

REVISTA DE LA FACULTAD DE MEDICINA

Volumen XXII

Bogotá, junio a diciembre de 1954

Nos. 11-12

Director:

Doctor CARLOS MARQUEZ VILLEGAS, Decano de la Facultad.

Jefe de Redacción: Profesor Francisco Gnecco Mozo.

Comité de Redacción:

Profesor J. Hernando Ordóñez, Profesor Jorge Bernal Tirado,
Profesor Agregado José A. Jácome Valderrama.

Administradores: Reyes Marco Antonio, Emiro Bayona Solano.

Dirección: Facultad de Medicina—Ciudad Universitaria—Bogotá.
Apartado nacional N° 400

INDICACIONES Y CONTROL DE LA MEDICACION ANTICOAGULANTE

Por el doctor **Armando Solano Puerto**.
Ex-Asistente del Profesor Lian; ex-Asis-
tente del Profesor Lenègre.

Considero importante el tratar de hacer un balance de nuestros conocimientos actuales en materia de medicación anticoagulante. En primer lugar, porque los avances realizados en estos últimos años, debidos en buena parte a la labor de investigadores canadienses y franceses, han llevado a un alto grado de perfeccionamiento la terapéutica, tanto preventiva como curativa, de trombosis arteriales y venosas. Y, en segundo lugar, porque una medicación anticoagulante mal indicada o deficientemente controlada, como la que se practica todavía entre nosotros, puede traer mayores males que beneficios, como deseo mostrarlo en este artículo. De paso haré algunas observaciones personales en relación con los casos tratados en año y medio con anticoagulantes convenientemente controlados.

Es justo reconocer un papel clave en los grandes progresos de la medicación anticoagulante al actual criterio de coagulabilidad de un plasma resultante del uso simultáneo de nuevos y más precisos exámenes de laboratorio y de medicamentos que se van acercando cada vez más al ideal en materia de anticoagulantes.

Exámenes de laboratorio.

Dos pruebas de laboratorio resultan fundamentales para el control de un tratamiento anticoagulante: la **actividad de protrombina** y el **test de tolerancia a la heparina in vitro**.

Para la primera de estas pruebas, sujeta a menos variaciones que el tiempo de protrombina, se usa la técnica original de Quick.

El test de tolerancia a la heparina in vitro fue descrito en 1944 por Waugh y Rudick, y su técnica fue modificada después (1951) por Soulier y Le Bolloch en la forma en que se usa actualmente. Se trata de un tiempo de coagulación mucho más sensible que los existentes hasta ahora, considerándosele como el único que permite apreciar con suficiente precisión la coagulabilidad global de una sangre. Consiste fundamentalmente en medir el tiempo que requiere un plasma para coagular, en presencia de cierta cantidad de heparina. Se comprende que a medida que el poder de coagulación de un plasma sea mayor, será menos sensible a la acción retardadora de la heparina y coagulará en menor tiempo que el normal.

La técnica es la siguiente:

- Se recogen 10 cc. de sangre en 1 cc. de mezcla de Wintrobe (oxalato desecado).

- El tiempo transcurrido entre el momento de tomar la muestra y el de practicar el examen no debe ser mayor de 6 horas.

- Se toman cuatro tubos de hemolisis. En cada uno de ellos se coloca $\frac{1}{2}$ cc. de plasma y se agregan a los tres últimos tubos, respectivamente, 0,3, 0,7 y 1 u. de heparina diluída en una solución de cloruro de calcio.

- El tiempo de coagulación estará dado por el lapso corrido entre el momento de la recalcificación y el momento en que se puede voltear el tubo.

- El plasma, que está diluído por mitad por los reactivos y a una temperatura constante de 37° , coagulará normalmente a los 2 o 3 minutos en el primer tubo sin heparina (tiempo de Howell); entre 8 y $12\frac{1}{2}$ minutos en el cuarto que contiene una unidad de heparina.

En clínica tiene interés el dato del último tubo, cuyo valor promedio es de 11 minutos. Valores superiores (tolerancia disminuída) corresponden a plasmas hipocoagulables. Valores inferiores a esa cifra (tolerancia aumentada) corresponden a plasmas hipercoagulables. Para evitar errores atribuibles a variaciones frecuentes de los reactivos, será necesario tener siempre como referencia una sangre normal, que será examinada al mismo tiempo.

La prueba de la pro-convertina, usada por algunos autores americanos, da sólo datos sobre uno de los mecanismos de la coagulación, no un criterio global de coagulabilidad.

Otros exámenes de laboratorio han perdido interés, pues el estudio combinado de las variaciones de la actividad de protrombina y del test de tolerancia a la heparina in vitro, permiten el más adecuado control de la medicación anticoagulante.

Medicamentos anticoagulantes.

Tres variedades de medicamentos se emplean actualmente: la heparina, los pertenecientes al grupo de las cumarinas y el fenindione.

La heparina, el más antiguo de los anticoagulantes actuales, conserva sus indicaciones muy precisas. Fue aislada en 1916 del hígado, de ahí su nombre, por MacLean, y purificada por Howell (1925-28) hasta el punto de que 1 miligramo bastaba para impedir la coagulación de 100 cc. de sangre fría de gato durante 24 horas (unidad Howell). Se sabe muy poco de la composición química, del destino y de la eliminación de la heparina en el organismo; puede encontrarse en la orina normal y en cantidades mayores después de inyectar la droga; puede extraerse del intestino de animales heparinizados; se encuentra normalmente en varios tejidos del organismo; los pulmones parecen ser los más ricos en heparina. Esta sustancia combate la hipercoagulabilidad, oponiéndose a la acción de las tromboplastinas e impidiendo así la conversión de la protrombina en trombina (antitromboplastina); protege a las plaquetas de la lisis, impidiendo la activación de la tromboplastina plasmática; se opone también a la fibrinoformación por inhibición de la trombina (antitrombina).

