

ENSAYO DE UNA MEDICACION ANTICOAGULANTE POR VIA PARENTERAL CON WARFARINA SODICA

por los doctores

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

Hasta los últimos años no fue posible realizar medicación anticoagulante por vía parenteral empleando compuestos dicumarínicos debido a la escasa solubilidad de éstos y por ende obtener preparados estables adecuados para este uso.

Recién con el advenimiento de la Warfarina Sódica (W.S.), ha sido posible realizar medicación anticoagulante por vía parenteral. Este compuesto es 75.000 veces más soluble en agua que el dicumarol, cyclocumarol y warfarina simple. Las soluciones de W.S. liofilizada son estables y pueden ser administradas por vía intravenosa o parenteral⁵.

Experimentalmente en ratas, se demostró que la W. S. administrada por vía intravenosa se difunde rápidamente en los tejidos, obteniéndose su máxima concentración a los 5 minutos en hígado, músculo estriado y plasma³.

De acuerdo con De Nicola² y Schapiro^{9,10,11}, las principales indicaciones de la vía parenteral serían: 1) Intolerancia gástrica, vómitos incoercibles, etc., 2) Las afecciones gastrointestinales que dificultan la adecuada absorción de la droga. En este sentido se ha demostrado que la aquilia gástrica interfiere en la acción de los anticoagulantes orales⁴, 3) A estas dos indicaciones de la vía parenteral deben agregarse aquellos casos en los cuales existe estado comatoso, traqueotomizados o entubados, lo que no permite la deglución.

El presente trabajo tiene por finalidad estudiar la acción de la W. S. en un grupo seleccionado de enfermos y observar las modificaciones del tiempo de protrombina en forma seriada.

MATERIAL Y METODO

Para este estudio se seleccionaron 10 enfermos (7 hombres y 3 mujeres), cuyas edades oscilaban entre 38 y 73 años.

De estos 10 enfermos, 7 presentaban cardiopatía coronaria, 4 de ellos con infarto cicatrizal (casos 4, 6, 7 y 10) y los otros 3 (1, 2, 5) sin evidencia de oclusión coronaria. En el caso Nº 6, enfermo de 38 años,

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

Agradecemos a Mead Johnson Inter. Ltd. la droga facilitada (Cumadán Sódico).

Agradecemos la colaboración técnica de la señorita Nilda Juan.

