

## ORIGINALES

### EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE \*

Dr. F. GUTIERREZ VALLEJO

**H**OY día ya no existe la menor duda acerca de la actividad de los anticoagulantes en los estados trombóticos, pero tampoco pueden discutirse los evidentes peligros que el método lleva en sí. Sin embargo, estos riesgos, son tanto más pequeños, cuanto más nos familiarizamos con el procedimiento y cuanto mejor se domina su manejo. E incluso, los accidentes ocasionados por una utilización incorrecta, no son de aquellos que no puedan ser dominados y resueltos. Rechazar esta eficaz terapéutica por temor a sus dificultades o complicaciones, no es más que un pretexto a nuestro desconocimiento sobre la materia.

Las drogas usadas como anticoagulantes, deben ser divididas en dos grupos según su acción sobre el proceso de la coagulación, bien sea en la reacción final trombina-fibrinógeno, alargando así el tiempo de coagulación sanguínea, o sobre la reacción inicial protrombina-trombina, traduciéndose, por lo tanto, en un retardo del tiempo de

protrombina del plasma. Cada uno de estos grupos, está representado en cabeza, por las dos drogas de más antigüedad en el arsenal terapéutico: La «heparina» y el «dicumarol» respectivamente.

#### HEPARINA

Es el anticoagulante más fisiológico y eficaz. De acción inmediata, breve duración y alto precio.

Descubierta en 1916 por Mac Lean y Howell de Baltimore, fue aplicada por primera vez en la terapéutica humana por Holman en 1935, en un paciente con trombosis de la arteria central de la retina. Químicamente, es un ester polisacárido del ácido mucoitinpolisulfúrico, cuya síntesis aún no ha sido posible realizar.

Es un componente normal de la sangre, correspondiendo su concentración fisiológica a 0,009 mgrs. por mil. Se acumula en los riñones y se elimina por la orina, aproximadamente, en las 24 horas, del 15 al 20 % de la cantidad inyectada, comenzando inmediatamente

después de una dosis endovenosa única, pudiendo durar hasta ocho horas, consiguiéndose con esta lenta y moderada eliminación, un efecto terapéutico óptimo.

Se produce y almacena en los gránulos basófilos de las células cebadas del hígado, pulmones, vasos e intestino.

Inactiva por vía oral, provoca por vía parenteral, un alargamiento manifiesto del tiempo de coagulación. Evita o disminuye la aglutinación de las plaquetas, actuando esencialmente como antiprotrombina y antitrombina. Interviene sobre el mecanismo de la coagulación de dos diversos modos: inhibiendo la formación de trombina y favoreciendo la destrucción de la preformada. Su capacidad anticoagulante es tal, que 10 mgrs. del producto es capaz de hacer casi totalmente incoagulable un litro de sangre normal.

Se extrae del hígado de los animales, aproximadamente 50 mgrs. del producto puro, de un kilo de glándula fresca. Un miligramo de heparina, equivale a 500 unidades Howell ó 100 unidades Best.

Dado que la variabilidad individual de respuesta es demasiado grande para poder estandarizar la aplicación de los anticoagulantes, aconsejamos en su aplicación las normas seguidas por diversos autores y que nosotros practicamos desde hace años.

Como dosis de ataque durante los 4 ó 6 primeros días, se debe

emplear de 300 a 500 mgrs. por día, aproximadamente 5 mgrs. por kilo de peso. Posteriormente, la dosis de mantenimiento puede ser de 200 a 250 mgrs. por día, durante un período de diez o más.

En la iniciación del tratamiento, la vía venosa es la preferida en dosis fraccionadas cada 4 ó 6 horas. Jorpes utiliza la siguiente pauta: 150-75-75 y 150 mgrs., en aplicaciones cada seis horas. Nosotros, habitualmente, seguimos las normas de Himes y Baker, cuatro dosis de 100 mgrs. en las 24 horas, una dosis cada seis. Al tercer o cuarto día, puede pasarse a la aplicación intramuscular con heparina retardada, poniendo cada doce horas 100 mgrs., más o menos, según el tiempo de coagulación.

