

Anticoagulantes vía oral

Revaluación de la necesidad de dosis de carga inicial

Dres. BARTOLOME M. CANDIOLO *, CARLOS DIEZ, EDGARDO R. SCHWARZ y ZAMIRA BERRUTTI

RESUMEN

En enfermos con infarto agudo de miocardio se estudió la acción anticoagulante del acenocoumarol administrado a 2 grupos por distribución al azar de manera que un grupo recibió dosis de carga con 12, 8 y 4 mg. en días sucesivos, mientras que en el otro sólo recibió 4 mg. por día sin carga previa. Se evaluó la respuesta midiendo tiempo de Quick, titulación de la coagulación plasmática por heparina y tiempo de Howell, obteniendo valores de control y a las 24, 48, 72 y 120 horas de iniciado el tratamiento.

El personal de laboratorio recibió las muestras sin conocer de qué grupo provenían. Se observó que los enfermos que recibieron dosis de carga lograron descensos de valores de tiempo de Quick más rápidamente que quienes no la recibieron. Esta diferencia observada a las 24 y 48 horas se atenuó a las 72 y fue inaparente a las 120 horas de iniciado el tratamiento. Algunos enfermos con dosis de carga evidenciaron descensos del tiempo de Quick a niveles riesgosos, circunstancia no vista en el otro grupo. En conclusión, teniendo en cuenta la transitoriedad de las diferencias observadas entre ambos grupos y el riesgo de descensos indeseados en el tiempo de Quick —potencial causa de hemorragia— al usar la dosis de carga, consideramos aconsejable desistir de su utilización, iniciando el tratamiento anticoagulante con dosis más pequeña semejante a las de mantenimiento.

INTRODUCCION

Si bien abundan los trabajos sobre anticoagulantes en la literatura, poco se encuentra sin embargo sobre la justificación para utilizar dosis de carga en la iniciación del tratamiento. Las dosis recomendadas por algunos autores parecen excesivas (1) y los esquemas de admi-

nistración varían de un lugar a otro complicando el panorama.

Nos pareció de interés reevaluar el problema, pensando que el evitar la dosis de carga podría simplificar y hacer más seguro este tipo de tratamiento.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó el estudio prospectivo con 16 enfermos afectados de infarto agudo de miocardio, internados en nuestra unidad coronaria, entre octubre de 1970 y agosto de 1971.

La metodología empleada fue uniforme en todos los enfermos. Se formaron dos grupos de pacientes por distribución al azar (2). El 1er. grupo (grupo A) recibió una dosis de carga con acenocoumarol de 12 mg el 1er. día, 8 mg el 2º y 4 mg el 3º. El 2º grupo (grupo B) recibió una dosis única diaria de 4 mg.

Ambos grupos recibieron un control previo de la coagulación, con las siguientes pruebas: tiempo de Quick, tiempo de plasma recalcificado (Howell) (3) y titulación de la coagulación plasmática por heparina (4). Estos controles se repitieron a las 24, 48, 72 y 120 horas de iniciado el estudio. Las muestras fueron enviadas al laboratorio sin que el personal del mismo conociera de qué grupo provenían.

RESULTADOS

Para los 2 grupos de pacientes se tomó en cuenta el tiempo de Quick dado que el tiempo de Howell y la titulación de la coagulación plasmática por heparina no mostraron variaciones biológicamente importantes. Del grupo A (con do-

* Jefe de Sección Cardiología y Unidad Coronaria del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas. Bustamante 2560, Buenos Aires.*

sis de carga) sólo se consideraron 6 pacientes (el 4º y el 8º enfermos no se tomaron en cuenta por información incompleta).

El análisis estadístico se efectuó hasta el 3er. día inclusive, ya que a partir de ese momento en el grupo A se disminuyó la dosis por haberse hallado en algunos enfermos valores muy bajos del tiempo de Quick.

La figura 1 muestra los valores de tiempo de Quick para uno y otro grupo en escala logarítmica y en función del

para cada uno de los grupos y se obtuvieron sus respectivos errores. Mediante un test se determinó que la pendiente promedio para el grupo A (-0.39080 ± 0.365 E.S.) era mayor que la pendiente promedio para el grupo B (-0.15611 ± 0.0160 E.S.) diferencia un poco mayor del doble para un valor $P < 0.01$.