La heparina viene generalmente dosificada a razón de 5.000 unidades o 50 mgrs. por cc. La unidad internacional actual fue definida en 1942 y corresponde a 1/130 de una sal de sodio de heparina standard. En tratamientos de urgencia o para iniciar un tratamiento de tipo curativo se usa a dosis que oscilan de 300 a 800 mgrs. en las 24 horas, en perfusión endovenosa continua, lo que sería ideal en razón de la acción fugaz del producto, o apli-

cada en inyección intravenosa cada 4 horas. En esta forma la heparina empieza a actuar en pocos minutos pero se elimina también en forma rápida, pues a la hora está ya presente en la orina. La forma de heparina-subtosan, forma de acción retardada, requiere solamente la aplicación de dos dosis en las 24 horas. La duración del tratamiento la definen la evolución clínica y, principalmente, la de las cifras de laboratorio, en la forma que se verá más adelante. Para tratamientos de tipo preventivo, la heparina se usa con resultados sorprendentes, por vía intramuscular muy profunda, a dosis de 50 a 100 mgrs., repetidas de dos a tres veces en la semana y con el habitual control de laboratorio.

Como la heparina no modifica la actividad de protrombina, el control se referirá principalmente al estudio del test de tolerancia a la heparina. Esta prueba, sin embargo, no debe realizarse en las fases de impregnación heparínica, sino siquiera 6 horas después de la inyección endovenosa o 24 horas después de la forma retardo, pues lo que interesa controlar es la coagulabilidad de base y no sus oscilaciones pasajeras. Las contraindicaciones de la heparina son los estados hemorrágicos, algunas discrasias sanguíneas, las hemostasis dudosas. Las hemorragias durante el tratamiento son excepcionales y se controlan fácilmente con sulfato de protamina en inyección intravenosa. Se han citado casos, incluso mortales, de reacciones a la heparina en enfermos ya heparinizados anteriormente; el mecanismo de tales reacciones parece ser el mismo de las manifestaciones anafilácticas y no se observa con las preparaciones de gran pureza.

En síntesis la heparina presenta las ventajas de su acción rápida, de su ausencia de toxicidad, de la rareza de accidentes hemorrágicos, de su utilidad en tratamientos preventivos. Es irremplazable en casos urgentes, en casos de hipercoagulabilidad rebeldes a otros anticoagulantes y en terapéutica preventiva. Entre sus inconvenientes están el de su administración, el de su acción fugaz, el de su alto precio, factor que junto con el anterior, la hace inadecuada en tratamientos de larga duración.

Los medicamentos del grupo de las **cumarinas** obran en forma muy diferente sobre la coagulabilidad: bajan la protrombina impidiendo su síntesis por el hígado. El **dicumarol**, el más usado hasta hace poco, presenta evidentes desventajas y ninguna ventaja sobre el éster etílico del ácido di-3,3'-(4-oxicumarinil)-acético, **tromexan**. En efecto el dicumarol actúa en forma menos rápida, es más tóxico, se acumula más, es menos rápidamente reversible en cuanto a recuperación de la protrombinemia, es decir, es menos manejable, y expone más a accidentes hemorrágicos.

Me referiré pues, en este grupo de medicamentos, al tromexan. Este producto fue obtenido por síntesis por el investigador checoslovaco Rosicky en 1944, año de singular importancia para el actual desarrollo de la medicación anticoagulante; fue comercializado bajo el nombre de **pelentan**, y más tarde, en Suiza, con el de tromexan. Se trata de un medicamento de baja toxicidad, que prácticamente no se acumula, salvo casos de insuficiencia renal grave, de acción rápida, de administración fácil, generalmente bien tolerado, de precio cómodo, características que lo hacen el más adecuado para tratamientos prolongados. Su principal ventaja es la de ser extraordinariamente manejable; en el curso de la primera o segunda hora que sigue a la administración, habría ya una caída de la protrombina, según Reinis y Kubik; según Della Santa, en pacientes sometidos a una dosis única de 600 miligramos, a la tercera hora habría una caída de cerca del 15% en la actividad de protrombina; en términos generales, se puede contar con un plazo de 36 a 48 horas para obtener con el tromexan una hipoprotrombinemia apreciable. En cuanto a la capacidad de recuperación de la actividad de protrombina, una vez suspendido el medicamento, no es menos impresionante y explica la rareza de los accidentes hemorrágicos: según el mismo Della Santa, aumenta en cerca de un 40% en las 24 horas siguientes, y a las 48 horas se puede contar con una recuperación casi total. En caso de accidente hemorrágico, la sola disminución o supresión de las dosis bastan para controlar la situación.

El tromexan viene presentado en tabletas de 300 mg. divisibles en cuatro. En razón de su eliminación rápida, conviene darlo en dosis fraccionadas cada 6 a 8 horas. Las dosis iniciales oscilan de 450 a 1.200 miligramos en las 24 horas, de acuerdo con el sexo, edad, peso, estado renal, hepático, etc. Las dosis posteriores se determinarán de acuerdo con el control biológico, en la forma en que se verá más adelante.

Tiene, pues, como ventajas el tromexan la de su administración fácil, la de su poca toxicidad, su buena tolerancia, su no acumulación, su manejabilidad, su acción rápida, su precio cómodo, que lo hacen irremplazable en tratamientos de larga duración. En casos urgentes y en prevención, sigue siendo superior la heparina. Está contraindicado el tromexan en estados hemorrágicos, embarazo, insuficiencia renal o hepática. La menstruación no constituye contraindicación.