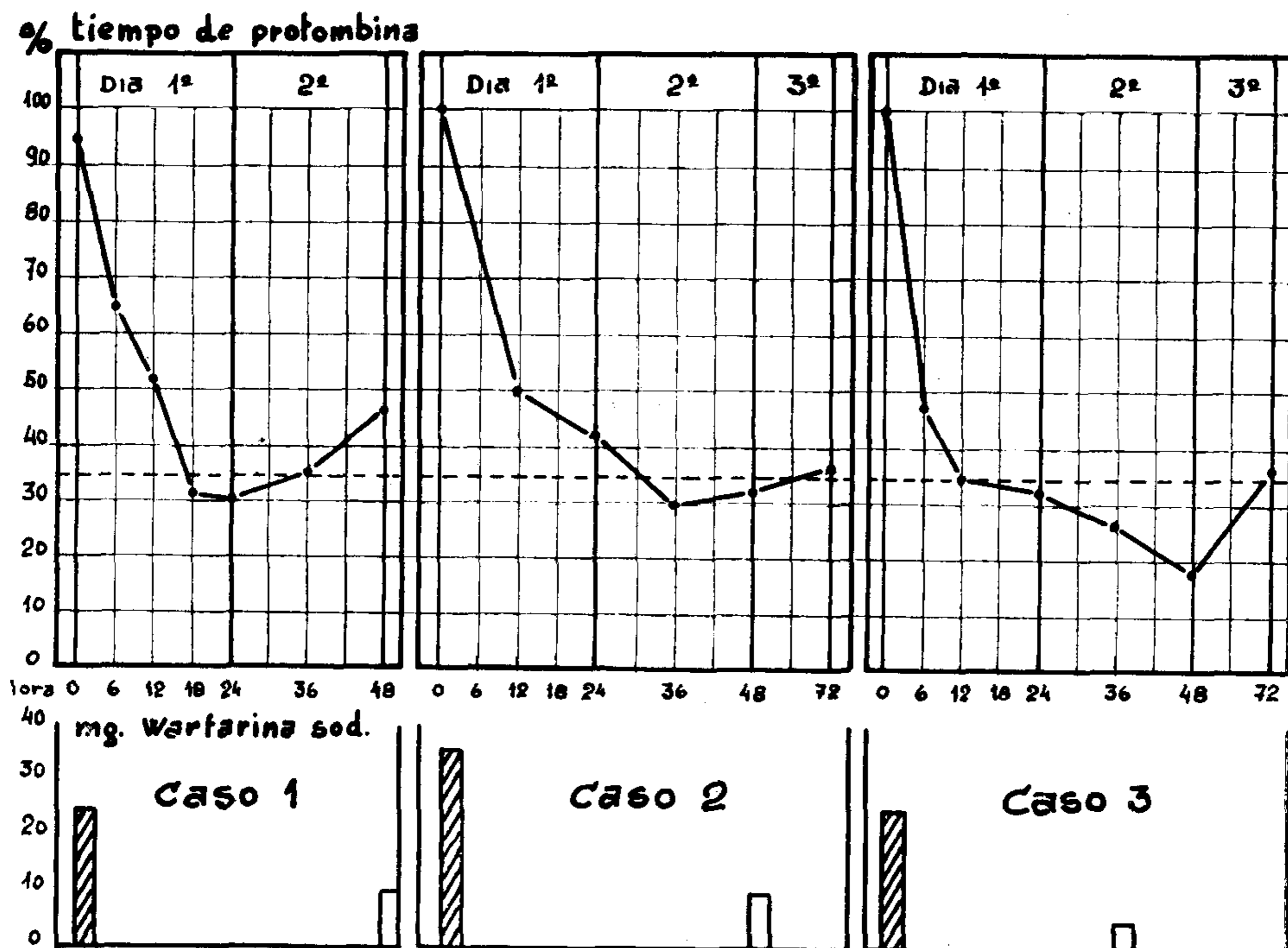


Fig. 1. — Columna rayada: Dosis de Warfarina administrada por vía intramuscular. Columna blanca: Dosis de Warfarina Sódica administrada por vía oral

existía además una hiperlipemia de tipo familiar.

Dos pacientes presentaban cardiopatía reumática, estrechez mitral (caso 3), estrechez aórtica (caso 8), y el enfermo restante (caso 9) padecía de cardiopatía chagásica.

Desde varias semanas antes del comienzo del estudio, ninguno de los pacientes efectuó medicación anticoagulante y asimismo durante el transcurso del período de observación, se suspendió toda medicación que pudiese interferir la acción de la W.S. Excepto el paciente N° 9, que en el momento agudo de producirse los fenómenos tromboembólicos cerebrales fue medicado con heparina durante 24 horas previas al inicio del tratamiento con W. S.

Se empleó siempre la vía intramuscular utilizando una solución liofilizada de W.S. de 25 mg de droga activa por cm^3 . Trabajos anteriores^{1, 11, 22}, han demostrado que no existe diferencia cuanti-cualitativa en cuanto a la acción de la W.S. empleada por

vía intravenosa o intramuscular.

En los enfermos 1, 2, 3, 5, 6, 8 y 10 se administró una dosis única de W.S. (25 mg en los casos 1, 3, 5, 6 y 10, y 38 mg en los casos 2 y 8).

En los casos 4 y 7 el medicamento se administró en 2 veces efectuando la segunda inyección 12 horas después de la inicial; (caso 4: dosis inicial 12,5 mg y 12 horas después 12,5 mg; caso 7: 25 mg inicial y 12 horas después 7 mg).

En el caso N° 9, tratado previamente con Heparina y con tiempo de protrombina inicial de 54 %, se administró una dosis inicial de 12 mg. En este caso, por tratarse de un enfermo imposibilitado de deglutir, se continuó con W.S. parenteral durante un tiempo prolongado.

El control de la protrombinemia se llevó a cabo mediante el método de Quick, empleando el procedimiento de dos etapas y recurriendo a una tromboplastina cuyos valores normales no fuesen superiores a los 14 segundos.

Las determinaciones del Tiempo de Protrombina (T. de Pr.), se realizaron en forma seriada a las 6, 12, 18, 24, 36 y 48 hs, continuándose luego con determinaciones diarias. Se considera la caída del T. de Pr. a menos de 35 % del valor normal como nivel terapéutico efectivo.

RESULTADOS

En la tabla adjunta y Figs. 1, 2, 3, 4, se resumen los resultados obtenidos con respecto a los Tiempos de Protrombina durante las primeras 48 hs. siguientes a la administración de W.S. por vía parenteral.

