

ABSORCION DE LA HEPARINA POR VIA SUBLINGUAL DEMOSTRADA POR LA PRUEBA DEL SULFATO DE PROTAMINA

Por los

Dres. R. Vedoya, J. N. Castagnino y J. Fidelman (*)

La heparina identificada en 1916 por Mac Lean¹ como una sustancia que retarda la coagulación de la sangre, fué utilizada inicialmente por vía parenteral para impedir las trombosis después de un acto quirúrgico o de la producción de un infarto de miocardio.

En 1943 Hahn² comprueba que la heparina aclara la turbidez del suero provocada por la ingestión de grasas, lo que fue confirmado ulteriormente^{3,5}. Esta acción es cumplida por una lipasa del suero activada por la heparina (lipasa lipoproteica) que hidroliza los triglicéridos de las lipoproteínas o emulsiones grasas y las reduce a ácidos grasos libres y glicerol⁵⁻⁶.

Casi simultáneamente con estas observaciones adquiere desarrollo la teoría de que la aterosclerosis es una enfermedad más o menos vinculada a una desviación del metabolismo de las grasas y otros lípidos⁷⁻⁸. Bien pronto pudo determinarse que las betalipoproteínas separadas por electroforesis y aquellas lipoproteínas definidas como de baja densidad por ultracentrifugación (alto grado de unidad Svedberg de flotación) son las relacionadas con el proceso de aterogénesis⁹. Inmediatamente se observa que la heparina provoca una modificación rápida e intensa del espectro de las lipoproteínas de la sangre, ya sea analizando por electroforesis¹⁰ o por ultracentrifugación¹¹. De acuerdo a Graham y col.¹¹ se produce una "profunda reorientación en la distribución de las lipoproteínas de alto grado Sf a aquellas de grado Sf sucesivamente más bajo", o

sea transformando las lipoproteínas aterogénicas en las NO aterogénicas.

La heparina adquiere así interesantes perspectivas en el tratamiento de la aterosclerosis. Numerosos autores han estudiado la acción de la heparina sobre la lipemia en sujetos con aterosclerosis^{12a21} y otros, incluso, han comprobado en la evolución clínica un efecto beneficioso de la heparina sobre las manifestaciones de aterosclerosis utilizando la droga en dosis incapaces de modificar la coagulación de la sangre^{11-22 a 26}. Pero es indudable que la vía parenteral representa un inconveniente para el empleo crónico de la heparina en el tratamiento de la aterosclerosis, aun cuando las inyecciones puedan repetirse con intervalos de dos o tres días¹¹⁻²⁴; como la heparina se destruye en el aparato digestivo, aun en casos de aclorhidria²⁷, se ha estudiado la posibilidad de su absorción sublingual. En 1951 Litwins y col.²⁸ expresaban que la heparina "es un anticoagulante práctico y efectivo cuando se la administra sublingualmente", pero estos resultados fueron negados por otros²⁹⁻³⁰⁻³¹. Sin embargo, Laborit y col.³² refieren un aumento del tiempo de coagulación de 6 a 10 minutos cuando utilizan heparina por vía perlingual en grandes dosis (40.000 unidades); en cambio, administrando por vía perlingual una dosis menor (3.000 a 6.000 unidades) no observan aumento del tiempo de coagulación de la sangre, pero demuestran, mediante electroforesis sobre papel, que se produce una conversión de las grandes moléculas lipoproteicas en moléculas más pequeñas de mayor movilidad. Otros autores han con-

(*) Servicio de Cardiología del Hospital Rawson (Sala VIII).