El **fenindione**, 2-fenil-1,3-indandione, comercializado con el nombre de **hedulin**, fue estudiado en sus aplicaciones clínicas por Soulier y Gueguen. Actúa en forma semejante aun cuando más

rápida que los medicamentos del grupo anterior. Es poco tóxico, de acción fácilmente reversible, se acumula muy poco, requiere dosis comparativamente menores que el tromexan. Viene en tabletas de 50 mgrs. La dosis inicial es de 200 mgr. en las 24 horas, la mitad en la mañana y la mitad en la noche; las dosis ulteriores se determinarán como para el tromexan. La dosis inicial produciría una baja de cerca del 25% en la actividad de protrombina en las 24 horas. En caso de accidentes hemorrágicos, la vitamina K a la dosis de 50 mgrs. diarios, por vía intravenosa, o mejor todavía la vitamina K₁, que todavía no se encuentra entre nosotros, ayudan a controlar la situación.

Aparentemente el fenindione es un medicamento excelente; no tengo todavía suficiente experiencia personal en su uso; sin embargo, tengo la impresión de que la brusquedad de su acción requiere un control más cercano que para el tromexan.

Como balance de esta revista de medicamentos anticoagulantes puede recomendarse el uso combinado de heparina y tromexan como el más adecuado para resolver los distintos problemas que puedan presentarse en medicación anticoagulante. Así se obtiene una acción más cercana a la ideal en materia de anticoagulantes: efecto inmediato y constante, ausencia de toxicidad y acumulación, reversibilidad inmediata, buena tolerancia.

Criterio de coagulabilidad de un plasma.

La cifra normal de actividad de protrombina es de 100%. La del test de tolerancia a la heparina es de 11 minutos. Evidentemente, un plasma que presente tales cifras podrá ser considerado como **normocoagulable**. Pero reviste mayor interés desde el punto de vista clínico el estudio del comportamiento de ese plasma normal en respuesta a una hipoprotrombinemia provocada, medicamentosa. Ese estudio muestra que ante una hipoprotrombinemia provocada, el plasma responde con la correspondiente hipocoagulabilidad puesta de presente por el aumento de la cifra del test de tolerancia a la heparina. No hay pérdida, pues, del paralelismo de las dos reacciones. Este constituye el criterio más fino en materia de coagulabilidad, y evidencia la necesidad del estudio simultáneo de las dos pruebas en el curso de un tratamiento.

Un plasma que revele una cifra normal de actividad de protrombina, vecina de 100%, pero una cifra menor de 11 minutos, de 5 a 6 minutos por ejemplo, como sucede en las trombosis, es evidentemente un **plasma hipercoagulable**. Si en él se provoca una baja de la actividad de protrombina, se observa una pérdida de paralelismo en cuanto a respuesta del test de tolerancia a la

heparina: la actividad de protrombina bajará, pero el test de tolerancia a la heparina apenas se modificará, y en ningún caso responderá con la hipocoagulabilidad, que correspondería a la hipoprotrombinemia. Es este el criterio más seguro para definir la hipercoagulabilidad de un plasma. Supongamos ahora que la acción hipoprotrombinémica se prolongue, como es el caso en los tratamientos anticoagulantes: la actividad de protrombina bajará muy por debajo de lo normal, y el test de tolerancia a la heparina llegará a dar cifras vecinas a lo normal. Pero en ese caso no se puede concluir que el plasma ya se haya normalizado, puesto que para obtener esa cifra aparentemente normal hay que sostener una protrombina muy baja. Se trata de lo que se ha llamado **hipercoagulabilidad enmascarada u oculta**, por oposición a la evidente, que analizábamos antes. Si en ese estado se suspendiera la acción del medicamento, el plasma regresaría a su estado de hipercoagulabilidad evidente. Sobre esto volveremos al detallar el curso del tratamiento.

Si el paralelismo entre las dos pruebas se pierde a expensas de una prolongación del test de tolerancia a la heparina, que no guarda relación con una baja más discreta de la actividad de protrombina, el plasma es evidentemente **hipocoagulable**.

La simple enumeración de estos hechos comprobados experimentalmente y en forma cotidiana en curso de tratamiento, y este lógico criterio de apreciación de la coagulabilidad, nos ponen de presente la tremenda falla de utilizar medicación anticoagulante con el simple control de actividad de protrombina, y nos explican los accidentes hemorrágicos y las recidivas en curso de tratamiento. En efecto, al sostener la actividad de protrombina en un margen que se consideró de seguridad y que se fijó cerca de un 20%, pueden suceder tres cosas:

a) En algún número de casos tal cifra puede, en curso de tratamiento, llegar a coincidir con una cifra adecuada, de hipocoagulabilidad correspondiente, de test de tolerancia a la heparina. En este grupo puede no haber hemorragias ni recidivas, pero se habrá procedido a ciegas, y no existe criterio para la terminación del tratamiento.

b) En otro grupo de casos esa misma cifra puede estar acompañada de una hipercoagulabilidad real, evidenciada por un acortamiento del test de tolerancia a la heparina. Tales casos estarán expuestos a hacer nuevas trombosis en curso de tratamiento. El sostenimiento de la pretendida zona de seguridad es, en este grupo de casos, ineficaz.

c) Un último grupo de casos, siempre con la misma protrombinemia, puede acompañarse de una hipocoagulabilidad que no guarda relación con esa cifra y que es puesta de presente por una cifra de test de tolerancia a la heparina muy por encima de 11 minutos. Esto puede suceder, bien por acción medicamentosa, bien espontáneamente, como se verá al estudiar las trombosis arteriales. De manera que al sostener en forma artificial tal hipoprotrombinemia en los pacientes de este grupo, se corre el riesgo de accidentes hemorrágicos. Es peligrosa en este caso la llamada zona de seguridad.