La acción más uniforme se obtiene por el procedimiento de infusión endovenosa gota a gota. En 1.000 cc. de suero fisiológico, se disuelve la dosis total diaria, graduándose el goteo con una velocidad de 15 a 25 gotas por minuto. Frente a la ventaja de este método, al mantener una concentración continua del medicamento, presenta los siguientes inconvenientes, que hace que apenas lo utilizemos: sobrecarga circulatoria, desplazamientos de la aguja que obliga a una inmovilidad completa del enfermo y necesidad de frecuentes determinaciones del tiempo de coagulación, cada 30 minutos, para evitar una prolongación peligrosa,

con el consiguiente riesgo hemorrágico.

El tiempo de administración del producto, no se puede precisar a priori, dependiendo de la gravedad y evolución del accidente vascular. Hay autores que la mantienen hasta que el enfermo se levanta del lecho; otros, proponen cuatro días como mínimo y quien estima, que debe aplicarse durante 14 a 16 días, existiendo unanimidad de criterios, en que la supresión del medicamento, debe hacerse de una manera progresiva. Como norma general, debemos admitir, que cuanto más corto sea el período terapéutico, mayor es el peligro de recidivas.

Debido a su mecanismo de acción, basta para su control, la determinación del tiempo de coagulación de la sangre fresca. Si se efectúa por el método de Lee-White, los tiempos normales se encuentran entre los 6 y 8 minutos. Para que la heparinización sea adecuada y eficaz, es necesario elevar el referido tiempo sobre los 20 minutos.

Dada la rapidez de eliminación del fármaco, el peligro de sobredosificación es pequeño, cuando utilizamos la vía endovenosa. Al comienzo de su aplicación, debemos efectuar controles frecuentes cada 12 horas y antes de una nueva dosis. Cuando ya conocemos la respuesta individual, pueden ser espaciados cada 24 ó 48 horas.

Por vía intramuscular descono-

ciendo las variaciones personales de reabsorción y ante la posibilidad de sumación de efectos, es preciso verificar un control severo. Antes de cada inyección, se determinará el plazo de coagulación. Si los valores obtenidos son normales se puede elevar la dosis, pero si es superior en una vez a la inicial, se procederá a su reducción, retrasando su administración en el caso que rebase los 20 minutos.

#### **Derivados de heparina heparinoides sintéticos**

Han sido propuestos numerosos preparados sintéticos, que no han podido por el momento, sustituir a la heparina extractiva. Los más conocidos son: Paritol, Treburón y Trhombocid. Por ser este último el único que existe en nuestro mercado, de él solamente nos ocuparemos. Los esterres sulfoácidos del xilano, son las sustancias activas de este heparinoide de síntesis, denominado Trhombocid. Elaborado por Benend en 1949, puede ser considerado, por su estructura química y modo de acción, similar a la heparina, transformándose al poco de ser inyectado, en sustancia de naturaleza fisiológica y por tanto atóxica. Su dosificación es superior a la heparina, con dosis mínimas diarias de 600 a 800 mgrs. fraccionadas en inyecciones endovenosas cada 6 a 8 horas. Las vías de administración y técnica de control, en todo igual a la he-

parina, siendo su precio más reducido que esta.

*Dicumarol.* — De acción más lenta y duradera, activo por vía oral, de manejo más fácil y precio más económico, exige su aplicación un riguroso control sanguíneo. Conocido desde 1921 por Shofield y Roderick, fue individualizado por Link en 1943 e incorporado a la clínica humana en 1941, gracias a la realización de su síntesis por Link y Cambell.

