

Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Médicas. Centro de Investigaciones Cardiológicas. Dir. Prof. Dr. Alberto C. Taquini.

ENSAYO TERAPEUTICO CON UN NUEVO ANTICOAGULANTE — DERIVADO BROMURADO DE LA FENILINDANDIONE

por los Dres.

S. A. PLESCH, J. J. COSENTINO, A. MERCIER, V. VALLMITJANA
y A. C. TAQUINI

La medicación anticoagulante por vía oral, actualmente puede realizarse mediante dos grupos de fármacos —los compuestos dicumarínicos y la fenilindandione y sus derivados. De acuerdo con Owren (13, 14, 15) y Josephson (9) los anticoagulantes del tipo arriba citado actúan tanto sobre el sistema intrínseco como extrínseco de la coagulación. En el primero inhiben el factor IX (Christmas factor) y en el segundo actúa por reducción del factor VII (Proconvertina). La inhibición del factor X (Stuart-Power factor) y de la síntesis hepática de protrombina (Factor II) afecta a su vez ambos sistemas. Por diferencia en la acción sobre los diferentes factores, ambos grupos de fármacos presentan diferencias en cuanto a las siguientes características:

- 1) Potencia de la droga en función de la dosis.
- 2) Velocidad con la cual se manifiesta la acción anticoagulante independientemente de la dosis.
- 3) Duración de su efecto.
- 4) Velocidad con la cual la droga es

eliminada y normalización del proceso de coagulación después de suspendida la droga.

- 5) Sensibilidad frente a los antagonistas de los anticoagulantes (Vit. K).

En este sentido la 2-(fenil-1-3)-indandione y la 2-(difetilacetil)-1-3-indandione se caracteriza por producir una acción anticoagulante relativamente rápida y debido a su eliminación lenta produce un efecto más duradero (5, 6, 8, 16). Sustituyendo en la primera de estas sustancias en la posición 4 del grupo fenólico el hidrógeno por cloro o bromo, se obtiene respectivamente la 2(-4-clorofenil)-1-3-indandione o la 2(-4-bromofenil)-1-3-indandione. La investigación farmacológica (3, 4, 5, 11, 20) ha demostrado que el derivado bromurado (Diaforen) es alrededor de 33 veces más potente que la fenilindandione, siendo igualmente mayor la

Agradecemos a Szabó Hnos., Kessler y Cía., la droga facilitada (Diaforen).

Agradecemos la colaboración técnica de las señoritas Alicia C. Solana y Nilda Juan.

velocidad de acción y la duración del efecto anticoagulante. Además el antagonismo de la Vitamina K frente a esta sustancia es sumamente intenso.

Estos datos experimentales constituyen la base del presente estudio que se refiere a la acción de la bromofenilindandione en un grupo de enfermos seleccionados. En la primera

anticoagulante por la determinación simultánea del tiempo de Quick y el Trombotest. Este último presenta la ventaja de que al contrario del tiempo de Quick refleja el comportamiento de los 4 factores (II, VII, IX y X) que se encuentran inhibidos por la medicación anticoagulante (¹³, ¹⁴, ¹⁵) y por ende proporciona información más completa (¹⁶).