Resulta pues, evidente, que en el momento actual solamente el estudio simultáneo y relacionado de las dos pruebas tantas veces mencionadas permite la instalación y término de un tratamiento anticoagulante eficaz. Es cierto que aun así pueden presentarse ocasionalmente hemorragias o recidivas, pero ellas constituyen ahora una proporción ridícula y se deben a descuidos en la dosificación, a controles demasiado espaciados o a reacciones individuales imprevisibles.

Causas de la hipercoagulabilidad.

El mecanismo íntimo de producción de hipercoagulabilidad no ha sido precisado. Según Lenègre y Beaumont, "la hipercoagulabilidad de la sangre es una reacción biológica que obedece a causas diversas cuyo lazo es quizá endocrino". La extraordinaria variedad de circunstancias que pueden desencadenar la hipercoagulabilidad hace razonable este enunciado.

Entre los factores o circunstancias desencadenantes deben mencionarse: factores constitucionales (antecedentes familiares y personales), factores accidentales, quirúrgicos, traumáticos, obstétricos; factores médicos que se encontrarían en la etiología del 60% de las trombosis venosas y que consistirían, además de los estados infecciosos, caquéticos, de enfermedades de la sangre, en forma primordial en los estados de insuficiencia ventricular derecha o global.

Es interesante tener en cuenta la acción hipercoagulante de ciertos medicamentos, tales como los diuréticos mercuriales, el ACTH, la cortisona, algunos antibióticos como la penicilina. Se ha llegado a considerar la intervención de factores emotivos en algunos procesos de hipercoagulabilidad.

Pero en forma general debe tenerse en cuenta para tomar medidas preventivas, que aparte de los medicamentos mencionados, son causas favorecedoras de hipercoagulabilidad todas aquellas que determinen permanencia prolongada en la misma posi-

ción, que favorezcan la estasis circulatoria, que aumenten la presión venosa.

La hipercoagulabilidad en la patogenia de las trombosis.

¿Es indispensable la hipercoagulabilidad en la producción de trombosis? Puede afirmarse hoy día que todos los casos de trombosis, ya sean arteriales o venosas, se acompañan precozmente de hipercoagulabilidad del plasma. Soulier concluye en su estudio sobre los accidentes trombo-embólicos en la estenosis mitral: la hipercoagulabilidad representa una condición necesaria pero no suficiente para la constitución de una trombosis, y, por consiguiente, la institución de un tratamiento anticoagulante debe fundarse en los otros signos que acompañan a la hipercoagulabilidad: la existencia de una insuficiencia cardíaca manifiesta, de una arritmia completa, de una sobrecarga ventricular derecha franca, de una evolutividad reumática, son los hechos que parecen jugar el papel más importante como factores asociados a la hipercoagulabilidad. Lenègre, en su estudio sobre las trombosis de las arterias coronarias y pulmonares, encuentra sistemáticamente hipercoagulabilidad en las trombosis iniciales y reaparición de esa hipercoagulabilidad en las complicaciones trombo-embólicas del infarto del miocardio, y concluye, muy prudentemente, que el estado de hipercoagulabilidad parece poder favorecer la constitución de una trombosis arterial o venosa. La localización de la trombosis dependería, según Lenègre, de la reunión en un punto del sistema vascular, de otros factores: la estasis, la hipertensión venosa, las alteraciones funcionales u orgánicas del endotelio, para el sistema venoso; el ateroma y las alteraciones endoteliales que lo acompañan, para las trombosis arteriales.

Puede, pues, decirse que hay una relación muy constante entre hipercoagulabilidad y trombosis, sin ir por ello a afirmar que todo paciente con hipercoagulabilidad haga trombosis; para que las presente se necesita la intervención de otros factores. Personalmente, en 35 casos controlados, 25 de trombosis venosas y 10 de trombosis arteriales, he constatado siempre una hipercoagulabilidad precoz que muy probablemente preexistía a la trombosis. Tal preexistencia pudo ser observada por Lenègre en algunos de sus enfermos que hicieron trombosis iniciales o recidivas en su servicio. Pero lo que resulta más fácil de observar son hipercoagulabilidades en individuos en quienes por signos clínicos se teme la aparición de trombosis: en ellos el tratamiento preventivo normaliza la coagulabilidad, las manifestaciones clínicas, y muy posiblemente a él se debe el que no presenten trom-

bosis. Estos hechos hacen resaltar también el papel primordial que la hipercoagulabilidad parece tener en la patogenia de las trombosis.

Tratamiento anticoagulante preventivo.

Puede referirse a impedir la aparición de una trombosis inicial. O a prevenir las recidivas, o las complicaciones trombo-embólicas en pacientes que ya han presentado un accidente.

En la primera circunstancia se tendrá en cuenta para indicar el tratamiento la asociación de hipercoagulabilidad y de alguno de los factores que enumeramos al estudiar la patogenia. Estará indicado, pues, en cardíacos descompensados, especialmente si son tratados con diuréticos mercuriales y digitalina, o en los que presenten fibrilación o flutter auricular. En enfermos con alteración evidente de los sistemas arterial o venoso, en anginosos con hipercoagulabilidad evidente, con modificaciones importantes del electrocardiograma y con manifestaciones clínicas cada vez más cercanas y más intensas. En cualquiera de estos casos puede usarse una medicación anticoagulante como la acostumbrada en los tratamientos de tipo curativo, en la forma en que se verá adelante, ya sea con heparina, con tromexan, o asociándolos. Pero vale la pena mencionar el efecto sorprendentemente hipocoagulable de la heparina en inyecciones intramusculares profundas, a dosis pequeñas, 50 a 100 mgr., y repetidas tres veces en la semana, bien estudiado por Lenègre y sus colaboradores, y que la hacen ideal para este tipo de tratamiento.

