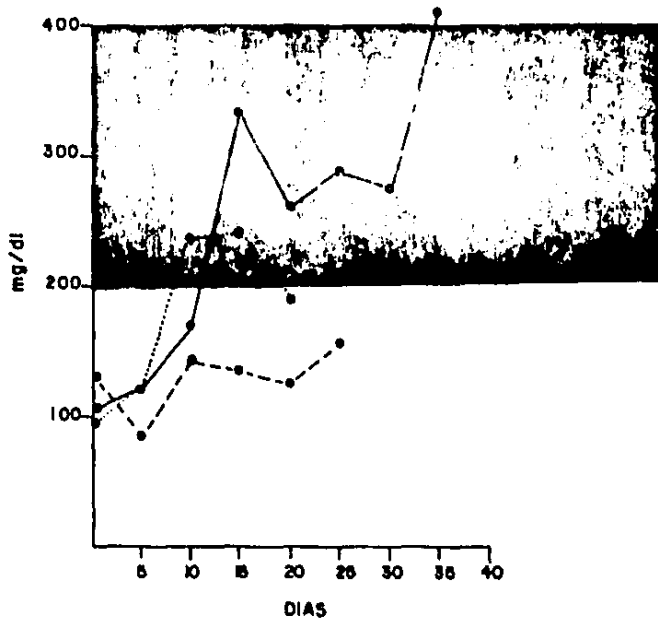
L.A.P. ALFA₂ MACROGLOBULINA



LAP FIBRINOGENO

GRUPO I (.....) GRUPO II (-----) GRUPO III (———)

P=D.S.

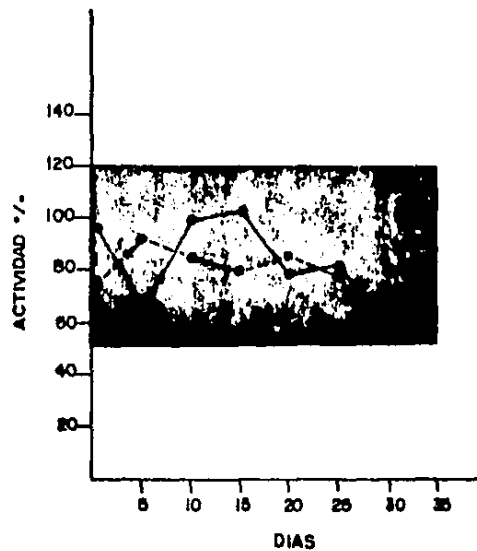


LAP FACTOR II

GRUPO II (-----) GRUPO III (———)