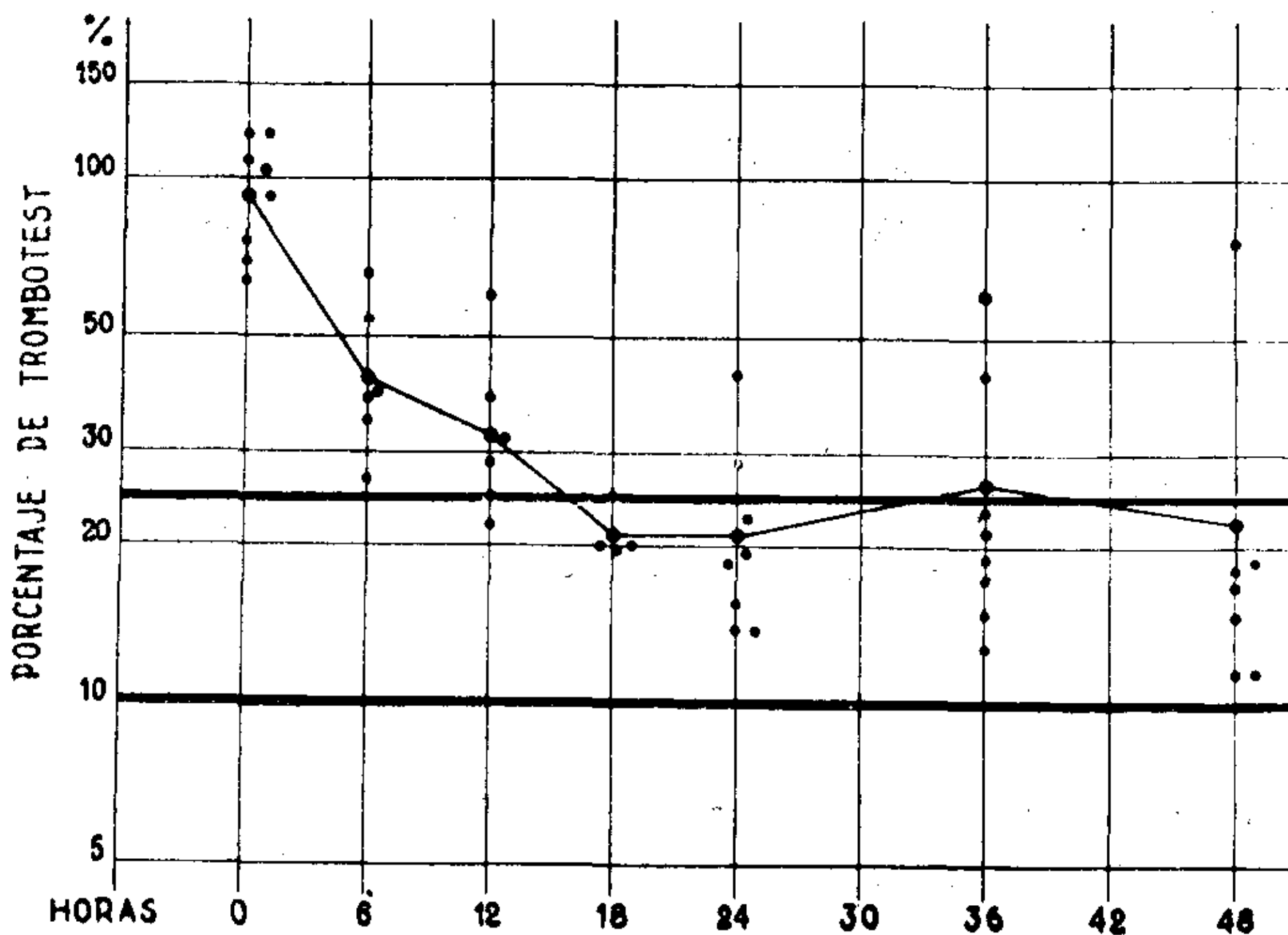


Fig. 1

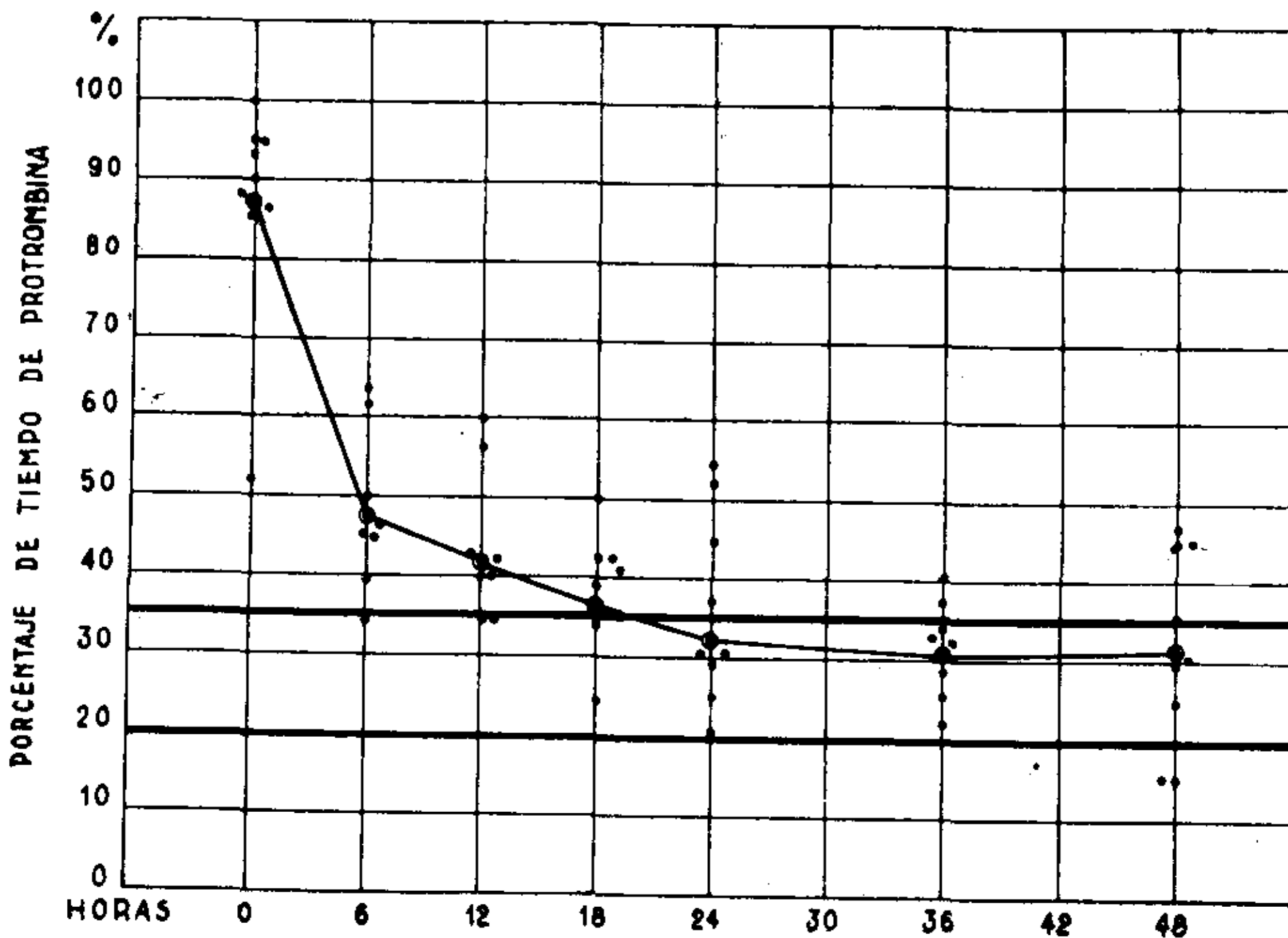


Fig. 2

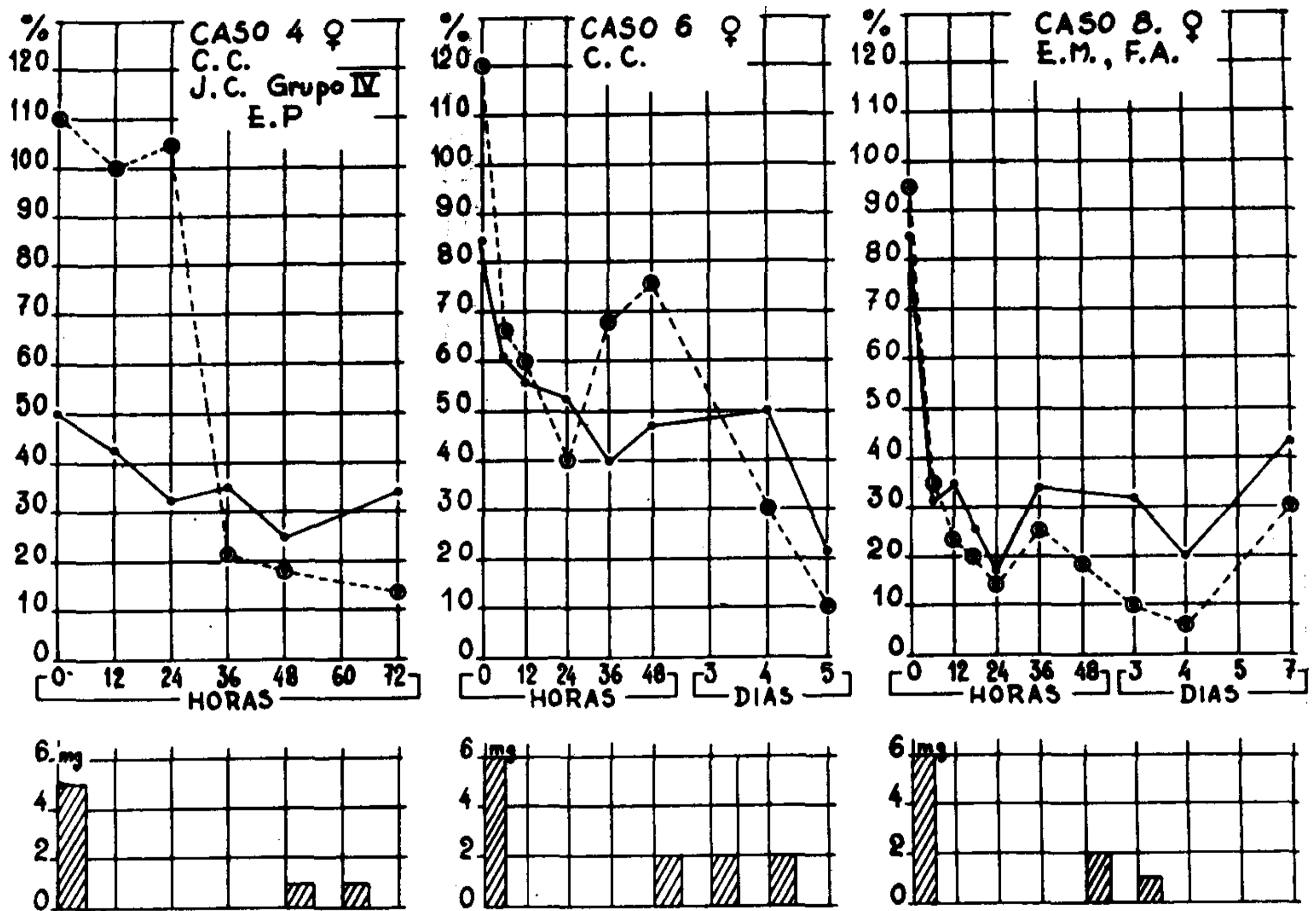
parte se ha estudiado la acción de una única dosis de bromofenilindandione (Diaforen), y en la segunda, el efecto de la administración prolongada. Se consideró igualmente importante, realizar el control de la acción