1) En los 7 casos en los cuales se registra un T. de Pr. a las 6 hs de indicada la medicación, éstos varían entre 47 y 78 %, no lográndose una hipoprotrombinemia terapéuticamente activa. Esta última es independiente de la dosis empleada que fue 25 mg (1, 3, 5, 6, 7), de 38 mg (Enf. 8) y 12 mg (Enf. 4).

2) A las 12 hs, sólo un enfermo, el N° 3, tuvo un T. de Pr. de 35 %,

mientras que el resto varía entre 43 y 74 %.

3) De los 4 enfermos en los que se registró T. de Pr. a las 18 hs, en 2 (casos 1 y 8) la hipoprotrombinemia alcanza valores terapéuticos de 32 y 28 % respectivamente.

4) A las 24 horas de iniciado el tratamiento, en 5 enfermos (1, 3, 6, 8, 9) el T. de Pr. era inferior al 35 %, mientras que en los restantes oscila entre 42 y 56 % de lo normal.

Cabe destacar que el enfermo N° 8 que recibió una dosis de 38 mg de W.S., tuvo un T. de Pr. de 2 % a las 24 hs. que se recuperó con vitamina K.

5) A las 36 hs, en 6 enfermos se observa T. de Pr. terapéuticamente activo (casos 1, 2, 3, 5, 6 y 8), mientras que en los restantes (casos 7, 9 y 10), es de 39,50 y 65 % respectivamente.

6) A las 48 hs de 9 pacientes, 4 mantienen valores terapéuticos, mientras que en los restantes varía entre 46 y 92 %.