En cuanto a recidivas y complicaciones trombo-embólicas, el criterio de instalación y término del tratamiento de tipo curativo tiene por principal objeto el impedir las, como se verá más adelante.

Tratamiento de las trombosis venosas.

La hipercoagulabilidad es habitual durante la evolución de las trombosis venosas, mal llamadas flebitis, flebotrombosis, o tromboflebitis. El tratamiento anticoagulante está pues siempre indicado, salvo contraindicaciones (hemostasis deficientes o muy recientes principalmente). Si se llegara a encontrar hipocoagulabilidad en una trombosis venosa evidente, ello se debería muy posiblemente a la aparición de una trombosis arterial, por embolia pulmonar la mayoría de las veces. En ese caso el tratamiento se ceñirá a lo indicado en las trombosis arteriales.

El ideal es comenzar el tratamiento con heparina. En esa forma se ganan cerca de dos días, y el peligro de las complicacio-

nes trombo-embólicas se controla en forma más rápida. Se aplica pues la heparina en las primeras 24 a 48 horas en perfusión endovenosa continua o en inyección intravenosa cada cuatro horas a dosis promedias de 400 mgrs. en las 24 horas; se puede iniciar simultáneamente la administración de una dosis pequeña de tromexan (75 a 150 mgrs.), y una vez aplicada la heparina, continuar con el tromexan, a dosis mayores, durante todo el tratamiento. El tratamiento se puede empezar también con tromexan, recordando que su objeto es hacer desaparecer la hipercoagulabilidad, para lo cual se procura durante todo el tratamiento sostener el valor del test de tolerancia a la heparina entre valores comprendidos entre el normal, 11 minutos, y el doble del normal, 22 minutos.

La dosis inicial de tromexan se fija en función de los valores de las pruebas de laboratorio, y de acuerdo con la edad y estado renal y hepático de los pacientes. En casos de alteración renal o hepática, o de enfermos seniles, se empezará con dosis de 300 mgrs. en las 24 horas, en dosis fraccionadas, $\frac{1}{4}$ de tableta cada 6 horas, por ejemplo. En casos corrientes, la dosis inicial puede ser de 900 miligramos y hasta de 1.200. Las dosis ulteriores se fijarán de acuerdo con la respuesta de las reacciones biológicas, que suelen ser diferentes en muchos pacientes, por lo cual la elaboración de esquemas de tratamiento pudiera ser inútil o perjudicial.

Al principio del tratamiento la baja de la actividad de protrombina es muy sensible, y la pérdida de paralelismo con la respuesta del test de tolerancia a la heparina es más aparente, tal como lo habíamos dicho al definir la hipercoagulabilidad. Este último valor, en efecto, cambia muy poco, va subiendo en forma muy lenta. Mientras no haya llegado a 11 minutos y cuidando de no llevar la actividad de protrombina más abajo de un 5 o 10%, se puede continuar con la misma dosis inicial, o ligeramente menor, de 600 miligramos, por ejemplo. Cuando se alcanza o se sobrepasa tal cifra se ha logrado lo que se llama el **criterio de eficacia terapéutica**, es decir, ha llegado el momento en que el medicamento logra producir una normo o hipocoagulabilidad aparente, que es en realidad una hipercoagulabilidad enmascarada, pues la cifra normal del test de tolerancia a la heparina no se consigue sino merced a una fuerte hipoprotrombinemia; si ella desapareciera, la hipercoagulabilidad se haría de nuevo aparente. En este momento es prudente disminuir muy discretamente la dosis de tromexan, y los controles se continuarán haciendo cada 48 horas hasta llegar al momento del **viraje a una hipocoagu-**

labilidad real, proporcional a la hipotrombinemia, revelada por un aumento apreciable del valor del test de tolerancia a la heparina y un acercamiento de las dos curvas (figura 1). En este momento clave hay que reducir rápidamente, por mitad, por ejemplo, las dosis, pues el plasma está reaccionando como un plasma normal ante la hipoprotrombinemia, y es este el momento en que pueden aparecer accidentes hemorrágicos.

Pero tampoco en este momento debe suspenderse el tratamiento. Se continúa con estas dosis reducidas, hasta el momento en que la actividad de protrombina, a pesar del tromexan, empieza a subir y llega a 50% o más, con un test de tolerancia a la heparina, que continúa con valores aumentados, entre 11 y 22 minutos. Se ha llegado a lo que se llama **criterio de curación biológica**; por precaución se continúa el tratamiento una semana, con dosis iguales o menores, pero ya se puede contar con que la hipercoagulabilidad ha sido reducida y que la suspensión del tratamiento ya no traerá un regreso al antiguo estado de cosas. Los controles, que al principio del tratamiento se deben hacer cada 48 horas, pueden espaciarse a 3, 5 y 7 días, a medida que se van reduciendo las dosis y se vaya viendo cómo responde el paciente.

Esta forma de tratamiento bastará en general para reducir la hipercoagulabilidad. Deben mencionarse, sin embargo, dos eventualidades: una frecuente, y otra excepcional. La primera se refiere a los casos en que se reduce la protrombinemia a un mínimo, 5%, sin que se logre bajar el test de tolerancia a la heparina, o aumentar su cifra, en forma aceptable, a 11 minutos por lo menos. En ese caso basta disminuir el tromexan y aplicar durante 24 o 48 horas heparina en la forma habitual, a dosis de 200 a 300 mgrs. en las 24 horas, y después continuar en la misma forma, es decir, solamente con tromexan. Personalmente he encontrado tres de esos casos entre 25 enfermos tratados. La otra eventualidad se refiere a la existencia de una hipercoagulabilidad irreductible, caso rarísimo pero señalado por algunos autores.