firmado la acción sobre las lipoproteínas de pequeñas dosis de heparina administrada por vía sublingual, ya sea mediante electroforesis, determinaciones químicas, estudio de la turbidez del suero o de la evolución de la grasa radiactiva ^{27-34 a 39}. También se han observado resultados favorables en la evolución clínica de enfermos con aterosclerosis que fueron tratados con heparina perlingual ²⁷⁻³⁴⁻⁴¹. Existe acuerdo unánime en que las pequeñas dosis empleadas no provocan aumento del tiempo de coagulación, y que ello no sucede tampoco con dosis un poco mayores: Fullen ²⁷ no observó ningún efecto sobre la coagulación en 839 determinaciones efectuadas después de una dosis de hasta 9.000 unidades, y lo mismo observan Rubio y Nitzber ⁴⁰ con dosis de 9 y 10 mil unidades. Existe sólo una excepción a esta norma general: en un caso de Rey ³⁸ el tiempo de coagulación aumentó de 8 a 20 minutos después de la administración por vía perlingual de 10.000 unidades de heparina.

Todos estos estudios demuestran que la heparina se absorbe por vía perlingual, que actúa sobre los lípidos del plasma aún cuando sea administrada en dosis pequeñas, y que no es necesario controlar el tiempo de coagulación cuando se recurre a esa vía en el tratamiento prolongado de la aterosclerosis. Ahora bien, como se acepta que la prueba de titulación con protamina (Allen y col. ⁴²) proporciona la medición standard de la actividad de heparina en sangre, hemos creído útil recurrir a este método para confirmar las anteriores observaciones, determinar cuánto tarda en aparecer y cuánto dura el aumento de la heparinemia logrado por vía sublingual, y comprobar si es comparable al obtenido por vía parenteral.

MATERIAL Y METODO

El estudio fue realizado en 13 enfermos que pueden ser clasificados en dos grupos:

I) Siete casos (Nros. 1, 2, 3, 4, 10, 12 y 13) presentaban manifestaciones

evidentes de aterosclerosis, y de ellos tres habían sufrido una trombosis coronaria con infarto de miocardio en fecha reciente (2, 12 y 13).

II) Los otros seis casos no presentaban manifestaciones de aterosclerosis.

Ninguno de estos enfermos había sido sometido a tratamiento anticoagulante.

De los 13 casos 10 eran hombres y tres mujeres. Las edades oscilaron entre 43 y 57 años (T.M. 51) en el grupo I, y entre 40 y 75 años (T.M. 58) en el grupo II. Cinco casos estaban internados en el hospital y los restantes se encontraban en tratamiento ambulatorio; todos tenían historia clínica con los detalles del examen completo.

Prueba de titulación de la heparina con sulfato de protamina.—La técnica empleada por nosotros es la de Allen y col. ⁴² que consiste en colocar en tubos de hemólisis cantidades progresivamente crecientes de una solución de sulfato de protamina (1mg/ml) a los que se agrega 1 ml de sangre heparinizada. El tubo donde se produce la coagulación al cabo de una hora indica la cantidad de sulfato de protamina necesario para neutralizar la cantidad total de heparina (incluyendo la empleada para impedir la coagulación). Las cifras normales oscilan entre 0.12 mg y 0.18 mg. de sulfato de protamina; valores por encima de 0.18 mg. indican un "estado hiperheparinoide", ya sea debido a la heparina, sustancias heparinoides u otras sustancias distintas de la heparina pero que se comportan como ella (es de notar que las sustancias heparinoides actúan como la heparina sobre las lipoproteínas de la sangre ¹⁵); en cambio, una cifra inferior a 0.12mg expresa deficiencia de heparina.

En los 13 casos se hizo una prueba en ayunas y se repitió tres horas después de dejar disolver debajo de la lengua tres tabletas conteniendo, cada una, 1.500 unidades de heparina potásica; en 8 de estos pacientes la prueba fue repetida también a las 4 y 5 horas.

Con fines comparativos, en 6 enfermos determinamos la concentración de prota-

mina inmediatamente antes y tres horas después de la inyección subcutánea de la misma dosis de heparina (4.500 unidades); en un caso se repitió la determinación a las 4 horas, y en otro a las 4 y 5 horas. En este grupo se incluyeron 5 varones y 1 mujer, cuyas edades oscilan de 47 a 67 años (T.M. 59); en tres de estos casos existían claras manifestaciones de aterosclerosis.