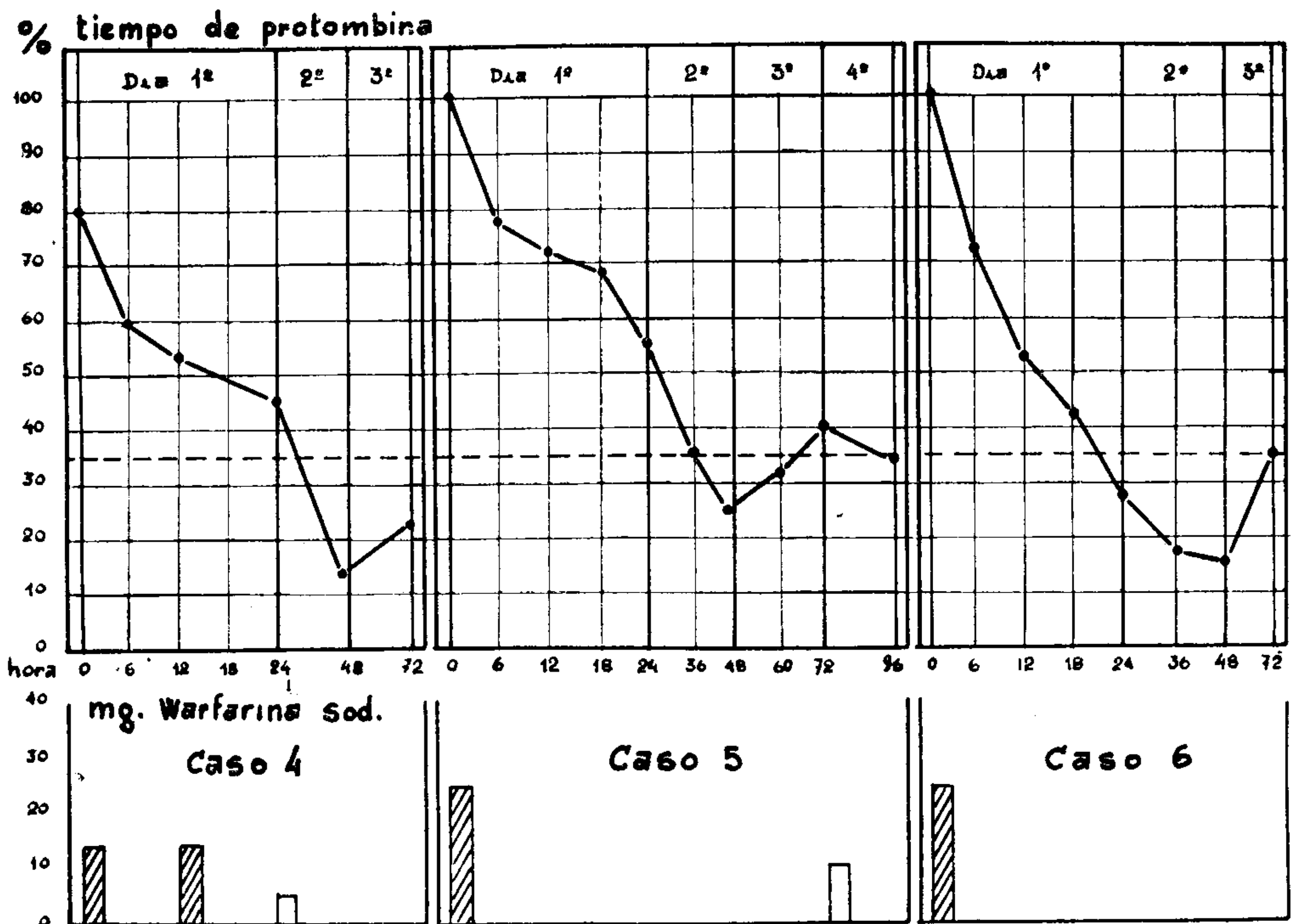


Fig. 2. — Símbolos como en figura 1.

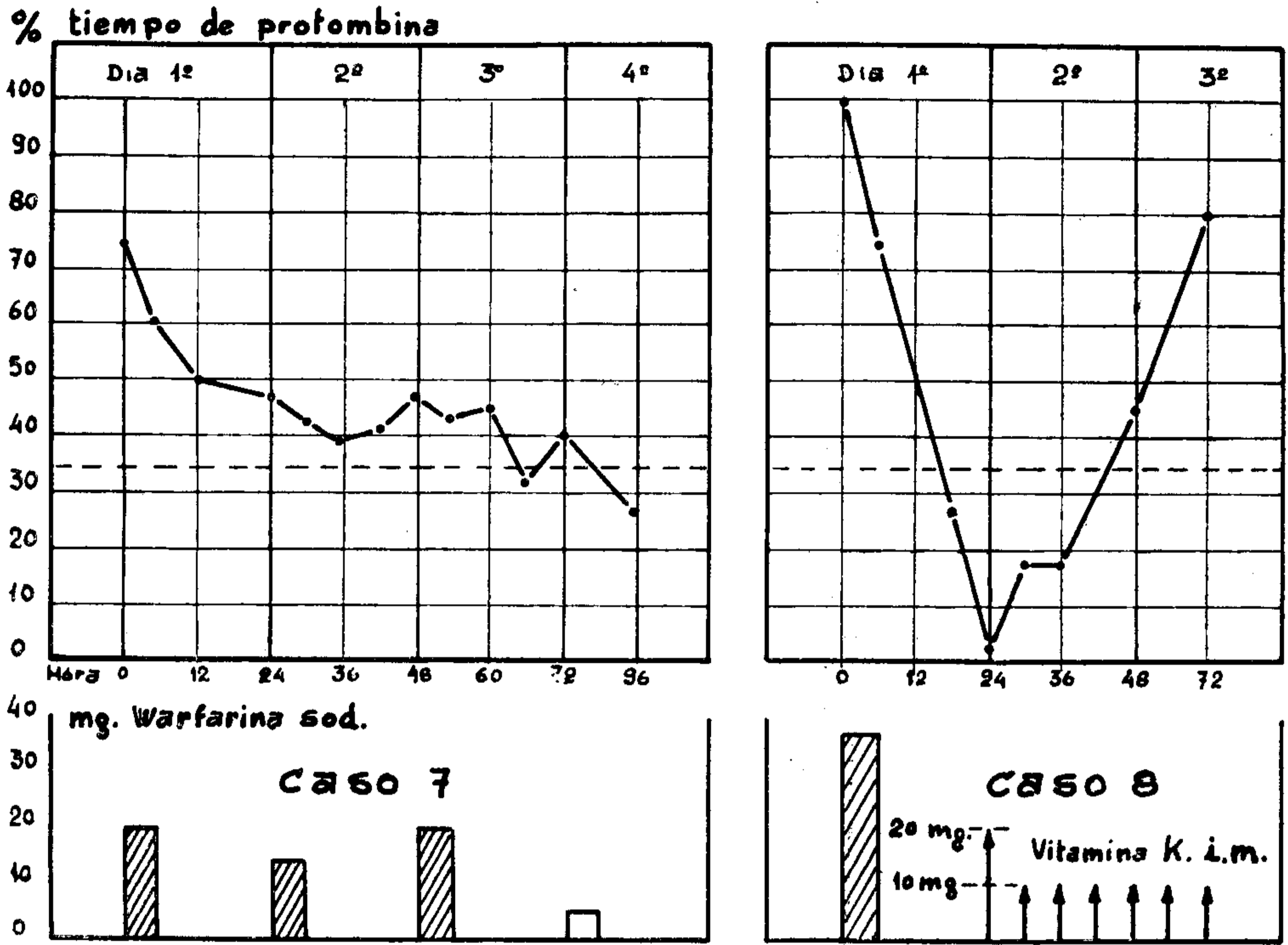


Fig. 3. — Símbolos como en figura 1.