N = 27 25
 \bar{X} = 84.11 94.04
 DS = 11.2 21

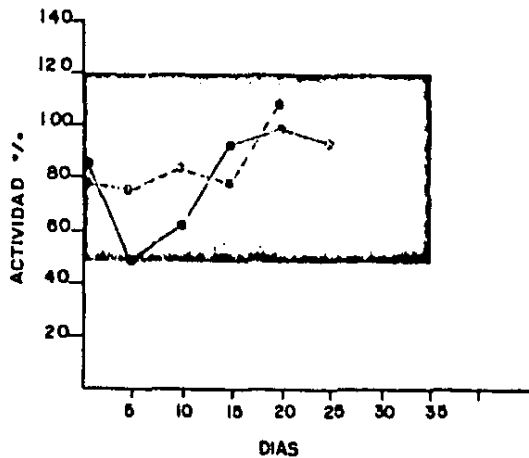
P=NS



LAP FACTOR V

GRUPO II (-----)	GRUPO III (-----)
N = 28	25
\bar{X} = 74.14	77.20
DS = 24.1	34.2

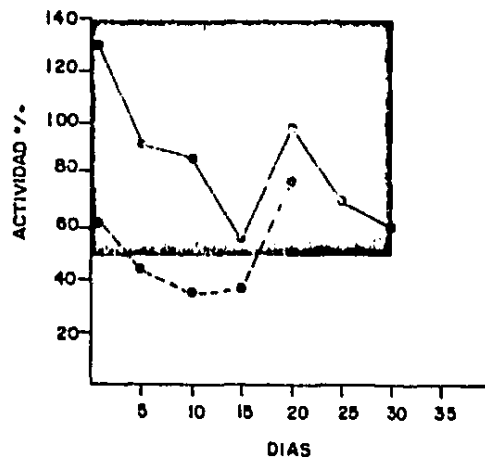
P = NS



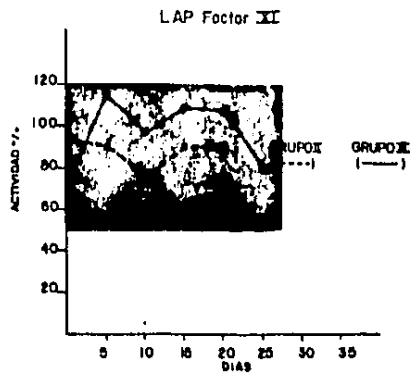
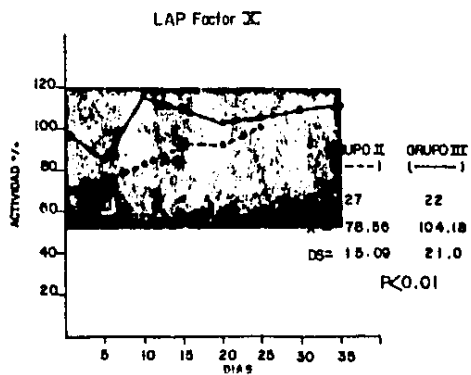
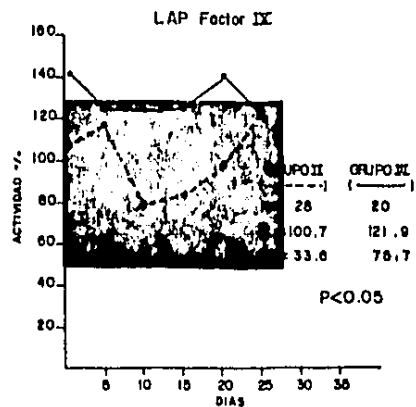
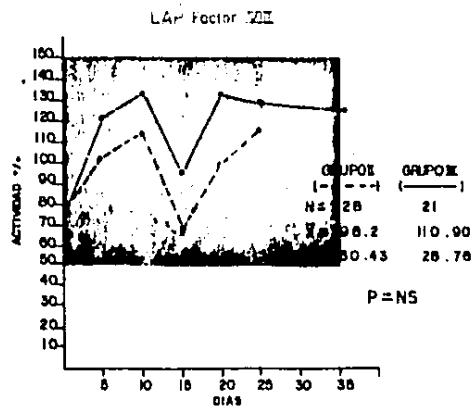
LAP FACTOR VII

GRUPO II (-----)	GRUPO III (-----)
N = 28	23
\bar{X} = 46	89.78
DS = 21.17	38.26

P < 0.01



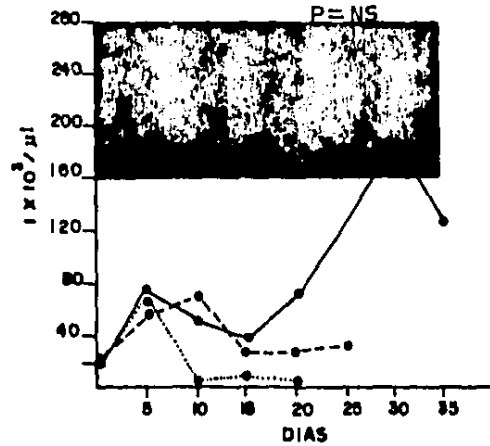
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



LAP PLAQUETAS

GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
(.....)	(----)	(——)

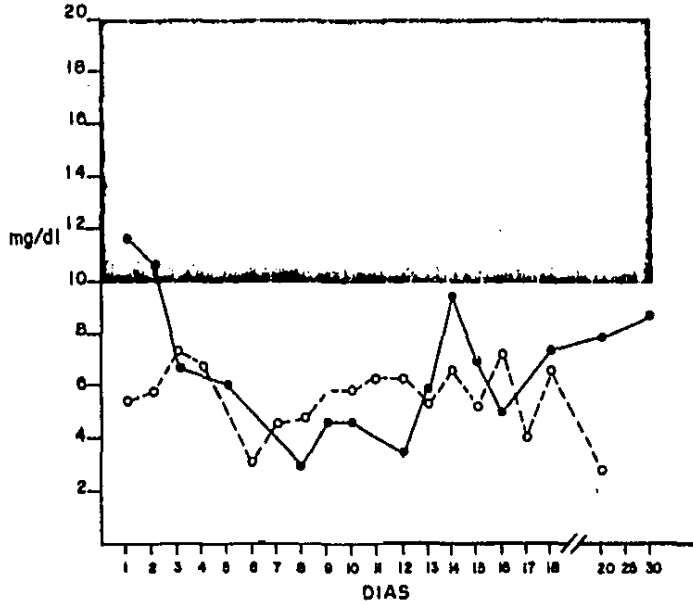
N= 46	44
X= 44.78	42.39
DS= 33.89	75.70



LAP PLASMINOGENO

GRUPO II (----) GRUPO III (—)