Desde el punto de vista químico, es un 3-3' metileno bis 4-hidroxicumarina, sustancia tóxica a altas dosis, descubierta en una variedad del trébol dulce averiado, en ocasión de repetidos accidentes hemorrágicos del ganado. Su actividad a dosis fisiológicas, es la de una antivítamina. A dosis terapéuticas inhibe la formación de protrombina a través del hígado, bloqueando su síntesis por actuar como una antivítamina K. Lesiona la célula hepática por intoxicación, cuando la administramos a un enfermo particularmente tarado desde el punto de vista hepático.

A diferencia de la heparina, su acción anticoagulante no es inmediata, precisa un período de latencia de 24 a 48 horas, para posteriormente, disminuir la tasa de protrombina sanguínea, de una manera progresiva, hasta límites máximos, dependiendo de la dosis empleada, la duración de administración y las susceptibilidades individuales. Sin el control adecuado y

regular, existe el riesgo de su peligrosa acumulación y accidentes hemorrágicos graves.

Como ya dijimos, su dosificación no puede ser rigorista, a causa del tiempo variable de latencia y de las susceptibilidades individuales al producto. Como orientación, es aconsejable la siguiente conducta: de 200 a 300 mgrs. el primer día y 200 mgrs. el segundo, repartiendo la dosis, en tres tomas al día. Por la mañana del tercero, se practica el primer dosage de protrombina; si es superior a 35 segundos, no se da dicumarina, administrando 200 mgrs. más, si fuese inferior. Idéntica conducta observaremos en días sucesivos. Al suspender la medicación, el tiempo de protrombina permanece elevado de 3 a 7 días, descendiendo posteriormente, de una manera gradual, a sus límites normales.

Hay enfermos en los que son suficientes los primeros 500 mgrs. para mantener alto el referido tiempo durante varios días. Otros, por el contrario, precisan dos o tres días más de 200 mgrs., bastando en algunos, los 100 mgrs. diarios. Como norma fundamental, solamente administraremos la droga, cuando el tiempo de protrombina sea inferior a 35 segundos.

Al igual que la heparina, es aconsejable disminuir las dosis gradualmente, para evitar la tendencia a la sobrecompensación por parte del hígado, a menos que las

complicaciones hemorrágicas obliguen a su interrupción abrupta.

En la actualidad nadie usa la dicumarina, por existir derivados más desarrollados y sintéticos, entre los que destacan el tromexano, fenilidandiona, marcumar, warfarín sódico y sulfoisonicotinato de neodimio. Solamente nos ocuparemos del tromexano y marcumar, únicos productos a nuestro alcance.

*Tromexano.* — Para obviar los inconvenientes de la dicumarina (retardo de acción y acumulación) se han estudiado otros derivados, lográndose por Prski en Praga, el ester etílico del ácido dioxicumarinil acético, conocido en principio con la denominación de G-11705 y en la actualidad, con la de Tromexano.

Activo por vía oral, mucho más soluble que el dicumarol, de acción más rápida (1 a 12 horas) y de eliminación más precoz.

Su modo de acción, en todo idéntico a la dicumarina. Se utiliza en comprimidos de 300 mgrs. por poseer aproximadamente, un quinto de la actividad del dicumarol, siendo sus dosis, proporcionalmente superiores. Se administran 900 mgrs. durante las primeras 24 horas, que se repetirán durante el 2.º día. En la mañana del tercero, determinación de la tasa de protombina, si es superior al 50 %, daremos 600 mgrs. más; solamente de 150 a 300, si las cifras oscilan entre el 35 al 50 %; no administrán-

dola si es inferior al 35 %. La dosis de mantenimiento oscila entre medio a un comprimido por día. En los primeros días, es absolutamente necesario determinar cotidianamente el tiempo o índice de protrombina, hasta conseguir fijar la dosis diaria capaz de mantener el nivel adecuado (del 25 al 35 % ó de 35 segundos), una vez conseguido, pueden ser espaciados los controles.