RESULTADOS

En el cuadro I se han resumido los resultados de las pruebas efectuadas administrando heparina por vía perlingual (4.500 unidades). En ayunas, la cantidad de sulfato de protamina necesaria para neutralizar la heparina osciló en los 13 casos de 0.12 a 0.20 mg (T.M. 0.16mg). En tres de estos casos se comprobó una ligera hi-

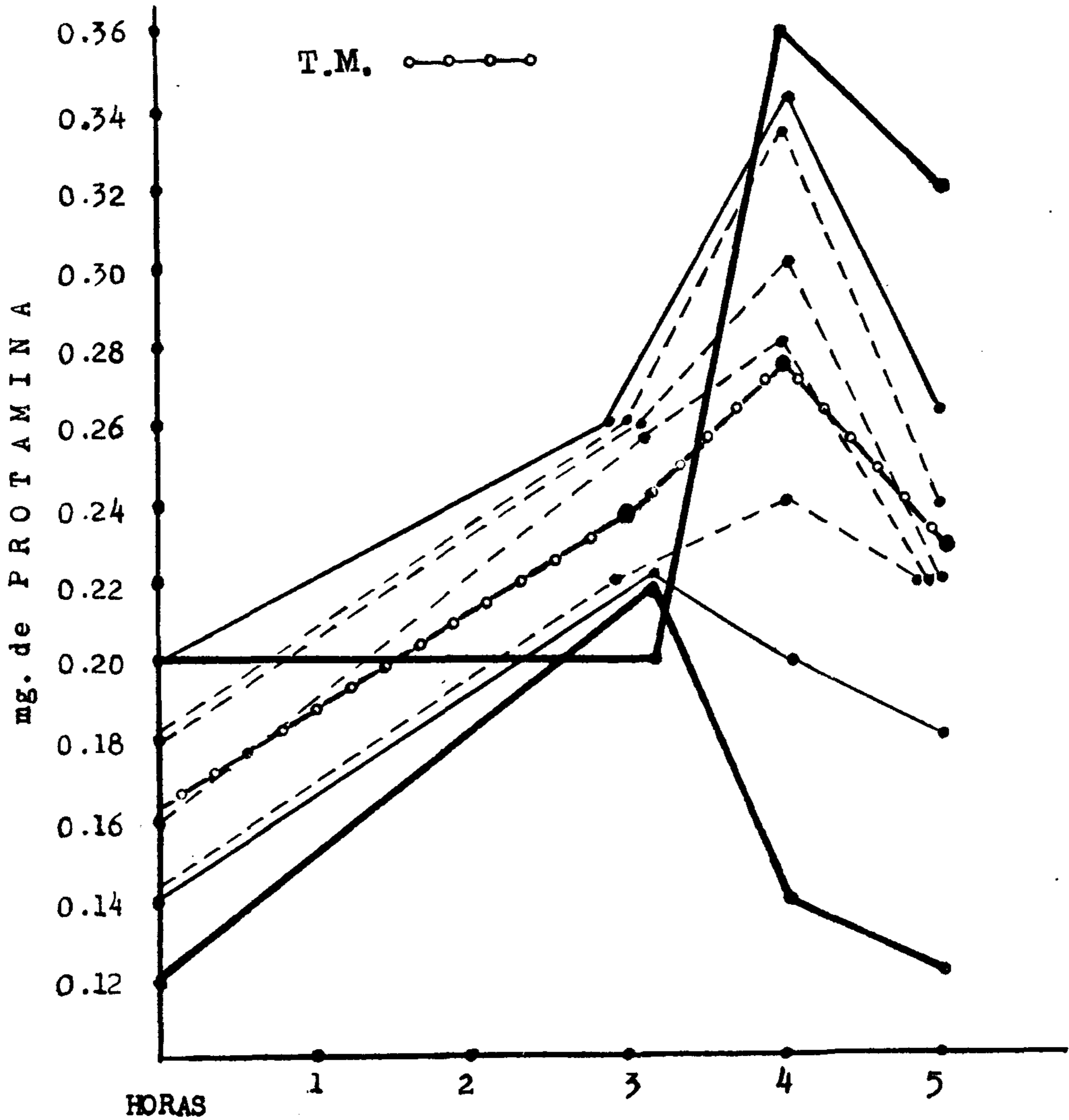


FIG. 1 — Heparinemia, expresada en sulfato de protamina, en 8 casos. Las determinaciones fueron hechas en ayunas y a las 3, 4 y 5 horas de la administración sublingual de 4.500 unidades de heparina. Las curvas son distintas según la heparinemia inicial; los trazos gruesos corresponden a los dos casos extremos. Explicación en el texto.

perheparinemia (0.20mg), y lo mismo ocurrió (0.22mg) en uno de los enfermos de la otra serie, a los que se administró heparina por vía parenteral. En tres de estos cuatro casos se trataba de pacientes con claras manifestaciones de aterosclerosis.

A las tres horas de la administración de 4.500 unidades de heparina por vía perlingual se observó hiperheparinemia en 11 casos, oscilando el aumento de concentración de protamina entre 0.02 y 0.10mg (T.M. 0.07mg). En los otros dos enfermos (casos 1 y 11) no hubo aumento; en ambos existía una ligera hiperheparinemia inicial (0.20mg.)

En otro enfermos se repitió la prueba de protamina a las 4 horas. En seis casos la heparinemia aumentó francamente en relación a las cifras observadas a las tres horas, correspondiendo el mayor incremento (0.16mg) a los casos 1 y 5. En los otros dos casos la heparinemia disminuyó a la cuarta hora en relación a la tercera; ambos casos presentaban heparinemias relativamente bajas en ayunas (0.12 y 0.14mg).