MATERIAL Y METODOS

Se seleccionaron 9 enfermos hospitalizados (3 mujeres y 6 hombres) cuyas edades oscilaban entre 30 y 56 años (Tabla 2). De éstos, 8 sujetos

padeían de cardiopatía coronaria (antiguo infarto e insuficiencia coronaria en 5 casos, infarto agudo en 2 casos); un caso (Nº 4) corresponde a una enferma con insuficiencia cardíaca congestiva, embolias pulmonares e insuficiencia renal. En este caso el tiempo de protrombina antes del tratamiento estaba alargado (51%) aunque el Trombotest normal (110%). El caso restante (Nº 8) se refiere a una enferma con estrechez mitral operada, fibrilación auricular

mg por kg de peso corporal. Previamente y durante las 48 horas posteriores a la toma del medicamento, en lo posible cada 6 horas, se determinó el tiempo de Protrombina según Quick y el Trombotest. Ulteriormente y según la evolución, se administró como dosis de mantenimiento entre 1 y 3 mg por 24 horas realizando los controles mencionados diariamente al principio y luego más espaciado de acuerdo a la evolución de cada caso. La duración del tratamien-



Referencias : Tiempo de Protrombina —●—, Trombotest ●---●, Bromofenilindandione ▨

Fig. 3

y antecedentes recientes de embolias arteriales. Se evitó toda medicación coadyuvante con conocida acción sobre los anticoagulantes. Solo en un enfermo con infarto de miocardio e hipercolesterolemia (Nº 9), durante la última semana del período de ensayo se administró con la bromofenilindandione la etil-paraclorofenoxi-isoutirato (Clofibrate).

Como tratamiento inicial se administró una única dosis de bromofenilindandione de aproximadamente 0.1

to varió entre 6 y 35 días. En 7 enfermos se pudo estudiar además el tiempo necesario para la recuperación de la Protrombinemia después de suspendida la droga lo que representa un índice acerca de la velocidad con la cual la droga es inactivada o eliminada. Consideramos arbitrariamente como tiempo de recuperación (días), el tiempo necesario para que la Protrombinemia (valorada por el tiempo de Quick) alcance valores

superiores al 60 % de lo normal después de suspender la droga.

El control de la medicación anticoagulante se realizó mediante la determinación de la Protrombinemia según el método de Quick procedimiento de una etapa empleando una Tromboplastina activada y estabilizada en un tiempo normal no mayor de 14 sec.

El Trombotest se realizó según la técnica original de Owren (13, 14, 15) con sangre venosa total citratada y

en todos los casos una hipoprotrombinemia evidenciada por el alargamiento de los tiempos de Quick y de Owren. Esta hipoprotrombinemia ya se pone de manifiesto a las 6 horas de administrada la droga (Promedio Quick 47.0 % ; Owren 42.8 %). Solamente en un caso (Nº 6) se obtiene una hipoprotrombinemia terapéutica activa si valorada por el tiempo de Quick (34 %) y en otro por el Trombotest (26 %). A las 12 horas de administrada la droga sigue bajan-