Las dosis diarias, serán repartidas en tres o cuatro tomas, con intervalos de 6 a 8 horas. El tratamiento, con su control espaciado, puede prolongarse cuanto sea necesario.

*Marcumar.* — Derivado dicumarínico sintetizado por los Laboratorios Roche. Químicamente es un 3 - (fenilpropil) - 4 - hidroxicumarina. De elevada potencia por vía oral, se presenta en comprimidos de 3 mgrs. de substancia activa, por actuar a dosis relativamente débiles. De acción similar a la dicumarina, con un período de latencia que oscila de 24 a 48 horas a dosis normales, pudiendo ser sensiblemente acortado, aumentando estas. Al suspender la droga, la tasa de protrombina tarda en recuperarse de 7 a 14 días, período que puede ser reducido por la administración de vitamina K<sub>1</sub>. Generalmente es bien tolerado.

Previa determinación inicial del índice de protrombina, se administran el primer día de 5 a 6 comprimidos; 5, si el valor inicial es

superior al 60 % e inferior al 80 % y 6, entre el 80 y 100 %. En la mañana del segundo día repetimos el control; si el resultado es del 100 % daremos 4 comprimidos; 3, entre el 80 y 90 % y 2, entre el 60 al 70 %. En días sucesivos, daremos 2 comprimidos con tasas superiores al 40 %, de 1/2 a 1 entre el 25 al 35 % y ninguno con cifras inferiores al 25 %.

Los anticoagulantes en general, pueden ser usados por tres motivos: a) como tratamiento eventual y de máxima intensidad, en las obliteraciones vasculares agudas. b) como medicación permanente de los procesos crónicos tromboembolizantes y c) como medida preventiva en enfermos circunstancialmente expuestos a accidentes vasculares obstructivos.

a) En los tratamientos de máxima intensidad, podemos distinguir dos fases terapéuticas: la crítica o de extrema gravedad, en la que se debe alcanzar el máximo efecto anticoagulante en el mínimo plazo, y la de mantenimiento, que representa el tiempo que debemos mantener el efecto medicamentoso alcanzado en la fase inicial. Durante la primera, que suele durar de 3 a 5 días, emplearemos, por sus características, la heparina a dosis ya señaladas, pasando posteriormente, en la segunda fase, de 4 a 6 semanas de duración, a la medicación exclusiva con Tromexano o Marcumar.

¿Cómo pasaremos de un medicamento a otro sin privar al enfermo de la acción anticoagulante? Nosotros seguimos la siguiente norma: Primera fase, de 3 a 5 días, 100 mgrs. de heparina endovenosa cada seis horas, controlando el tiempo de coagulación en tubo de hemolisis con un centímetro cúbico de sangre fresca, cada 12 horas y antes de una dosis. El tercer o cuarto día por la mañana, determinación de la protrombina y administración de 4 comprimidos de Marcumar o 3 de Tromexano, distribuidos cada 6 u 8 horas respectivamente. Este mismo día, se inyectan 100 mgrs. de heparina cada seis horas. Al siguiente día, nueva determinación matutina del control; si la cifra es igual a la del día anterior, daremos un comprimido de Marcumar o Tromexano cada 8 horas, ó de medio a uno, respectivamente, si es inferior, inyectando tres dosis de a 100 mgrs. de heparina, con lo que finalizamos su aplicación. De esta manera pasamos de un anticoagulante de acción rápida a otro de acción lenta, salvando su período de latencia.

b) Tratamiento permanente.— Aconsejable en enfermos con brotes tromboembólicos recidivantes, a fin de mantener una eficaz hipocoagulabilidad sanguínea, capaz de impedir la formación y ulterior desprendimiento de nuevos trombos. Sólo difiere del empleado en

la fase aguda, en su duración, pudiendo ser aplicado durante meses o años.