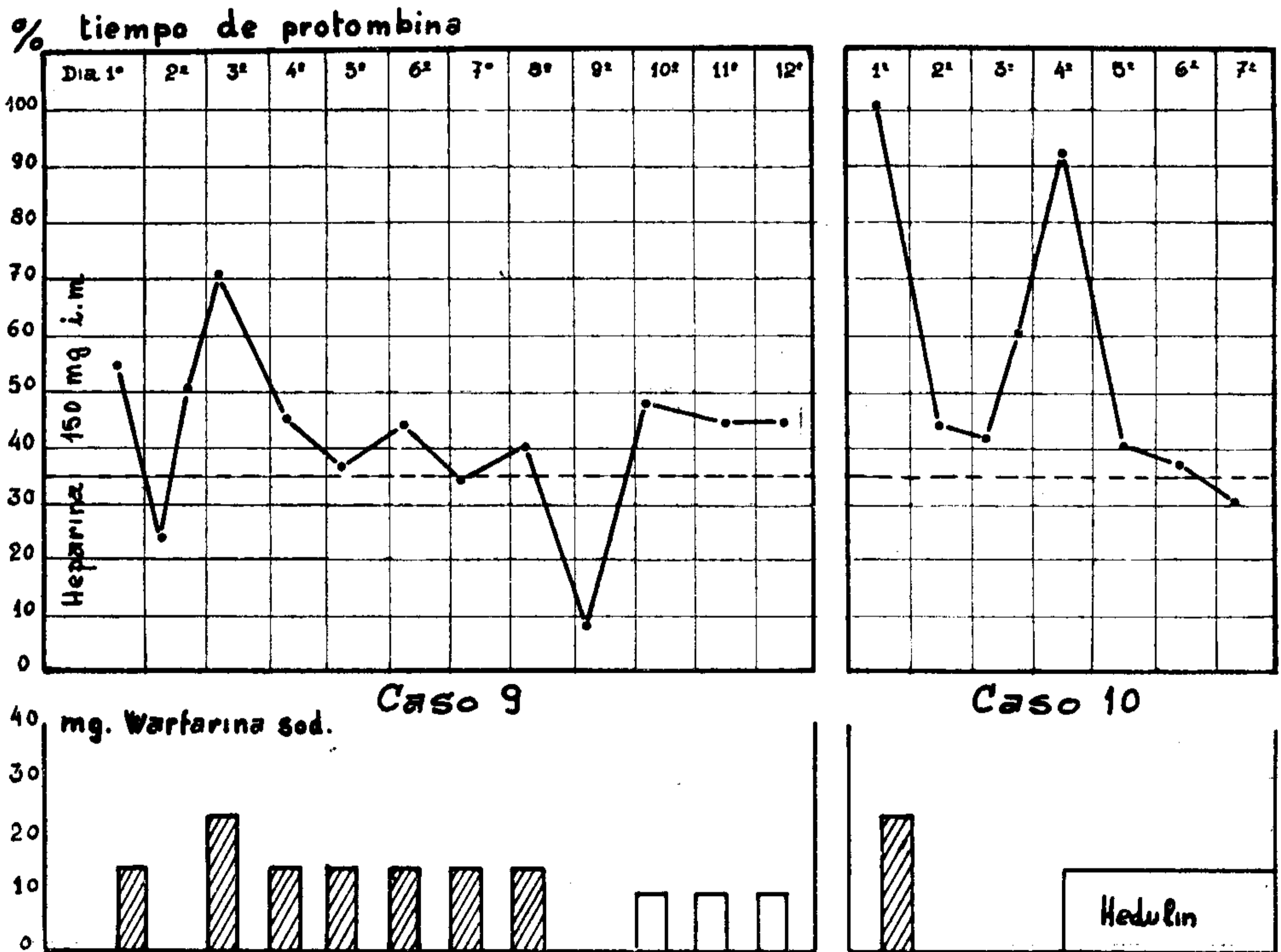


Fig. 4. — Símbolos como en figura 1.