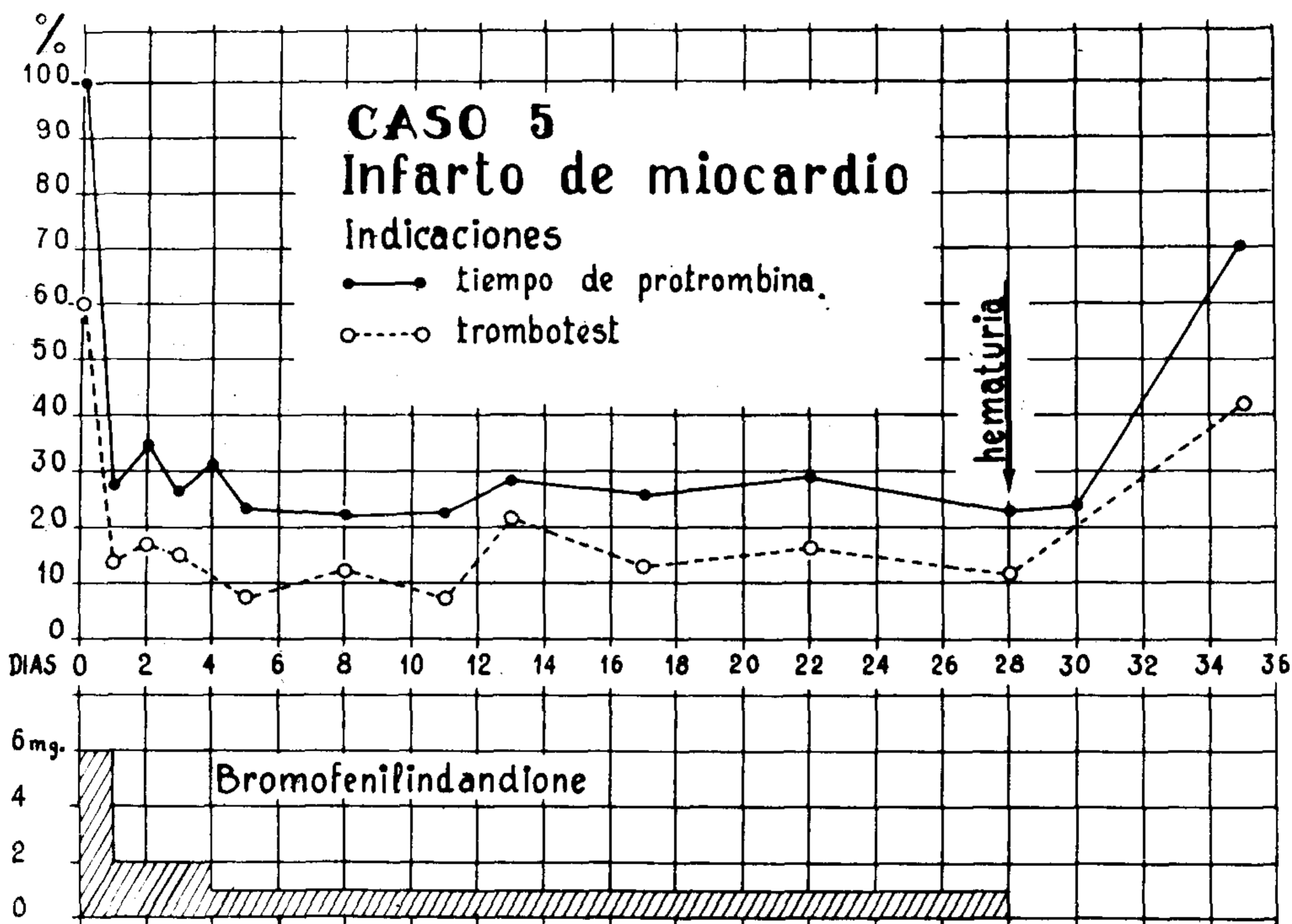


Fig. 4

conservada en tubos siliconados y mantenidos a 0° de temperatura hasta el momento de la determinación. Se consideró un tiempo de Protrombina terapéuticamente activo cuando éste era inferior al 35 % de lo normal y peligroso cuando alcanzaba valores inferiores al 20 %. En cuanto al Trombotest, se consideró su margen terapéutico entre el 25 y 10 %.

RESULTADOS

Tratamiento inicial (Tabla 1, fig. 1, 2)

Con las dosis indicadas se registra

do la protrombinemia (Promedio Quick 44.5 % ; Owren 33.8 %), registrándose en 2 de 8 determinaciones tiempos de Quick inferiores al 35 % y en 2 de 6 casos se obtienen tiempos de Owren, de 25 y 22 % respectivamente. A las 18 horas el valor promedio del tiempo de Quick es de 38.7 % y el de Owren de 21.4 % observándose valores terapéuticamente activos en 2 de 7 determinaciones para el tiempo de Quick y en todos los casos (4 determinaciones) para el tiempo de Owren. A las 24 horas

leve aumento. Con la medicación ulterior, los tiempos de Owren y Quick son paralelos. (Fig. 3).