P = NS



LAP ANTITROMBINA III

GRUPO II
(-----)

N = 21

\bar{X} = 23.63

DS = 5.54

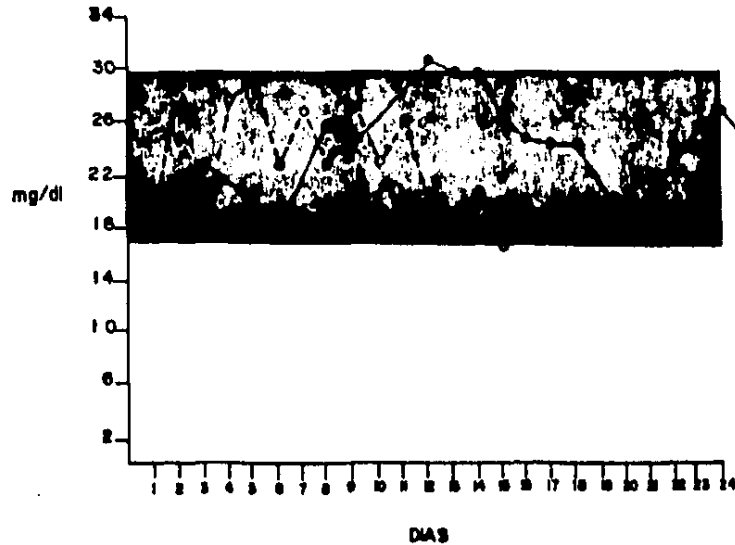
GRUPO III
(-----)