Con un tratamiento así llevado se obtiene, según Lenègre y Beaumont, la detención de toda extensión de la trombosis venosa en 3 a 5 días con el tromexan solo, en 1 a 3 días con la combinación heparina-tromexan. La desaparición o disminución de los signos locales, dolor y edema; del malestar general y de la ansiedad; de la fiebre y de la taquicardia. No se producen embolias pulmonares a partir del momento en que se logra el criterio biológico de eficacia terapéutica. Se reducen considerablemente las secuelas, según Lenègre, por un mecanismo indirecto: deteniendo la extensión de la trombosis y permitiendo una levantada pre-

coz y una reiniciación rápida de las funciones artro-musculares. El tratamiento es de resultados más favorables mientras más precoz haya sido. La fecha de la primera levantada se produce generalmente a los ocho días de iniciado el tratamiento, del 5º al 20º día según Lenègre, cuando el paciente lleve unos 4 días de presentar cifras superiores a 11 minutos de test de tolerancia a la heparina y en la medida en que el dolor lo vaya permitiendo. La duración media de la enfermedad es de 20 días, pero puede oscilar de 15 días a mes y medio. El paciente será dado de alta cuando lleve una semana por lo menos de curación biológica y de reanudación de la marcha.

He tratado en cerca de año y medio, en clientela particular, 25 trombosis venosas. El tratamiento ha sido debidamente controlado; en casi todos los casos usé solamente tromexan; actualmente uso sistemáticamente heparina y tromexan. Varios de estos enfermos son controlados cada mes o cada dos meses y son sometidos a tratamiento con heparina intramuscular cuando las cifras de test de tolerancia a la heparina son normales o superiores a lo normal (menos de 11 minutos). No he observado ningún accidente hemorrágico ni complicación trombo-embólica.

23 casos son de éxito, curación y recuperación funcionales completas, con discreto edema perimaleolar vespertino, sin recidivas.

2 casos pueden considerarse como fracasos relativos: el primero, que presentó reacciones biológicas sensiblemente normales, fue tratado sin embargo en razón de los signos clínicos; bajo el efecto del tromexan se produjo una disociación de las dos reacciones, haciéndose evidente cierto grado de hipercoagulabilidad. Se logró sostener la coagulabilidad en un nivel satisfactorio, pero no hubo respuesta clínica concordante. Se empleó heparina en la forma acostumbrada; hubo una mejoría clínica transitoria, pero los medicamentos fueron cada vez menos eficaces. No me atrevería a clasificar este caso, tratado durante cerca de 5 meses, como uno de hipercoagulabilidad irreductible en razón de la normalidad de las reacciones biológicas, pero la respuesta obtenida en todos los demás casos autoriza a considerarlo como excepcional.

El otro fracaso relativo corresponde al de un paciente con gran tendencia embolizante (antecedentes de trombosis venosas y embolia pulmonar), quien fue tratado para trombosis venosa con heparina-tromexan con pleno éxito inmediato; sin embargo, a pesar de un control periódico, a los 6 meses presentó súbitamente una nueva agravación de su trombosis, que fue rápida-

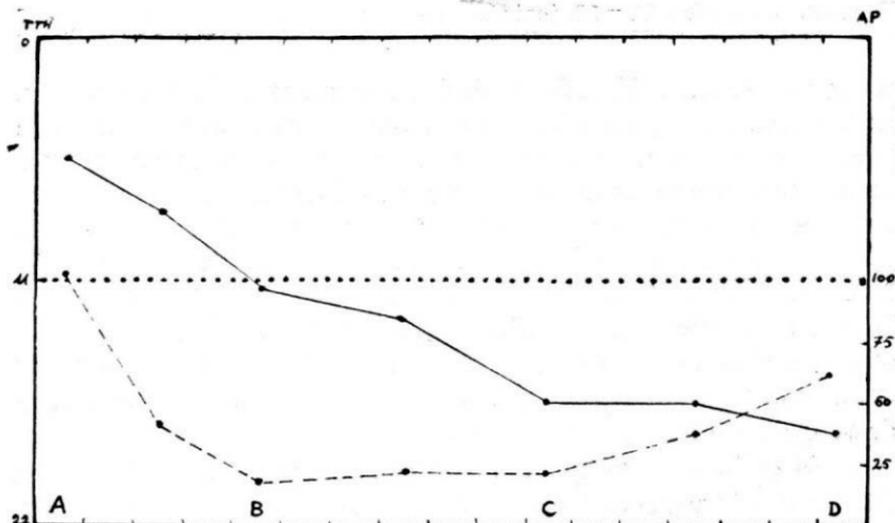


FIGURA Nº 1.—Evolución de las pruebas biológicas bajo la influencia del tromexan durante una trombosis venosa. En las verticales se han indicado las cifras de test de tolerancia a la heparina y de actividad de protrombina; en la horizontal, los días de tratamiento. La línea punteada indica la normocoagulabilidad; hay hipercoagulabilidad por encima, hipocoagulabilidad por debajo. La línea continua indica las cifras de test de tolerancia a la heparina; la de rayas, las de actividad de protrombina. A: la hipercoagulabilidad evidente. B: Criterio de eficacia terapéutica. C: viraje a hipocoagulabilidad. D. Curación biológica.