Medicación de mantenimiento (Tabla 2)

En la medicación de mantenimiento que se prolonga entre 6 y 35 días, la dosis de fenilindandione oscila entre 1 y 3 mg diarios. En 8 de los nueve casos, el control de la hipoprotrombinemia puede ser considerado como fácil, siendo necesario el reajuste de la dosificación en forma muy esporádica. Solo el caso N° 1,

po de Quick inicial de 51 % pero sorprendentemente un tiempo de Owren normal (105 %) se observó durante el tratamiento a los 31 días, epistaxis pasajeras, aunque la hipoprotrombinemia en ningún momento disminuyó a valores peligrosos. En el otro caso N° 5, a los 30 días de iniciado el tratamiento apareció hematuria pasajera presentando en este momento el enfermo un tiempo de Protrombina de 24 % y un Trombotest de 10 %. (Fig. 4).

Cabe igualmente mencionar el caso N° 9 —enfermo con infarto de

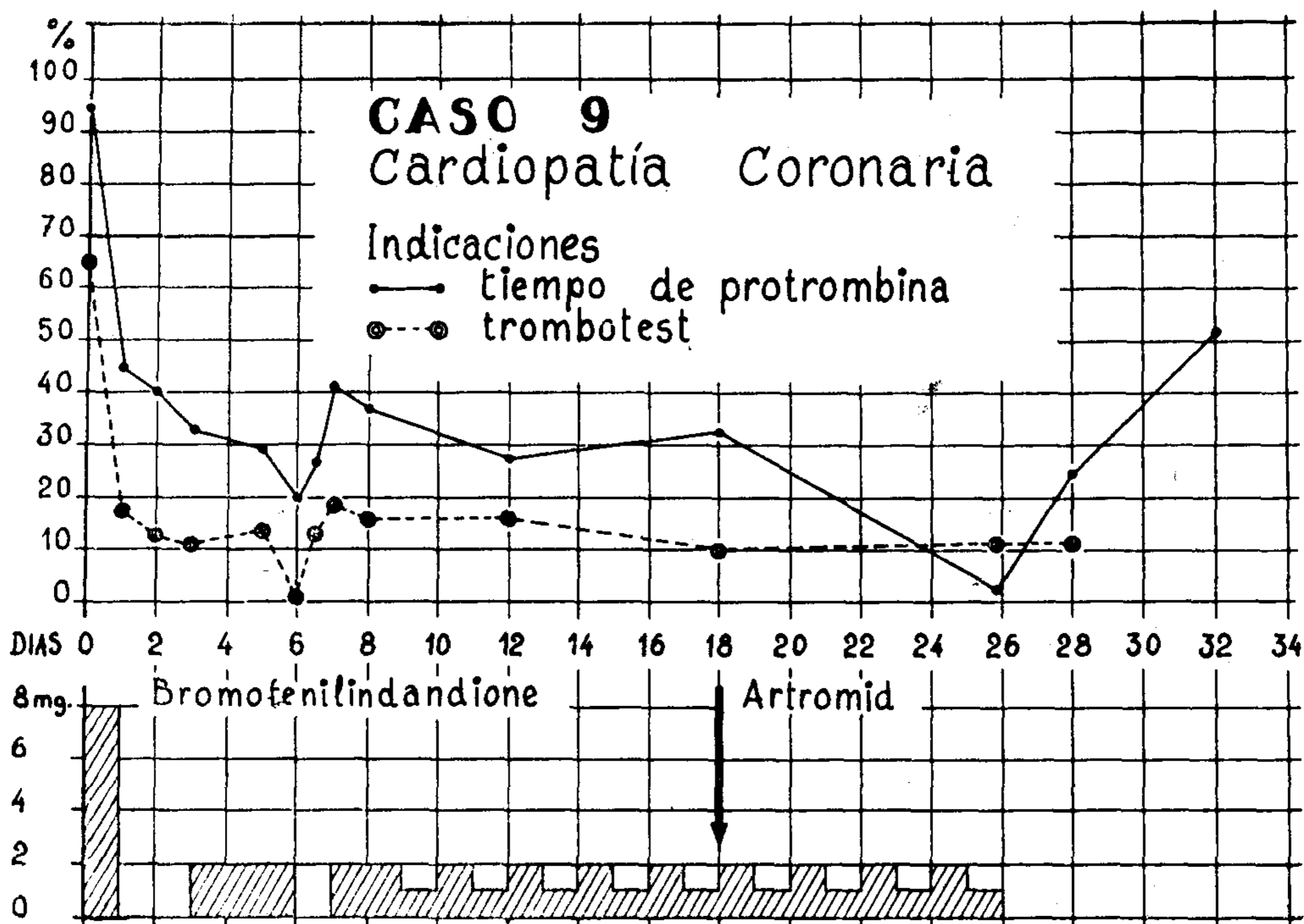


Fig. 5

enfermo con infarto de miocardio, se observó gran oscilación de los tiempos de Quick. En este caso ulteriormente con el empleo de un compuesto dicumarínico se obtienen tiempos de Quick más estables. Complicaciones imputables a la medicación anticoagulante solo se observaron en dos casos. En el caso 4, enferma con insuficiencia cardíaca congestiva crónica, embolias de pulmón e insuficiencia renal, que presentaba un tiem-