c) En el empleo preventivo, las dosis son proporcionalmente inferiores. Basta conseguir valores aproximados, del 45 % de protrombina para los dicumarínicos o del doble del tiempo de coagulación para los heparínicos. Por lo general son suficientes los 2/3 de las dosis terapéuticas, siempre con su adecuado control. En el postoperatorio, se debe iniciar la medicación preventiva, lo más precoz posible, de 24 a 48 horas de finalizada la intervención. La duración de esta medida terapéutica, depende del tipo y gravedad de la intervención practicada, debiendo prolongarse hasta que el enfermo abandona el lecho. A nuestro juicio, la heparina retardada, es suficiente para las exigencias profilácticas, pudiéndose conseguir el efecto deseado, con una aplicación intramuscular de 100 a 150 mgrs. cada 12 ó 24 horas, según aconseje el tiempo de coagulación determinado previamente a la inyección.

### INDICACIONES

Los anticoagulantes están fundamentalmente indicados: en las trombosis venosas, infartos de miocardio, embolia pulmonar y trombosis arteriales periféricas agudas.

Como tratamiento permanente o prolongado: en las flebotrombo-

sis y embolias pulmonares repetidas, las valvulopatías en fibrilación auricular con antecedentes embólicos y en los infartos de miocardio recidivantes.

Preventivamente puede usarse: en las fases de descompensación de las cardiopatías, en el postoperatorio de los individuos con historia de trombosis anterior, en las grandes intervenciones pelvianas o abdominales con inmovilización prolongada, en los postoperados que haya la sospecha que se ha producido una complicación tromboembólica aunque no se pueda demostrar, en la cirugía cardiovascular y en los fracturados de edad avanzada.

*Trombosis venosa.* — En el tratamiento de esta oclusión venosa, existen dos tendencias terapéuticas: la de aquellos que abogan por la terapia conservadora con anticoagulantes y la de los intervencionistas, que defienden y aconsejan la ligadura venosa de todos los casos. A nuestro juicio, ambos procedimientos son de utilidad, a pesar de que ni uno ni otro confieren garantías en lo que al peligro embólico se refiere. Nosotros, sistemáticamente practicamos, en toda flebotrombosis no complicada, la terapia anticoagulante, con mayor éxito, cuanto más precoz se diagnostica y trata, desapareciendo en las primeras dosis de heparina, el dolor, febrícula y taquicardia, con reducción apreciable del edema si lo hubiera. En caso de haberse produ-

cido antes o durante el tratamiento, una embolia pulmonar, se practicará la ligadura venosa, tan alta como sea necesario para hacerla próxima a una importante colateral, con el objeto de evitar un nuevo punto de partida trombótico en el fondo de saco que se formaría, si la ligadura se practicase a distancia de colaterales. Puedo asegurar, que un tratamiento precoz y bien dirigido, evita generalmente, la aparición tardía del llamado síndrome postflebítico, que tan alto porcentaje de inválidos laborales ocasiona.

Igualmente, en el postpartum, debemos estar vigilantes a los signos clínicos sospechosos de una trombosis inicial (dolor en la planta del pie o pantorrillas, febrícula, taquicardia) para seguidamente iniciar la medicación, con lo que evitaremos la aparición de la clásica flegmasia alba dolens.

*Infarto de miocardio.* — Constituye en la actualidad, una de las indicaciones esenciales de la referida terapia. Con él no pretendemos repermeabilizar las coronarias obliteradas, pero sí prevenir las complicaciones tromboembólicas, que son raramente precoces. Su eficacia para disminuir el porcentaje de mortalidad y duración de la inmovilidad, es admitida por la mayoría de los autores. El tratamiento debe comenzar tan pronto como el diagnóstico clínico y electrocardiográfico, sea establecido.