En estos ocho enfermos se repitió también la prueba a las cinco horas. Todos presentaron un descenso de la heparinemia, pero ésta se mantuvo bien por encima de las cifras en ayunas en siete casos y sólo en el caso con heparinemia más baja en ayunas (0.12mg) la curva desciende al nivel inicial a la quinta hora. En cinco casos el nivel de heparinemia a la quinta hora es inferior al de la 3ª hora, en dos casos desciende hasta el mismo nivel y en un caso se mantiene bien por encima, tratándose del caso en el que la heparinemia no aumentó en la tercera hora (caso I).

Considerando el mayor aumento, ya sea a la tercera, cuarta o quinta hora, tenemos que en los ocho casos hubo un aumento definido que osciló entre 0.08 y 0.16mg de protamina (T.M. 0.12mg). El mayor nivel de heparinemia se observó en dos casos a las tres horas, en seis a la cuarta hora y en ninguno a la quinta hora. Los incrementos logrados a las tres horas con 4.500 unidades de heparina sub-

cutánea fueron ligeramente superiores a los logrados en el mismo tiempo con la administración perlingual: T.M. 0.068 y 0.057mg respectivamente; la última cifra corresponde al promedio de los 13 casos, incluso los dos sin aumento de la heparinemia en la tercera hora, pues sin estos 2 casos el T.M. sería 0.068mg.

Según nuestras observaciones la vía subcutánea no ofrece una mayor persistencia de la hiperheparinemia. En uno de los enfermos (caso 12) se repitió la prueba después de la inyección intravenosa de 4.500 unidades, lográndose un rápido aumento de la heparinemia de 0.16mg o 0.32mg en la tercera hora (el aumento en la prueba por vía perlingual fué de 0.16mg a 0.26mg); pero en la cuarta hora la cifra desciende a 0.26mg (mientras que en la cuarta hora aumenta a 0.28mg por vía perlingual).