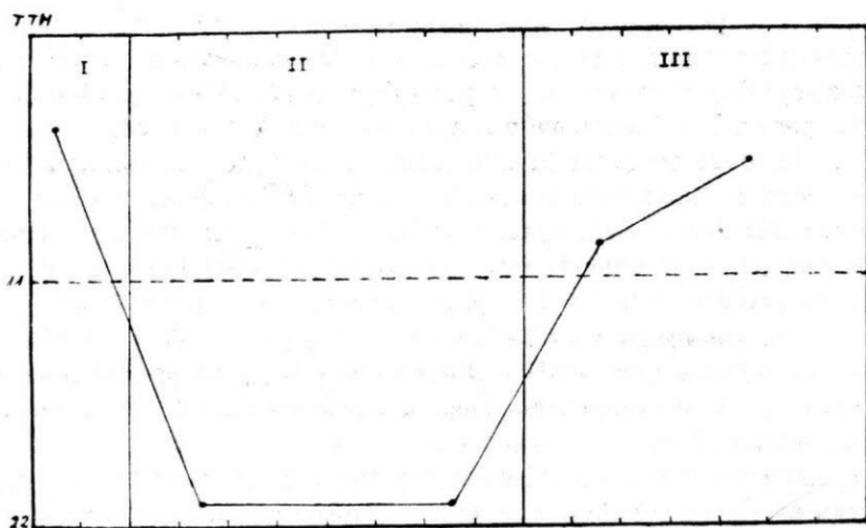


FIGURA Nº 2.—Evolución de las cifras del test de tolerancia a la heparina después de una trombosis arterial no tratada. I: Hipercoagulabilidad precoz. II: Hipocoagulabilidad precoz. III: Hipercoagulabilidad secundaria.

mente controlada en unos 8 días. La tendencia recidivante y la imposibilidad de prever tales recidivas, a pesar del control de laboratorio, lo hacen considerar como un fracaso relativo; un tratamiento continuo tendría posiblemente éxito en este caso.

Los otros 23 casos curaron normalmente, sin incidentes. En un caso se encontró desde el principio una actividad de protrombina baja, 50%, y una hipercoagulabilidad evidente; se trataba de un paciente que presentaba antecedentes de epistaxis tenaces e intensas; se consideró contraindicado el tromexan en razón de la hipoprotrombinemia espontánea. Fue tratado con heparina, con mejoría completa en 10 días. En otros 3 casos fue necesario usar heparina en el curso del tratamiento para lograr el criterio de eficacia terapéutica; se terminó con tromexan hasta curación biológica.

Tratamiento de las trombosis arteriales.

La manera de proceder es la misma que para las trombosis venosas. La diferencia radica en que la indicación del tratamiento no es sistemática en las trombosis arteriales. En efecto, Lenègre y Beaumont, gracias al nuevo criterio de coagulabilidad de una sangre, y haciendo estudios sistemáticos en trombosis coronarias, pulmonares, silvianas y de los miembros, lograron establecer en el curso de evolución de las trombosis tres períodos: uno de hipercoagulabilidad precoz, una hipocoagulabilidad secundaria, y una hipercoagulabilidad secundaria. Se comprende la trascendencia que desde el punto de vista terapéutico y pronóstico tiene esta sucesión de hechos que contraindica en determinados períodos la medicación anticoagulante. (Figura 2).

La **hipercoagulabilidad precoz**, cuyas causas ya analizamos, que muy posiblemente preexiste a la trombosis, como lo comprobó Lenègre en 2 casos de trombosis silviana, dura 24 o 48 horas después de la trombosis. En ese espacio de tiempo está indicada la medicación anticoagulante, de preferencia con heparina.

La **hipocoagulabilidad precoz** apareció en el 87% de los casos estudiados por Lenègre. Personalmente la he encontrado en todos los casos controlados de trombosis arterial. Es este un hecho sorprendente, de consecuencias revolucionarias en cuanto a tratamiento y que es ignorado todavía por los cardiólogos americanos y, por consiguiente, por los nuestros. Su causa sería, según Lenègre, el foco de necrosis isquémica que resulta de la trombosis. De todas maneras parece ser una reacción de defensa; en efecto, los casos (13%) que no presentan hipocoagulabilidad precoz sino una hipercoagulabilidad permanente, son los de mal pro-

nóstico y son los que recidivan. La hipocoagulabilidad, que puede llegar a ser muy intensa, 26 minutos de test de tolerancia a la heparina en algún caso, hasta de 22 minutos en mi experiencia, tendría intervención en las hemorragias después de trombosis arteriales. Y fundamentalmente, contraindica el tratamiento anticoagulante en este período de evolución de la enfermedad, período que dura de 8 a 13 días. Durante este tiempo habrá que limitarse a continuar el control biológico para identificar el momento en que el plasma vuelve a ser hipercoagulable.

La **hipercoagulabilidad secundaria** aparece del 8º al 13º día, y su duración es variable, desde algunos días hasta cinco semanas. En ese momento se hará tratamiento anticoagulante en la forma habitual, iniciándolo con heparina si la hipercoagulabilidad aparece muy intensamente, o con tromexan si la situación da espera.

Personalmente, en 10 casos tratados y controlados debidamente (8 trombosis coronarias, 2 trombosis pulmonares), he encontrado en forma constante la hipocoagulabilidad precoz. Todos han tenido evolución favorable, sin complicaciones hemorrágicas o de recidivas. 3 de ellos están siendo controlados como para las trombosis venosas y tratados periódicamente con heparina intramuscular para mantener una coagulabilidad ligeramente inferior a la normal. Vale la pena citar un caso de infarto anterior extenso en un paciente mayor de 60 años, de evolución muy favorable, en el que se observó durante cinco semanas de control una hipocoagulabilidad constante, aparecida desde las 24 horas siguientes a la trombosis.