Se compararon además los valores basales promedio de tiempo de Quick de ambos grupos no pudiéndose demostrar diferencias significativas entre ambos ($P > 0.05$). Esto indica que la distribu-

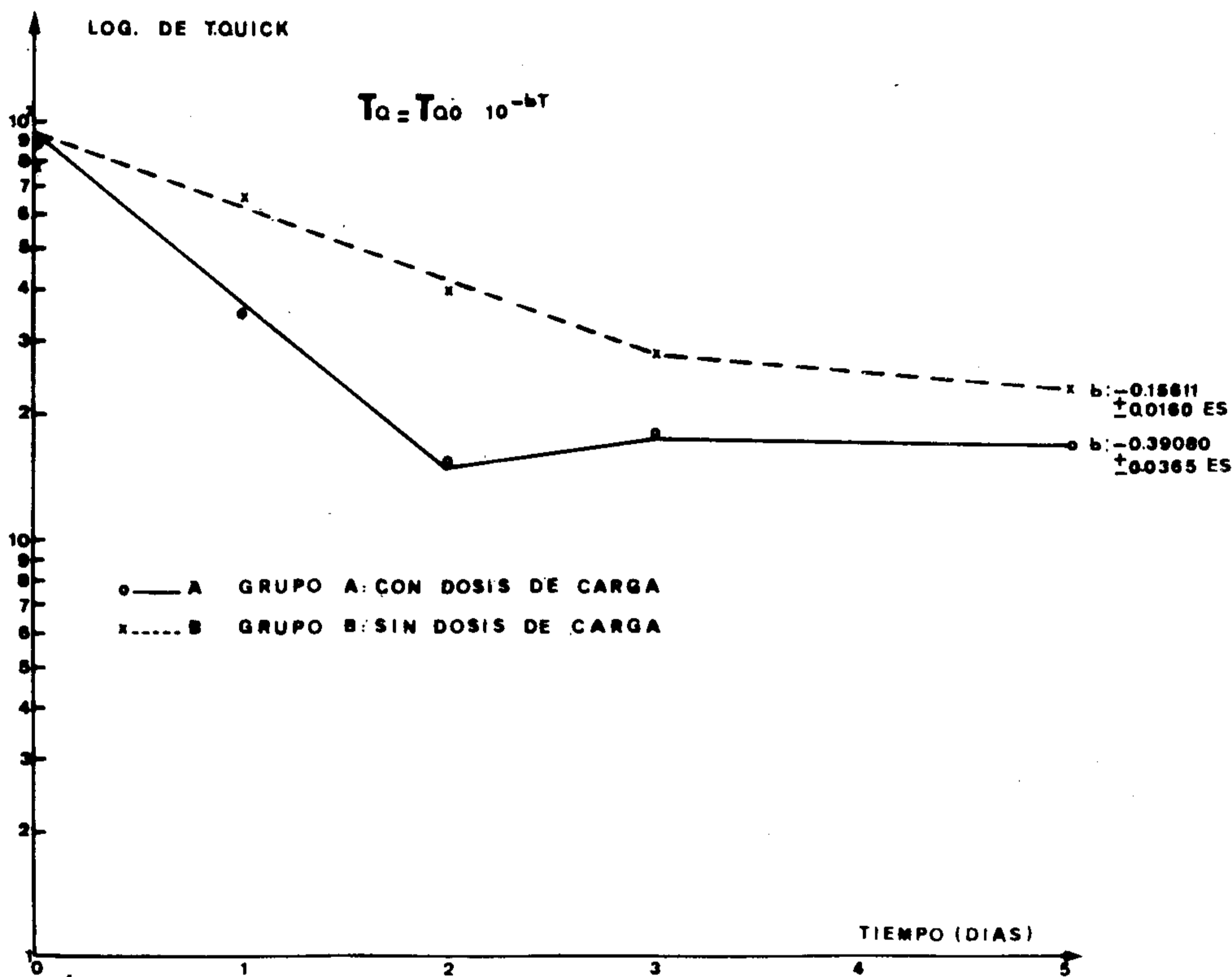


Fig. 1

tiempo en días. Como puede observarse, hasta el día 2 inclusive la relación logaritmo de tiempo de Quick versus tiempo (en días) es lineal. En todos los casos el coeficiente de correlación resultó estar comprendido entre 0.80 y 0.99.

Es importante comparar las pendientes de las rectas de los 2 grupos para verificar estadísticamente si el tiempo de Quick cae con mayor rapidez en el grupo A que en el grupo B.

Para cada paciente se determinó la pendiente (coeficiente de regresión) mediante el método de los cuadrados mínimos (5). Se promediaron los coeficientes

entre ambos grupos puede considerarse homogénea. En el grupo A a partir del 3er. día los valores comienzan a ser constantes, mientras que para el grupo B esto se ve sólo en alguno de ellos. A los 5 días ambos grupos tienden a alcanzar un nivel semejante.