DISCUSION

En doce de los trece casos se observó un aumento de la heparinemia expresada por una mayor concentración de protamina después de administrar 4.500 unidades de heparina por vía perlingual. En el único caso en que no se observó hiperheparinemia el estudio se realizó sólo a las tres horas de la administración perlingual de la droga y existía una concentración relativamente alta de heparina en ayunas (0.20 mg); pero este caso ni aun así puede considerarse como resultado negativo, pues, precisamente, en casos similares el aumento de la heparinemia puede ser más tardío, apareciendo recién a la cuarta hora.

Por otra parte, los niveles de concentración de protamina logrados administrando heparina por vía perlingual son muy similares a los obtenidos con la misma dosis de la droga por vía subcutánea: la persistencia del aumento de la heparinemia no es menor con la vía perlingual que con la subcutánea o intravenosa. Esta buena absorción de la heparina por vía perlingual, demostrada por la prueba de la concentración de protamina, no ha sido aun mencionada en otras publicaciones. Sólo Fuller²⁷ cita estudios no publicados

de Thomas, quien en 18 enfermos con titulación baja de protamina y que habían respondido bien a la inyección de heparina, observa en todos los casos un aumento de la titulación de protamina después de administrar heparina perlingual durante dos meses.

Otros autores administran heparina por vía sublingual para estudiar su efecto sobre la turbidez del suero provocada por la ingestión de grasas, y de los resultados deducen, como nosotros, aunque por distinto método, que la droga se absorbe bien por dicha vía. Así, Shaftel y Selman³⁷ observan, después de administrar 4.500 unidades de heparina por vía perlingual, que el porcentaje de mayor aclaramiento del suero en relación al grupo control es 78 % a las tres horas de la comida grasa de prueba, y 75 %, 63 % y 54 % en horas sucesivas; pero este efecto ligeramente decreciente no es observado por Fuller²⁷, quien empleando el mismo método de la densidad óptica del suero y administrando 1.000-2.000 unidades de heparina perlingual encuentra un porcentaje de aclaramiento menor a la tercera hora (39 %), pero que aumenta progresivamente en horas sucesivas (66 %, 72 %, 76 %). Este distinto resultado no es debido a la diferente dosis de heparina empleada, pues Shaftel y Selman³⁷ obtienen resultados similares administrando 1.500, 3.000 o 4.500 unidades, y Fuller²⁷ también ha observado que el efecto sobre la turbidez del suero es sólo ligeramente mayor cuando se aumenta la dosis de heparina de 1.500 a 4.000 unidades. Como ambos estudios fueron realizados administrando la heparina media hora después de la comida de prueba, este factor tampoco explica las diferencias señaladas, que pueden ser debidas a diferencias en el contenido de grasas de la comida de prueba. De todos modos llama la atención ese efecto tan prolongado sobre la lipemia posingesta aun empleando dosis tan pequeñas como 1.500 unidades, cuando la concentración de la heparina decrece rápidamente a la cuarta hora en todos nuestros casos. Y llama también la atención

la escasa relación entre la dosis de heparina y la acción de clarificación de la turbidez del suero, pues es sabido que la acción de la heparina sobre la coagulación de la sangre es tanto más intensa y más prolongada cuanto mayor la dosis empleada (Engelberg, 1954)⁴³. De ello es posible deducir que la heparina puede actuar sobre la coagulación de la sangre y sobre la lipemia siguiendo caminos distintos.

Nuestro estudio no apoya las conclusiones de Thomas y Olwin,⁴⁴ quienes encuentran una titulación de protamina por debajo de lo normal (0.04 a 0.10mg) en 73 % de 96 pacientes aterosclerosos y sólo en 20 % de 44 pacientes con hipertensión arterial y arteriosclerosis; ello sugeriría que una deficiencia de la heparina endógena puede ser un factor importante en la aterogénesis. Sin embargo, en nuestra serie, en ninguno de los casos de arteriosclerosis se observó una titulación de protamina por debajo de valores normales, y en uno de ellos se encontró una cifra ligeramente superior a la normal (0.20mg).