COMUNICADO DE LA CAMARA ARGENTINA DE REVISTAS MEDICAS

Para que el material científico difundido a través de las Revistas Médicas llegue a manos de sus lectores, promoviendo de esta manera el progreso científico y el perfeccionamiento técnico del cuerpo médico, se hace necesaria la decidida colaboración de los Laboratorios de Especialidades Medicinales que cumplen así una indiscutible función social, al brindar a la comunidad un servicio de alta jerarquía intelectual, circunstancia que exalta el valor de esta industria cuyos objetivos se apartan así del simple afán de lucro, para intervenir activa y eficazmente en el movimiento espiritual de su medio.

Afortunadamente, tal responsabilidad es ampliamente asumida por un gran sector de la industria, que se hace así acreedora del reconocimiento público. Pero también existen algunas entidades que se desentienden del problema retaceando una colaboración que, como hemos visto, resulta indispensable y, lo que es más grave, beneficiándose de una actividad editorial que posibilita el avance científico sin participar para nada en ella.

En otros casos, el problema se agudiza y a ellos nos queremos referir en esta oportunidad. En efecto, existen algunos Laboratorios que llevan a cabo sus campañas publicitarias exclusivamente a través de órganos que se editan en el exterior para ser distribuidos entre nosotros, con lo que el dinero destinado a las mismas en vez de orientarse hacia las publicaciones locales, se desvía hacia mercados extranjeros, habitualmente sede de sus casas matrices, negándose de esta manera apoyo a las publicaciones especializadas que se editan en el país, donde ellos mismos desarrollan sus actividades comerciales y obtienen el beneficio económico buscado. Es decir, establecen un tipo de explotación colonialista que no se aviene ni con la realidad nacional ni con el esfuerzo de superación en que estamos empeñados.

Tal actitud está reñida con el contenido ético que siempre ha acompañado la labor de los Laboratorios, expresado por los cuantiosos recursos materiales que muchos de ellos han puesto a disposición de los investigadores a fin de propender el avance científico.

Al llamar la atención sobre estos hechos, La Cámara Argentina de Revistas Médicas lo hace con la esperanza de inducir a los sectores interesados a no escatimar esfuerzos encaminados a estimular la actividad editorial especializada del país, de la que, en última instancia todos se benefician.

Tiempo de Protrombina %

Caso	Sexo	Edad	Diag.	Mg. Warfarina sódica i.m.	Antes	Tiempo de Protrombina %					
						6 h.	12 h.	18 h.	24 h.	36 h.	48 h.
1)	M	52 a.	C.C.	25	95	65	52	32	31	35	46
2)	M	53 a.	C.C.	38	100	—	50	—	42	30	22
3)	M	57 a.	C.R.	25	100	47	35	—	33	28	17
4)	F	67 a.	C.C.	25	80	61	54	—	46	—	—
5)	F	73 a.	C.C.	25	100	78	74	68	56	35	26
6)	M	38 a.	C.C.	25	100	74	51	42	27	18	17
			Hiperlipemia								
7)	M	60 a.	C.C.	32	75	60	50	—	48	39	46
8)	M	51 a.	C.R.-C.C.	38	100	78	45	28	2	17	45
9)	F	60 a.	Chagas	12	54	—	—	—	23	50	70
			Hemiplegia								
10)	M	67 a.	C.C.	25	100	—	43	—	47	35	92

C.R.: Cardiopatía Reumática — C.C.: Cardiopatía Coronaria.

Caso 4: Dosis inicial 12 mg i.m. y a las 12 horas 12 mg i.m. — Caso 7: Dosis inicial 25 mg i.m. y a las 12 horas 6 mg i.m. — Caso 8: Tratamiento con vitamina K a las 24 horas. — Caso 9: Tratamiento previo con Heparina. — Caso 10: Tratamiento ulterior con Hedulina.

Resumiendo estas observaciones, sólo en un enfermo (3), se logra un T. de Pr. útil entre las 6 y 12 horas de iniciado el tratamiento, y en los enfermos 1 y 8 entre las 12 y 18 horas. En los enfermos 6 y 9 entre las 18 y 24 hs y en los enfermos 2 y 5 entre las 24 y 36 hs, mientras que en los casos 4, 7 y 10 aparentemente con la dosis empleada, no se obtienen T. de Pr. útiles en ningún momento.

La acción de la medicación con W.S. por vía parenteral merece algunas consideraciones particulares en 4 casos.