N = 27

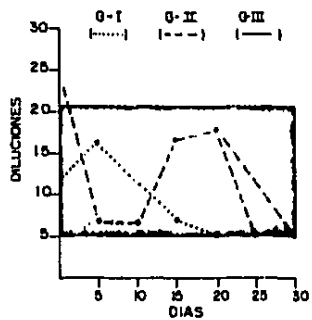
\bar{X} = 24.19

DS = 4.48

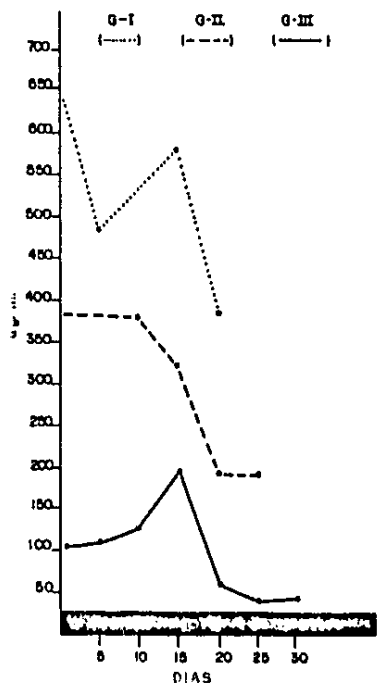
P = N S



LAP DSSP LOS 3 GRUPOS

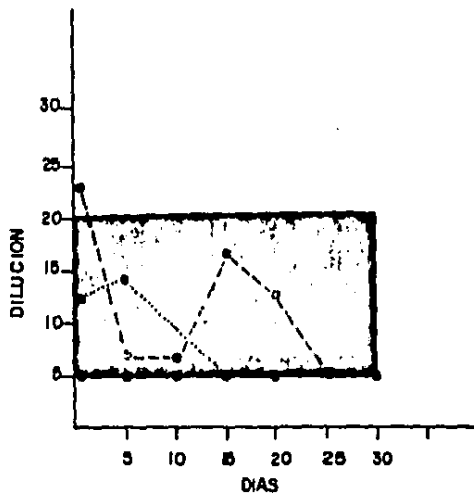


LAP PFF LOS 3 GRUPOS



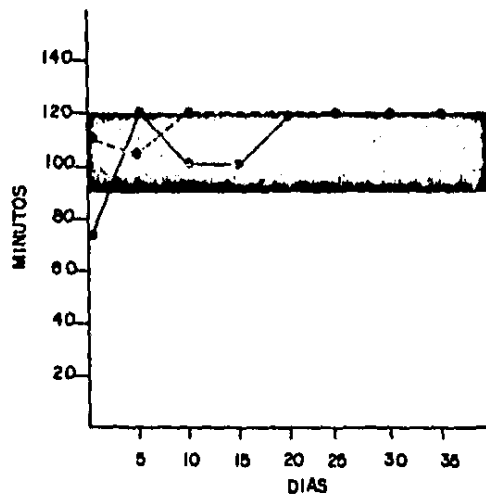
LAP DSSP

GRUPO I (.....)
GRUPO II (- - - - -)
GRUPO III (———)



LAP LISIS DE EUGLOBULINA

GRUPO II (- - - - -)
GRUPO III (———)

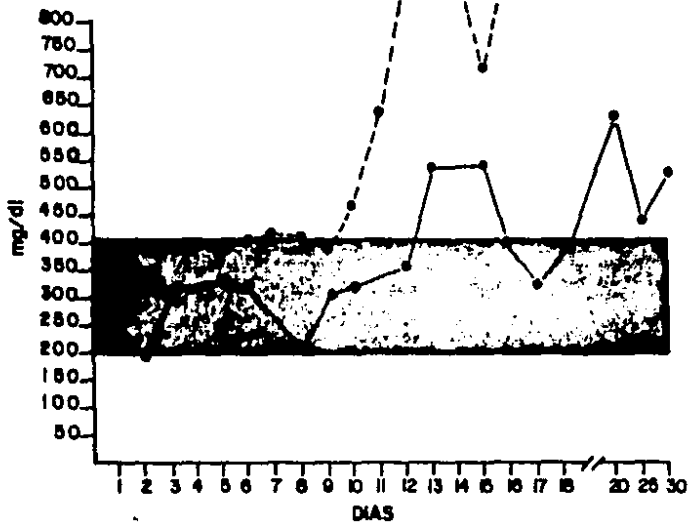


LAP α_1 ANTITRIPSINA

GRUPO I
(-----)
N = 24
 \bar{X} = 642.42
DS = 248.4

GRUPO II
(-----)
N = 24
 \bar{X} = 308.67
DS = 148.41

$P < 0.01$



L.A.P.

DE ANTITRIPSINA

GRUPO II GRUPO III

N = 24 24
 \bar{X} = 642.2 365.67
DS = 248.4 145.41

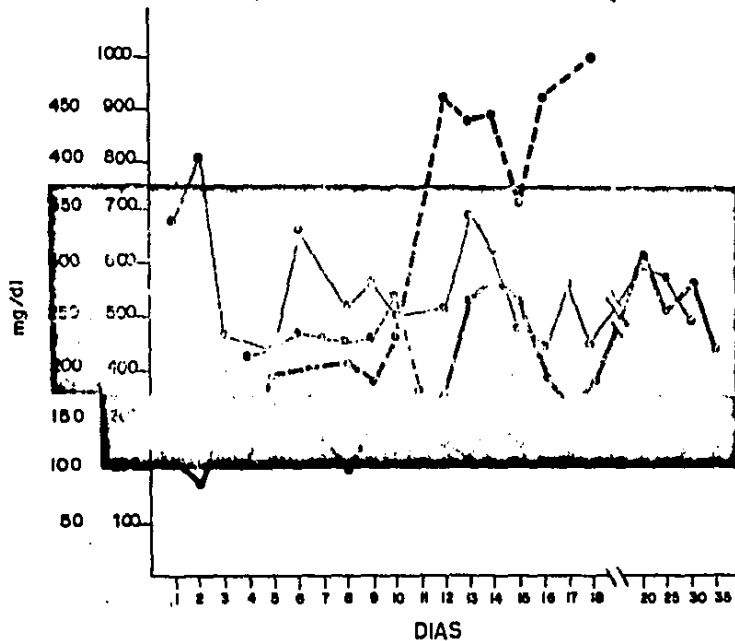
α_2 MACROGLOBULINA

GRUPO II GRUPO III

N = 25 25
 \bar{X} = 183.72 277.72
DS = 62.92 93.67

P < 0.01

P < 0.01



LAP α_2 MACROGLOBULINA

GRUPO I (----)	GRUPO II (——)
N = 25	25
\bar{X} = 183.72	277.72
DS = 62.92	93.67

$P < 0.01$