De nuestras observaciones se deduce que cuando la heparinemia inicial es relativamente alta el incremento es pequeño a las tres horas, muy franco a las cuatro horas y la heparinemia se mantiene bien por encima del nivel inicial a las cinco horas, mientras que cuando la heparinemia inicial es relativamente baja la curva asciende rápidamente a las tres horas, pero ya descende a la cuarta hora y alcanza el nivel inicial a las cinco horas. Así, en el gráfico de la figura 1 se observa que los dos trazos gruesos, comenzando uno en 0.12mg de Protamina y el otro en 0.20mg, son convergentes a las tres horas, divergen a las cuatro horas y ambos descienden en la quinta hora; de los dos trazos finos el superior, iniciando en 0.20mg, se comporta en forma similar al trazo grueso que comienza al mismo nivel, y el inferior, iniciando en 0.14mg, se comporta como el que comienza en 0.12mg; más aún, una de las curvas que comienza en 0.18mg es casi paralela a la que comienza en 0.20mg, mientras que las otras

CUADRO I

Caso Nº	Edad	Sexo	Diagnóstico	mg. de sulfato de protamina necesarios para neutralizar la heparina							
				Ayunas	Después de 4.500 unidades de heparina sublingual						
					a las 3 hs.	△	a las 4 hs.	△	a las 5 hs.	△	
1	50	M	angina de pecho	0.20	0	0.36	+0.16	0.32	+0.12		
2	43	M	infarto de miocardio	0.20	+0.06	0.34	+0.14	0.26	+0.06		
3	57	F	angina de pecho	0.14	+0.08	0.20	+0.06	0.18	+0.04		
4	56	F	angina de pecho	0.18	+0.08	0.30	+0.12	0.22	+0.04		
5	63	F	insuficiencia coronaria crónica	0.18	+0.08	0.34	+0.16	0.24	+0.06		
6	75	M	insuficiencia coronaria crónica	0.12	+0.10	0.14	+0.02	0.12	0		
7	40	M	valvulopatía reumática (E.M. e I.A.)	0.13	+0.04						
8	49	M	bronquitis crónica	0.12	+0.05						
9	55	M	bronquitis crónica	0.16	+0.06						
10	51	M	angina de pecho hipertensión	0.16	+0.02						
11	67	M	insuf. coronaria crónica hipertensión	0.20	0						
12	47	M	infarto de miocardio	0.10	+0.10	0.28	+0.12	0.22	+0.06		
13	56	M	infarto de miocardio	0.14	+0.08	0.24	+0.10	0.22	+0.08		

△ incremento de heparinemia en relación a heparinemia en ayunas.

iniciadas en 0.14 y 0.18mg quedan, respectivamente, por debajo y por encima de la línea de los términos medios, la que, a su vez, coincide casi exactamente con la curva originada en 0.16mg. Es evidente que existe una estrecha relación entre la heparinemia inicial y la evolución ulterior de la curva de hiperheparinemia provocada por la administración de la droga; en términos generales, cuanto mayor sea la heparinemia inicial más tardío será el ascenso, pero alcanzará un grado más elevado y será más sostenida.

RESUMEN

Mediante la prueba de titulación con sulfato de protamina se estudia en 13 enfermos el grado de hiperheparinemia provocado por la administración perlingual de una dosis de 4.500 unidades de heparina, llegando a las siguientes conclusiones:

- 1) La heparina se absorbe muy bien por vía perlingual, lográndose, generalmente, a la cuarta hora el mayor nivel de heparinemia, que en todos los casos desciende a la quinta hora.
- 2) El grado de hiperheparinemia y su persistencia es sólo ligeramente inferior al obtenido con la misma dosis de heparina por vía subcutánea.
- 3) Cuanto mayor es la heparinemia inicial más tardío (o más lento) es su aumento después de la administración de la droga por vía perlingual, pero el incremento alcanza un mayor grado y es más sostenido.