miocardio— requiriendo 1 a 2 mg de bromofenilindandione por 24 hs. en el cual al agregar una dosis de 500 mg/24 h de etil-paracloro-isobutirato (Artromid) sobrevino al cabo de 6 días, un alargamiento del tiempo de Quick a 12 % mientras que el de Owren se mantiene en los mismos valores que al iniciarse la medicación (10 %). Con la suspensión de las drogas al cabo de 48 horas, el tiempo de Quick es de 35 %, mientras

TABLA 2

Caso	Sexo	Diag.	Durac Trat. días	Dosis ataque mg/24 hs.	1-3 mg	Tp. Protrombina y Trombotest Inicial %	Recuperac. días	Observaciones
1	M.	I.M. C.C.	16	6 mg	1-3 mg	88 %	3	Control difícil luego de 16 días se cambió por derivado dicumarínico siendo el contr. más fácil.
2	M.	I.M. C.C.	13	7 mg	1-2 mg	100 % 105 %	6	Control fácil.
3	M.	C.C.	8	9 mg	1 mg	95 % 75 %	4	Control fácil.
4	F.	I.C.IV E.P. C.C. Uremia	31	5 mg	1 mg	51 % 110 %	3	En dos oportunidades epistaxis con Tp. Pretrombina en límites terapéuticos. Recuperac. 3 días después de la susp. Control fácil.
5	M.	I.M. C.C.	35	6 mg	1 mg	90 % 60 %	6	A los 30 días hematuria pasajera con T. Protromb. 24 % y Trombotest 10 % Contr. fác.
6	F.	C.C.	23	6 mg	2-3 mg	76 % 120 %	—	Control fácil.
7	M.	I.M. C.C.	21	8 mg	1-2 mg	94 % 120 %	—	Control fácil.
8	F.	E.M. F.A.	6	6 mg	1 mg	85 % 92 %	4	Control fácil.
9	M.	I.M.	28	6 mg	1 mg	95 % 65 %	6	Control fácil.

I.M. = Infarto de miocardio
E.P. = Embolia de pulmón

C.C. = Cardiopatía coronaria
E.M. = Estrechez mitral

I.C. = Insuficiencia cardíaca
F.A. = Fibrilación auricular

que el de Owren no se modifica. A los 6 días de suspendida la medicación el tiempo de Quick es de 51 %. (Fig. 5).

Después de suspendida la bromofenilindandione se observa en 3 casos recuperación del tiempo de Quick a los 6 días, en dos casos a los 4 días y en 2 casos a los 3 días.

DISCUSION

Los resultados obtenidos en la presente serie son concluyentes y demuestran que la bromofenilindandione (Diaforen) es una droga con intensa acción anticoagulante, alrededor de 30 veces más potente que la fenilindandione y 5 veces más intensa que la warfarina sódica u otros compuestos dicumarínicos.

Administrada en una única dosis de 0.1 mg por kg de peso corporal, es capaz de producir una acción anticoagulante que ya se pone de manifiesto a las 6 horas de su administración y que llega a niveles terapéuticos de acuerdo a los tiempos de Quick y de Owren entre las 18 y 24 horas. Resultados similares fueron obtenidos por otros recurriendo al empleo de una única dosis o mediante la administración fraccionada (1, 2, 12, 19).

En el tratamiento inicial aparentemente la velocidad en la cual se manifiesta la acción anticoagulante es independiente del modo de administración (vía oral) y hasta cierto punto también de la droga empleada (1, 2, 12, 21). Hay que tener en cuenta que estos anticoagulantes al contrario de la heparina, actúan sobre la síntesis de los factores mencionados, en especial la formación hepática de la protrombina y no sobre la protrombina circulante. La acción anticoagulante se pondrá de manifiesto a medida que la protrombina circulante es eliminada no siendo reemplazada por nueva protrombina cuya síntesis hepática se encuentra bloqueada por los anticoagulantes (17, 18).

En cuanto al tratamiento de mantenimiento se observó que solo en un

caso hubo dificultad de ajustar la dosis.

La dosis de mantenimiento varía entre 1 y 3 mg diarios, dosis que está de acuerdo con la preconizada por otros autores (1, 7, 12) aunque otros han empleado dosis más elevadas (2, 12). En cuanto a la inactivación de la droga, ésta parece ser variable entre 3 y 6 días. Sin embargo hay que tener en cuenta que el tiempo de recuperación de la protrombinemia no solo depende de la desaparición del anticoagulante, sino también de la capacidad individual del hígado para la síntesis de protrombina que en los casos de daño hepático aún discreto, puede estar alterada.