DISCUSION

Cuando se efectúa un tratamiento anticoagulante por vía oral es habitual iniciarlo con una "dosis de carga" que varía según el medicamento utilizado, llegando al 3er. día a lo que se consi-

dera como posible dosis de mantenimiento, controlando recién en ese momento su efectividad con distintos parámetros de laboratorio.

Las dosis a empezar posteriormente varían de acuerdo a esos resultados, aceptándose como dosis útil aquella que permite mantener el tiempo de Quick entre 20 a 35 %, con lo que se considera al enfermo protegido por la medicación empleada.

Este rango terapéutico útil del tiempo de Quick, depende de la concentración plasmática de los factores de coagulación II, VII y X, que unidos al IX forman parte de los factores vitamina K dependientes.

Para llegar a una concentración efectiva de los factores nombrados, es necesario establecer un nuevo equilibrio entre el grado de su síntesis hepática y su velocidad de degradación.

Teniendo en cuenta que la vida media de los factores de coagulación oscila desde unas pocas horas — 5 horas en el caso del factor VII — hasta aproximadamente 100 horas, como sucede con el factor II (6), sería factible pensar que la rigidez inicial con que logramos llegar a una tasa de tiempo de Quick menor de 35 % depende más del tiempo de desaparición en plasma de estos factores que de la cantidad de anticoagulante usada inicialmente para bloquear su síntesis.

Más aún, los niveles bajos observables a las 24-48 horas cuando se administra una dosis de carga pueden atribuirse en gran parte a la caída del factor VII, de corta vida media, que llega a veces en enfermos susceptibles a niveles no deseados y que pueden producir francos estados hemorrágicos. El papel que desempeña el factor VII en las trombosis vasculares, en ausencia de injuria tisular es cuestionado, a diferencia de los factores IX y X, involucrados en el mecanismo de trombosis intravascular.

En este trabajo observamos que los enfermos que recibieron dosis de carga lograron descensos de valores de tiempo de Quick más rápidamente que quienes no la recibieron.

Esta diferencia, observada a las 24 y 48 horas, atenuó a las 72 horas y fue inaparente a las 120 horas de iniciado el tratamiento. Algunos enfermos con dosis de carga evidenciaron descensos

del tiempo de Quick a niveles riesgosos, circunstancia no vista en el otro grupo. Al respecto conviene señalar que la dosis de carga por nosotros utilizada es inferior a la recomendada por algunos autores (1 - 1a).

En conclusión, teniendo en cuenta la transitoriedad de las diferencias observadas entre ambos grupos, y el riesgo de descensos indeseados en el tiempo de Quick - potencial causa de hemorragias al usar la dosis de carga, consideramos aconsejable desistir de su utilización, iniciando el tratamiento anticoagulante con dosis más pequeñas, semejantes a las de mantenimiento.

SUMMARY

The anticoagulant action of acenocoumarol was studied, giving the drug to two groups of patients having acute myocardial infarction one group received a loading dose of 12, 8 and 4 mg. given in successive days, whereas the other group received 4 mg. daily without loading dose. The two groups were formed by random distribution.

The blood samples were analyzed in the laboratory without knowing to which group they belonged. Prothrombin time was measured by the Quick's method. It was found that patients receiving the loading dose lowered the prothrombin time faster than those who did not get the loading dose. The difference was observed after 24 and 48 hs. of initiation of therapy, but it was attenuated at 72 hs. and it was not apparent 120 hours after initiation of treatment. Some of the patients on the loading dose showed prolongation of the prothrombin time to levels considered to be risky, and this was not observed in the other group. Taking into account that the differences are transitory, and that utilizing the loading dose might result in an undesirable prolongation of the prothrombin time —potential source of bleeding— we think it might be better to initiate anticoagulant therapy without a loading dose.

REFERENCIAS

1. Castro, C. M. y col.: Nuextra. experiencia a través de 100 enfermos tratados con Sintrom. La Prensa Médica Argentina, 48: 485, 1961.
2. Fisher, R. A. y Yates, F.: Tablas estadísticas para investigadores científicos. Editorial Aguilar, Madrid, 1963.
3. Quick, A.: Hemorrhagic diseases. Lea and Febiger, Philadelphia, 1957.
4. Paleirag, G.: Titraje de la Coagulabilite plasmatique par l'heparine. Le Sang, 29: 626, 1958.
5. Dixon, W. J. and Massey, F. S.: Introduction to statistical Analysis. Mc Graw - Hill, New York, 1957.
6. O'Reilly, R. A. and Aggeler, P. M.: Studies on Coumarin Anticoagulant Drugs. Initiation of warfaring Therapy without a loading dose. Circulation, 38: 169, 1968.