*Embolia pulmonar.* — En las embolias pulmonares consecutivas a flebotrombosis médicas, obstétricas o quirúrgicas, la indicación de los anticoagulantes es indiscutible, siendo la conducta a seguir, similar a la indicada en la flebotrombosis. El hecho de que aparezcan pequeñas hemoptisis en su evolución, no contraindica en modo alguno, la continuación del tratamiento.

*Cardiopatías descompensadas.* — En la insuficiencia cardíaca congestiva, se dan tres factores predisponentes para la coagulación intravascular: a) disminución de la velocidad circulatoria y estasis venoso, b) uso de los diuréticos que aumentan la viscosidad sanguínea y acortan el tiempo de coagulación y c) reposo prolongado en cama.

Es aconsejable su empleo, en aquellos pacientes sometidos a severa inmovilidad en fibrilación auricular o tengan antecedentes embólicos. Igualmente debe ser usado, en los casos que tengamos necesidad de administrar la quinidina para dominar una alteración taquicárdica del ritmo, por el peligro embólico que entraña.

*Trombosis agudas. Cerebrovasculares.* — La discusión sobre el empleo anticoagulante en estos enfermos, aún está sobre el tapete, debido a la dificultad del diagnóstico preciso entre los accidentes

tromboembólicos y hemorrágicos de este territorio vascular.

En los primeros, está indicada la medicación por las siguientes razones: prevenir la formación de nuevos trombos o émbolos; evitar la trombosis retrógrada, que al obliterarnos nuevas colaterales, aumentaría la zona de infarto; estimular la desintegración del obstáculo por los sistemas enzimáticos de la sangre y prevenir los frecuentes accidentes de trombosis periférica que se pueden motivar por los largos períodos de inmovilidad a que están sometidos muchos de estos pacientes.

En los casos de trombosis definidas, utilizamos la heparina a dosis reducidas, con lo que pretendemos evitar la fase de hipercoagulabilidad que se presenta en estos pacientes, manteniendo el tiempo de coagulación en el límite máximo de normalidad (aproximadamente diez minutos) por existir el peligro de agravar la zona de reblandecimiento por diapedesis a través de los vasos, generalmente tarados por una acusada arterioesclerosis. En las embolias, frecuentes en cardiópatas jóvenes con integridad de la pared vascular, se debe emplear a plena dosis y sin reparo.

*Trombosis retiniana.* — El tratamiento anticoagulante debe ser precoz en las oclusiones vasculares de la retina por el peligro que llevan de una ceguera definitiva. Si

se comienza pasado unos días, la medicación pierde toda utilidad.

*Tromboembolias periféricas.* —

La obliteración trombótica de una arteria periférica, se realiza por el siguiente mecanismo: ateromatosis, formación de un trombo sobre la placa de ateroma, obliteración in situ o a distancia por embolización y espasmo arterial sobreañadido. La terapia anticoagulante no excluye el empleo de otras medidas encaminadas a luchar contra el espasmo o la actuación quirúrgica directa sobre el obstáculo. Tanto en estos enfermos, como en los casos de embolia, debemos tener presente, que no debemos practicar punciones anestésicas del simpático lumbar, en pleno tratamiento anticoagulante, por el gran peligro de producir hemorragias retroperitoneales o de la vaina del psoas. En las embolias, la solución más lógica y radical, es la embolectomía, pero cuando no sea posible realizarla o no la creamos indicada, los anticoagulantes tendrán su mayor utilidad, en unión de los espasmolíticos. El desarrollo de una sana red colateral, es suficiente, generalmente, para suplir el compromiso isquémico y permitir una relativa actividad.