Los accidentes hemorrágicos observados en nuestra serie (epistaxis en un caso y hematuria pasajera en otro) no pueden ser imputados a la acción de la droga ya que en el momento de producirse estos accidentes, los tiempos de Quick y Owren estaban dentro de los márgenes terapéuticos. En ambos casos las manifestaciones hemorrágicas desaparecieron con la supresión de la medicación anticoagulante, sin la necesidad de recurrir al empleo de antagonistas.

Este grupo de enfermos tratados con la bromofenilindandione (Diaforen) se comporta de modo homogéneo con respecto a la acción anticoagulante de este fármaco, que se caracteriza por su acción relativamente rápida y su efecto prolongado. Igualmente demuestra que con dosis muy inferiores a las que comúnmente deben emplearse con otros anticoagulantes en especial del tipo dicumarínico, se obtiene marcada hipoprotrombinemia, siendo en la mayoría de los casos el manejo clínico de esta droga fácil debido a la estabilidad con que mantiene los tiempos de Quick y de Owren.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se estudia la acción anticoagulante de la bromofenilindandione (Dia-

foren) en 9 casos, controlando la acción de esta droga mediante la determinación simultánea del tiempo de Protrombina según Quick y el Trombotest según Owren. A las 6 horas de administrada una única dosis de aproximadamente 0.1 mg por kg de peso, se pone de manifiesto un alargamiento de los tiempos de Quick y de Owren que entre las 24 y 36 horas alcanzan valores terapéuticamente activos. En la medicación de mantenimiento una dosis de 1 a 3 mg diarios son suficientes para asegurar una acción anticoagulante terapéuticamente activa, con excepción de un caso. En general, en el transcurso de la medicación que duró entre 6 y 38 días se observó una buena estabilidad del efecto anticoagulante, valorado este último por el tiempo de Quick y de Owren respectivamente. Con las dosis mencionadas, no se observaron complicaciones hemorrágicas, salvo una epistaxis pasajera en un caso y una hematuria ligera en otro sin que en estos casos los exámenes demostraran hipoprotrombinemias acentuadas.

Después de la supresión de la droga, la recuperación de la hipoprotrombinemia varía aparentemente entre 3 y 6 días.

BIBLIOGRAFIA

1. Annoni G., Leone M.: *Gaz. Med. Ital.* 65: 202, 1956.
2. Castiglioni G., Tamborini G.: *Chir. Ital.*, X: 233, 1958.
3. Cavallini G., Milla E., Grumelli E., Ravenna E.: *Il Farmaco* (Edit. Cinet) 10: 710, 1955.
4. Cavallini G., Massarani E.: *Il Farmaco*, 11: 107, 1956.
5. Dam H.: *Thrombose und Embolie. Proc. of 1^o International Conference, Basilea 1955.*
6. De Nicola P.: *La Clínica Terapéutica*, 8: 227, 1955.
7. Dorello M., Scorcianni, Coppola A.: *Giorn. Ital. de Oftalmolog.*, 10: 350, 1957.
8. Field J. B. Jr.: *Circulation*, 11: 576, 1955.
9. Josephson A. M.: *Physiologic Principles of Surgery.* Zimmerman y Levine. Londres y Philadelphia, pág. 727, 1952.
10. Manchester B.: *Progresos en las enfermedades cardiovasculares.* Editorial Científica Médica. Barcelona, 4, 411, 1964.
11. Molho D.: *Thrombose und Embolie. Proc. of 1^o International Conf. Basilea, 1955.*
12. Nell J. L.: *Revue med. de Tours*, 2: 43, 1961.
13. Owren P. A.: *Triangle*, 6: 286, 1962.
14. Owren P. A.: *Lancet*, 2: 754, 1959.
15. Owren P. A.: *Symposium in anticoagulant therapy.* Ed. G. W. Pickering, Harwey y Blythe. London 1961.
16. Pascale L., Olavin J.: *Circulation*, 9: 230, 1954.
17. Plesch S. A., Cosentino J. J., Etcheves J. C. (h.): *Medicina (Arg.)*, 22, 4, 1962 (Agosto).
18. Plesch S. A., Cosentino J. J., Mercier A., Taquini A. C.: *REV. ARG. DE CARDIOLOGÍA.* 31: 67, 1964.
19. Tulloch J., Wright I. S.: *Circulation*, 9: 823, 1954.
20. Rottaglia E.: *Minerva farmacéutica*, 3: 296, 1954.
21. Vittoria G., Condurso R.: *Rassegna Internaz. d. Clin. e Ter.*, 38: N^o 3, 1958.