El caso N° 6 que corresponde a un enfermo con cardiopatía coronaria e hiperlipemia familiar, ya había sido sometido con anterioridad a varios períodos de medicación anticoagulante, habiéndose observado que para obtener niveles terapéuticos de hipoprotrombinemia, eran necesarias dosis superiores a las habituales. Sin embargo en esta oportunidad la inyección intramuscular de sólo 25 mg W.S., produjo una caída del T. de Pr. a valores terapéuticos entre las 18 y 24 hs. (Fig. 2).

En el paciente N° 8, la administración intramuscular de 38 mg de W.S. produce una caída de T. de Pr. al 2 %, lo que obligó a iniciar inmediatamente medicación con vitamina K (dosis inicial 20 mg y luego 10 mg

intramuscular cada 4 horas); 12 hs después de administrada tal medicación, el T. de Pr. era de 17 % y a las 24 hs de 45 %. (Fig. 3).

El enfermo N° 9, portador de una cardiopatía chagásica y fenómenos tromboembólicos cerebrales, imposibilitado para deglutir, recibe durante 8 días 12 mg/24 hs de W.S. intramuscular registrándose durante este período un T. de Pr. que oscila entre 32 y 43 %. Al 8° día y sin que se modifique la medicación, el T. de Pr. cae a 8 %, recuperándose a las 24 horas. (46 %). Luego se continúa con la vía oral. (Fig. 4).

En el caso N° 10, que corresponde a una cardiopatía coronaria, la administración parenteral de 25 mg de W.S., sólo produjo una moderada caída de T. de Pr. que fue de 43 % a las 12 hs y 47 % a las 24 y 92 % a las 48 hs. Este enfermo con anterioridad había mostrado igualmente resistencia a otros compuestos cumarínicos administrados por vía oral. El tratamiento ulterior con Fenildiona (Hedulín), resultó más eficaz y de más fácil manejo. (Fig. 4).

Con excepción del caso N° 10, el tratamiento ulterior con W.S. por vía oral fue eficaz.

En ningún caso se observaron fenómenos colaterales, secundarios o hemorrágicos.

DISCUSION

El presente estudio, aunque sólo se refiere a un grupo de 10 enfermos, por la uniformidad de las respuestas permite sacar algunas conclusiones.

Se confirma que la vía parenteral (intramuscular) es efectiva para inducir una hipoprotrombinemia terapéutica.

Se evidencia también que al igual que la vía oral, se requiere un tiempo de latencia que varía entre 18 y 36 hs para obtener caída del T. de Pr. a niveles terapéuticos.

Aparentemente, el tiempo de latencia no es influenciado mayormente por el dosaje ni por el modo de administración, ya sea en dosis única o fraccionada.

Otros autores, empleando la vía intravenosa o intramuscular y con un dosaje muy superior al nuestro (25 y 38 mg), ya sea 40 a 60 mg^{1,12}, 75 mg^{2,9,10,11}, o 1 mg/kg peso¹³, observan un tiempo de latencia de magnitud similar, aunque con estas dosis, a las 24 horas en un gran porcentaje se observan T. de Pr. francamente peligrosos. Con las dosis arriba mencionadas, los distintos autores^{1,2,9,10,11,12,13}, han observado la persistencia de niveles bajos de protrombinemia hasta el 5º día de su administración, mientras que en el presente trabajo, a las 48 horas en ningún caso se registran niveles peligrosos.

Esta independencia del tiempo de latencia igualmente ha sido señalada por Wolff¹³ que empleando, ya sea 1 mg, ¾ mg ó ½ mg por kg/peso de W.S., obtiene dentro de las 24 horas de administrada la droga, caídas de T. de Pr. de magnitud similar. Señala igualmente que no existe diferencia al emplear la vía intramuscular o intravenosa.

La duración de este tiempo de latencia, aparentemente independiente de la dosis y vía empleada, se explica por el hecho que los anticoagulantes dicumarínicos actúan inhibiendo la formación de protrombina en el hígado, y el T. de Pr. caerá a me-

didada que el organismo utilice la protrombina circulante.

Nuestros resultados confirman lo ya señalado por Pollock^{7,8}, de que la W.S. administrada por vía oral con aparato digestivo normal, es rápidamente absorbida, produciendo en igualdad de dosis, una hipoprotrombinemia similar a la que se obtiene por vía parenteral.