*Tratamiento preventivo.* — En el postoperatorio de la cirugía mayor, hay una caída inicial, seguida hacia el 3.º ó 4.º día, de un aumento de plaquetas y fibrinógeno, con inversión de la relación albú-

mina-globulina, a favor de estas últimas, y elevación de la viscosidad sanguínea. Todos estos factores favorecen la coagulación, además de la leucocitosis postoperatoria y desintegración de plaquetas con liberación de tromboquina. La deshidratación y pérdida de plasma, en las quemaduras, shock y obstrucción intestinal, acortan igualmente el tiempo de coagulación. Por todo esto, la anticoagulación preventiva, está justificada en aquellos operados particularmente predispuestos a complicaciones trombo embólicas, ya sea por un terreno apropiado con circulación ralentizada o por la naturaleza de la intervención. La mayor parte de las veces, son suficientes, dosis intramusculares de heparina, cada 12 horas, a partir del tercer día y levantamiento precoz. La medicación será suspendida, cuando el enfermo pueda caminar solo y sin dificultad.

### CONTRAINDICACIONES

Las contraindicaciones fundamentales para ambos grupos de anticoagulantes son: diátesis hemorrágicas, endocarditis tórpidas, ulcus gástrico o duodenal, insuficiencia renal grave, hipertensión y apoplejía. Para el grupo del dicumarol y derivados: la avitaminosis K, embarazo, enfermedades hepáticas y lógicamente, la imposibilidad de un adecuado control.

Como medidas de precaución en

el curso del tratamiento se recomienda: Comprobación repetida del control e investigación cotidiana de sangre en sedimento urinario, por ser la hematuria microscópica, la manifestación más frecuente y precoz de una excesiva dosificación, suspendiendo, cuando esta se presente, la administración del medicamento de 12 a 24 horas. Evitar movimientos bruscos, traumas o heridas. Usar cepillos suaves para la higiene bucal y tener presente, que la administración simultánea de algunos medicamentos, pueden reforzar la acción anticoagulante, principalmente de los dicumarínicos. Con la aureomicina o terramicina, se puede presentar una súbita disminución de la tasa de protrombina, debido a la interferencia ocasionada por el antibiótico, en la producción de vitamina K en el tracto intestinal. Igualmente se refuerza, por el empleo de altas dosis de salicilatos y en los alcohólicos crónicos, por lesión hepática.

### COMPLICACIONES

Las hemorragias, intolerancias y fenómenos consecutivos.

*Hemorragias y su tratamiento.* La medicación anticoagulante en general y la dicumarinoterapia en particular, han tropezado como obstáculo para su uso generalizado en clínica humana, con el peligro de las hemorragias y la dificultad para detectarlas en sus comienzos.

Núñez Ramos y Menéndez de Cuba, hacen resaltar el valor de la lumbalgia como signo precoz hemorrágico, por ir seguida siempre, de orinas hematóricas.

Nosotros lo hemos podido comprobar en los tres casos que nos han sangrado, uno por heparina y dos por tromexano. El dolor lumbar es de tipo cólico, producido, posiblemente, por el paso de la sangre a través del ureter. El hecho de preceder este síntoma a la emisión hematórica en unas horas, le confiere valor como signo de alarma, permitiéndonos tomar precozmente las medidas oportunas.

Las hemorragias que pueden aparecer en orden de frecuencia son hematurias micro y macroscópicas, gingivorragias, hematomas, púrpuras, hematemesis, melenas, hemorragias peritoneopleurales, pericárdicas y cerebro-espinales.

Se han publicado casos de hemorragias localizadas preferentemente en nalgas y extremidades inferiores, hacia el 4.º y 8.º día de tratamiento dicumarínico, que evoluciona hacia la necrosis de la piel y tejido subcutáneo, que al desprenderse, motivan una gran úlcera en extensión y profundidad, pensándose que una copiosa hemorragia subcutánea produciría compresión arterial y espasmo secundario. Dos casos de gangrena expon-tánea de mama uni y bilateral respectivamente, han sido comunicados en enfermas sometidas a la

acción dicumarínica, por flebotrombosis profundas de las extremidades inferiores. Similar patogenia motivaría la necrosis, compresión hemorrágica perivascular e isquemia consecutiva.