BIBLIOGRAFIA

1. McLean, J.: Am. J. Physiol., 1916, 41, 250.
2. Hahn, P. F.: Science, 1943, 98, 19.
3. Weld, C. B.: Canad. M. A. J., 1944, 51, 578.
4. Weld, C. B.: Canad. M. A. J., 1946, 54, 71.
5. Anfinsen, C. B., Boyle E. y Brown R. K.: Science, 1952, 115, 15.
6. Korn, E. D.: J. Biol. Chem., 1955, 215, 15.
7. Gofman, J. W., Lindgren, F. T., Elliot, H., Mantz, W., Hewitt, J., Strisower, B., Hering, V. y Lyon, T. P.: Science, 1950, 111, 166.

8. Gofman, J. W., Jones H. B., Lindgren F. T., Lyon T. P., Elliot, H. A., Strisower, B.: Circulation, 1950, 2, 161.
9. Lindgren, F. T., Elliot, H. A. y Gofman, J. W.: J. Phys. and Colloid Chem., 1951, 55, 80.
10. Swan, R. L., Franklin, A. E. y Quastel, J. H.: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 1950, 75, 850.
11. Graham, D. M., Lyon, T. P., Gofman, J. W., Jones, H. B., Yankley, A., Simonton, J. y White S.: Circulation, 1951, 4, 666.
12. Block, W. J., Barker, N. W. y Mann, F. D.: Circulation, 1951, 4, 674.
13. Woldow, A., Chapman, J. E. y Evans, J. M.: Am. Heart J., 1954, 47, 568.
14. Herzstein, J., Wang Chun-I y Adlersberg, D.: Ann. Int. Med., 1954, 40, 290.
15. Hood, B., Angerwall G., Isaksson, B., Welin, G.: Scandinav. J. Clin. and Lab. Invest. (Oslo), 1954, 6, 1.
16. Kaufmann, H.: Presse Med., 1955, 63, 1045.
17. Malinow, M. R.: Medicina Panamericana, 1957, 9, 59.
18. Malinow, M. R.: REV. ARG. DE CARDIOL., 1954, 21, 219.
19. Mosso, H. E. y Kaplan, S. J.: La Prensa Méd. Arg., 1956, 43, 3031.
20. Mosso, H. E. y Kaplan, S. J.: La Prensa Méd. Arg., 1956, 43, 808.
21. Mosso, H. E. y Burrier, C. N.: La Prensa Méd. Arg., 1958, 45, 2790.
22. Engelberg, H.: Am. J. Med. Sc., 1952, 224, 487.
23. Engelberg, H. y Massell, T. B.: Am. J. Med. Sc., 1953, 225, 14.
24. Engelberg, H., Kuhn, R. y Steinman, M.: Circulation, 1956, 13, 489.
25. Kui, P. T. y Joyner, C. R.: J. A. M. A., 1957, 163, 727.
26. Mosso, H. E.: La Prensa Méd. Arg., 1956, 43, 728.
27. Fuller, H. L.: Angiology, 1960, 11, 200.
28. Litwins, J., Vorzimer, J. J., Sussman, L. N., Applezweig, N. y Etess, A. D.: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 1951, 77, 325.
29. McDevitt, E., Huebner, R. D. y Wright, I. S.: J.A.M.A., 1952, 148, 1123.
30. Refn. I. y Raaschou, F.: Nord. Med., 1952, 47, 159.
31. Gelshoj, C., Gjol, N., Heintzelmann, F. y Simonsen, V.: Acta Med. scandinav., 1953, 287, 61.
32. Laborit, H., Delga, J., Baylon, H., Hugonot, R. y Dechen, J.: Presse Med., 1954, 62, 79.
33. Scardigli, G., Salvini, L. y Aradas, A.: Presse Med., 1955, 63, 1140.
43. Bono, F. y Cortinovi, R.: Minerva Chir., 1955, 10, 1.
35. Bianchini, G.: Gior. Clin. Med., 1958, 38, 1900.
36. Fuller, H. L.: Angiology, 1958, 9, 311.

(Concluye en la pág. 156)