Aparte de estos 10 casos, tienen interés, en mi opinión, 2 casos actualmente en tratamiento: caracterizados ambos, 1 de un paciente de 35 años y otro de 65, por sintomatología clínica de infarto, intenso dolor retro-esternal compresivo y prolongado por varias horas, fuerte caída tensional, discreta reacción febril; trazados electrocardiográficos repetidos, sensiblemente normales y, ésta la parte interesante, evolución de la coagulabilidad en forma muy característica de una trombosis arterial. No me atrevo a afirmar el diagnóstico en estos dos casos, en los que quizá la coagulabilidad fue influida por otros factores que no fueron aparentes en el momento del estudio, pero de tratarse realmente de trombosis arteriales mostraría el interés diagnóstico del estudio combinado de los signos clínicos y de coagulabilidad de la sangre en casos en que el electrocardiograma no da datos. En todos los otros casos hubo comprobación electrocardiográfica, pero desde que practico sistemáticamente tratamientos anticoagulantes tengo

menos tendencia a basarme en forma exclusiva en el electrocardiograma con fines diagnósticos y pronósticos, y concedo mayor importancia al estudio combinado de signos clínicos, electrocardiográficos y reacciones biológicas.

CONCLUSIONES

1ª Solamente el estudio combinado de la actividad de protrombina y del test de tolerancia a la heparina in vitro permite apreciar con suficiente precisión, actualmente, el grado de coagulabilidad de una sangre.

2ª El tratamiento anticoagulante racional requiere el control permanente de esas dos reacciones. Un tratamiento controlado solamente por la actividad de protrombina es un tratamiento a ciegas que puede ser en determinados casos ineficaz o contraproducente.

3ª La medicación combinada de heparina y tromexan es la que mejor resuelve en la actualidad los problemas que puedan presentarse en el curso de un tratamiento anticoagulante.

4ª La medicación anticoagulante ha de ser sistemática, salvo contraindicaciones, en las trombosis venosas. En las trombosis arteriales se aplicará teniendo en cuenta los períodos de hipercoagulabilidad precoz, hipocoagulabilidad precoz y de hipercoagulabilidad secundaria.

5ª Conviene tener en cuenta la coagulabilidad como un factor importante en la prevención, en el diagnóstico, en el tratamiento y en el pronóstico de las trombosis arteriales y venosas.

Bogotá, octubre de 1954.

BIBLIOGRAFIA

1. Soulier, J. P., et Le Boiloch, A. G.: Le test de tolérance à l'héparine in vitro dans le contrôle du traitement par la dicoumarine. *Sang*, 22, 122, 1951.
2. Bonparis, A.: Le test de tolérance à l'héparine dans le contrôle de la thérapeutique anticoagulante, *Médecine et Laboratoire*, N° 10. Décembre 1951.
3. Lian, C. Siguier, F.; Welti, J. J.; Piette, M.; Coblenz, B., et Trelat, J.: Réflexions sur un nouvel anticoagulant: l'ester éthylique de l'acide di-3,3' (4 oxycoumarine) acétique. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*. 27 Janvier, 1950.
4. Beaumont, J. L.; Gerbaux, A.; Lenègre J.: Les thromboses veineuses et leur traitement anticoagulant (suivi par le test de tolérance à l'héparine in vitro). *Presse Médicale*, 59, 1665, 1951.

5. Beaumont, J. L., et Lenègre, J.: La crase sanguine dans les thromboses des artères coronaires et pulmonaires. Déductions thérapeutiques. *Revue d'Hématologie*, 7, 2, 228-49, 1952.
6. Lenègre, J., et Beaumont, J. L.: Étude clinique des thromboses veineuses. *Revue du Praticien*, 11 Novembre, 1951.
7. Beaumont, J. L.; Coblentz, B.; Maurice, P.; Chevalier, H.; Lenègre, J.: Indications et résultats du traitement anticoagulant dans l'angine de poitrine sévère. (À propos de 40 cas). *La Semaine des Hôpitaux*, 28, 1926-32, 1952.
8. Beaumont, J. L.; Maurice, P.; Chevalier, H.; Coblentz, B.: Le traitement anticoagulant de l'infarctus du myocarde (suivi par le test de l'héparine in vitro). *La Semaine des Hôpitaux*, 28, 1917-25, 1952.
9. Beaumont, Maurice, Rogowsky, Lenègre: Les accidents du traitement anticoagulant. D'après l'étude de 450 malades soumis à cette thérapeutique). *La Semaine des Hôpitaux*, 28, 1932-39, 1952.
10. Lenègre, Beaumont: Traitement anticoagulant de l'infarctus du myocarde et de l'angine de poitrine rebelle. *Presse Médicale*, 60, 1395-7, 1952.
11. De Gennes, Beaumont: L'embolie pulmonaire, cause d'hémorragie dans 2 cas de phlébites traités par le tromexane. *Presse Médicale*, 60, 61-62, 1952.
12. Fabre, A.; Bonparis, A.: Surveillance biologique de la thérapeutique anticoagulante. *Presse Médicale*, 60, 274, 1952.
13. Soulier, P.; Chiche, P.; et Barbano, G.: Étude sur la coagulabilité du sang et sur ses rapports avec les accidents thrombo-emboliques au cours du rétrécissement mitral. *La Semaine des Hôpitaux*, 29, 58, 30, 9, 1953.
14. Tulloch, J., and Irving S. Wright: Long-term anticoagulant therapy. Further experiences. *Circulation*, June 1954, vol. IX, n. 6.
15. Mullertz, S., and Storm, O.: Anticoagulant Therapy with Dicumarol maintained during major surgery. *Circulation*, August, 1954, vol. X, n. 2.