En las hemorragias producidas por la heparina y heparinoides, la droga de elección para su tratamiento es el sulfato de protamina, de marcado efecto antiheparínico, con una acción farmacológica tan exactamente opuesta, que la ha llevado a ser utilizada en las pruebas de valores y detección de la heparina. Se inyecta por vía endovenosa, dosificándose de acuerdo con el tiempo de coagulación. Normalmente son suficientes 50 mgrs. que pueden ser repetidos en el caso de que la coagulación no recupere sus cifras normales. Dosis excesivas deben ser evitadas por su gran capacidad coagulante.

A falta de protamina, se puede emplear el azul de toluidina a dosis de 8 mgrs. por kilo de peso, mezclada en 250 cc. de suero fisiológico, en aplicación venosa gota a gota.

Recientemente se ha utilizado por Weiss y Gilman, una sal de amonio cuaternario, denominado Polybrene, con marcado efecto antiheparínico, verificando su neutralización completa en 5 minutos, después de una dosis endovenosa de 0,7 mgrs. de Polybrene por miligramo de heparina. Los mejores resultados han sido obtenidos, con la perfusión de glucosa al 5 % con-

teniendo un miligramo del producto por centímetro cúbico. Los autores aseguran que, este antídoto está exento de las reacciones secundarias peligrosas del azul de toluidina, que puede causar signos de metahemoglobinemia e hipoxia y del sulfato de protamina, que produce una evidente caída tensional.

Para las hemorragias causadas por el grupo de dicumarina y derivados, utilizaremos la vitamina K<sub>1</sub>, en inyección endovenosa de 20 mgrs. que puede ser repetida a las 2 ó 3 horas si no cesó la hemorragia. Generalmente la tasa de protrombina se eleva a las 4 ó 5 horas de su administración. En los casos de máxima urgencia, que no podemos esperar su efecto, se practicará una transfusión de 500 c. c. de sangre total.

Nunca deberemos comenzar un tratamiento anticoagulante, sin contar con los medios adecuados para un eficaz control, sin tener a mano los remedios necesarios para cohibir una eventual complicación hemorrágica o sin conocer previamente el grupo sanguíneo a que pertenece el paciente.

*Intolerancias y fenómenos secundarios.* — Principalmente se presentan con la heparina y heparinoides. Se traduce por manifestaciones alérgicas (pruritos, cefaleas, crisis de asma) fácilmente dominables por los antihistamínicos, adrenalina y teofilina. Se recomienda, en estos casos, cambiar

por heparinas de otra procedencia a la utilizada. Igualmente con el trombocid, ocasionalmente se producen escasas hipersensibilidades primarias, siendo más frecuentes los fenómenos de intolerancia por inyecciones renovadas, que pueden ser evitados, con la previa aplicación de rutina.

En los tratamientos prolongados con heparina, son relativamente frecuentes los casos de alopecias. La caída del cabello comienza a producirse hacia la 8.<sup>a</sup> semana de comenzada la medicación, tendiendo a disminuir hacia la 6.<sup>a</sup> semana más tarde. Los enfermos de edad avanzada son más sensibles a esta contingencia, con un porcentaje mayor en las mujeres. Para prevenirla, se debe administrar vitamina D<sub>2</sub> a la dosis de 3 comprimidos de 1 mgr. por día durante dos semanas, continuando con dos comprimidos diarios, hasta totalizar la dosis de 180 a 200 mgrs. Esta medida preventiva debe comenzar siete semanas después de la primera inyección. Es conveniente, una vez finalizado el tratamiento heparínico, el uso de medidas hiperemiantes (loción capilar alcohólica, tintura capilar de nicotinato de bencilo y sesiones de rayos ultravioletas).

Como resumen podemos decir, que toda terapéutica anticoagulante, descansa sobre cinco pilares básicos: Diagnóstico precoz. Indicaciones exactas. Contraindicaciones presentes. Dosificación suficiente. Control eficiente.