En un trabajo anterior, los autores observaron que para obtener entre las 24 y 48 horas niveles terapéuticos de protrombinemia, se emplearon dosis similares de W.S. por vía oral⁶. Igualmente se confirma que como dosis de mantenimiento se requieren dosis muy similares, ya sea orales o parenterales (5 a 10 mg %) ^{2,5,6,11}.

Aunque en casi todos los casos se observa una caída casi lineal del T. de Pr. dentro de las 24 a 36 hs. de administrada la droga por vía parenteral, como ya fue demostrado con anterioridad^{10,11}, existe gran variabilidad en la magnitud de las respuestas. Un factor de dicha variabilidad, lo constituye la irregularidad de la absorción gastrointestinal¹³, pero que no es el único, lo demuestra el hecho de que la respuesta no se uniformiza empleando la vía parenteral. Por lo tanto, al recurrir a dicha vía es necesario realizar las determinaciones del T. de Pr. en forma seriada. A fin de superar el tiempo de latencia no hay contraindicación para el uso simultáneo de la Heparina parenteral.

Si bien no constituye el método de elección, ya que con la vía oral se obtienen los mismos resultados, tiene sus indicaciones en las condiciones patológicas mencionadas al principio.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se estudia la acción sobre el T. de Pr. de la W.S. administrada por vía parenteral (intramuscular).

Se realizaron en 10 enfermos determinaciones del tiempo de protrombina a las 6, 12, 18, 24, 36 y 48 hs después de administrada la droga.

Se observa, que con excepción de 2 casos, con las dosis empleadas (25 y 38 mg) hubo caídas del T. de Pr. a niveles terapéuticos entre las 18 y 36 hs después de administrada la droga.

Sólo en 1 caso se observó una caída peligrosa (T. de Pr. 2%), que fue rápidamente controlada con la vitamina K.

En ningún caso se observaron efectos secundarios ni hemorrágicos.

Se concluye que la vía parenteral no ofrece mayores ventajas frente a la vía oral, puesto que el tiempo de latencia y la dosis a emplear son muy similares.

La vía parenteral debe ser empleada en aquellos casos en los cuales existe imposibilidad de deglutir y afecciones gastrointestinales que impiden la absorción correcta de la droga, especialmente la aquilia gástrica.

BIBLIOGRAFIA

1. *Clatanoff, D. V.; Triggs, P. O. y Meyer, O. O.*: Clinical Experience With Coumadin Anticoagulant and Warfarin Sodium. *Arch. Int. Med.*, 1954, 99: 213.
2. *De Nicola, P.*: Observations sur Administration Intraveineuse des Anticoagulants Dicoumariniques *Schweiz. Med. W'schrft.* 1955, 85: 915.
3. *Ebbe, J.*: Thesis de Doctorado. Universidad de Wisconsin, 1956.
4. *Guidi, G.; Scardigli, G.*: *Settim. Med.*, 1952, 40: 623. Citado por De Nicola (2).
5. *Link, K. P.*: The Discovery of Dicumarol and its sequelae. *Circulation*: 19: 97, 1959.
6. *Plesch, S. A.; Cosentino, J. J. y Etchevés, J. C. (h).*: Tratamiento Anticoagulante con la Warfarina Sódica. *Medicina (Arg.)*, 1962, 22: 4
7. *Pollock, B. E.*: Clinical Experience With Warfarin (Coumadin) Sodium; a New Anticoagulant. *J.A.M.A.*, 1955, 159: 1094.
8. *Pollock, B. E.*: Clinical Experience With Coumadin Sodium; a New Anticoagulant. *Angiology*, 1955, 6: 506.
9. *Shapiro, Sh.; Winer, M.*: An Evaluation of Methods of Dicumarol Administration. *Am. Heart J.*, 1951, 41: 749.
10. *Shapiro, S.*: Warfarin Sodium Derivative (Coumadin Sodium) an Intravenous Hypoprotrombinemia Inducing Agent. *Angiology*, 1953, 4: 380.
11. *Shapiro, Sh., Ciferri, Fl. E.*: Intramuscular Administration of the Anticoagulant Warfarin (Coumadin Sodium). *J.A.M.A.*, 1957, 165: 1380.
12. *Trumble, E. A.*: Clinical Experience With Intramuscular Warfarin Sodium (Coumadin Sodium). *Surg. Gynec. & Obst.*, 1958, 107: 303.
13. *Wolff, Barker N. W.; Gifford, R. W. y Mann, F. D.*: Experience With a New Intravenous Coumarin Anticoagulant. (Warfarin Sodium Derivative). *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 1953, 28: 489.