

EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE *

POR LOS DOCTORES

LEÓN DE SOLDATI y CARLOS M. CASTRO

LA aplicación clínica del tratamiento anticoagulante que hoy constituye uno de los capítulos más modernos e interesantes de la terapéutica cardiovascular data apenas de 20 años, cuando Murray, Horpey, Barker, Crafoord, Wetterdal, Bauer y Ziliacus, aplicaron a la clínica la acción anticoagulante de la heparina, descubierta en el año 1916 por Mc Lean.

Posteriormente, en los años 1940 y 1941, empezó a usarse el dicumarol como sustancia anticoagulante, cuya fórmula había sido identificada por Link en el año 1939, aunque las observaciones de intoxicaciones producidas en el ganado por el trébol dulce que normalmente contiene dicumarol, databan del año 1922.

Pero es a partir del año 1944, con el descubrimiento de distintos derivados dicumarólico que la terapéutica anticoagulante entra en su apogeo, extendiéndose cada vez más las indicaciones de la misma. Si agregamos que últimas publicaciones de carácter experimental han planteado no solamente la acción anticoagulante de los dicumarólicos y de la heparina, sino también las alteraciones químicas que se producirían en la intimidad celular¹ y en el flujo circulatorio coronario,² podemos de-

cir que esta terapéutica que creíamos que había alcanzado su máximo de desarrollo, se encuentra aún a mitad de camino.

Sabemos que la fluidez de la sangre en los vasos sanguíneos es mantenida por la integridad del endotelio, por la velocidad sanguínea adecuada y el equilibrio físicoquímico de la misma, en el que entran una serie de sustancias aceleradoras y frenadoras de la coagulación. Cuando este equilibrio se rompe y no es compensado rápidamente por el organismo, se produce la coagulación intravasal.^{3,4}

Se entiende por tratamiento anticoagulante a aquel destinado a prolongar la coagulación sanguínea con el fin de evitar la extensión de un trombo ya instalado, o su presentación en pacientes que por diversas circunstancias están expuestos a hacerlo.

TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE AGUDO Y CRONICO

Denominamos tratamiento anticoagulante agudo a la administración de drogas de acción anticoagulante durante un período no mayor de seis semanas, y que, dada las características de la afección que lo requiere, es particularmente intenso y de elección.⁵

Consideramos tratamiento anticoagulante crónico a aquel que dada

* Servicio de Cardiología del Hospital Alvear. Jefe: Prof. Dr. León de Soldati. — Warnes 2600.

la naturaleza de la afección, debe prolongarse generalmente más de seis semanas y a menudo durante varios meses y aun años, en el cual la acción anticoagulante requerida es menor que en el agudo y que, a diferencia de este último no es imperativo habitualmente.⁵ Tendríamos que completar esta definición diciendo que puede o no ser imperativo su uso: así una estrechez mitral embolígena hace imprescindible el uso de la medicación anticoagulante que se prolongará durante largo tiempo.

El tratamiento anticoagulante agudo está indicado en:

a) En la insuficiencia coronaria aguda con amenaza de infarto o en aquellos pacientes que por la repetición de los ataques anginosos se tema la instalación de la trombosis. En estos enfermos no habría otra medicación eficaz para impedir la obstrucción coronaria trombótica. Por eso creemos que el tratamiento anticoagulante es de elección aunque no corrige la condición causal, es decir, la esclerosis coronaria.^{4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13}

b) En el infarto de miocardio. Aunque en realidad se ha discutido bastante si solamente deben ser sometidos a este tratamiento aquellos pacientes que tienen mal pronóstico,^{13, 14} es evidente que es imposible predecir cuándo un paciente cuya evolución es favorable, puede por una complicación o extensión de su infarto o una embolia de su trombosis intramural pasar al grupo de los que tienen mal pronóstico,^{15, 16, 17} siendo por otra parte, difícil ubicar a los pacientes dentro de uno de los dos grupos. en las primeras 48 horas de instalado el infarto.

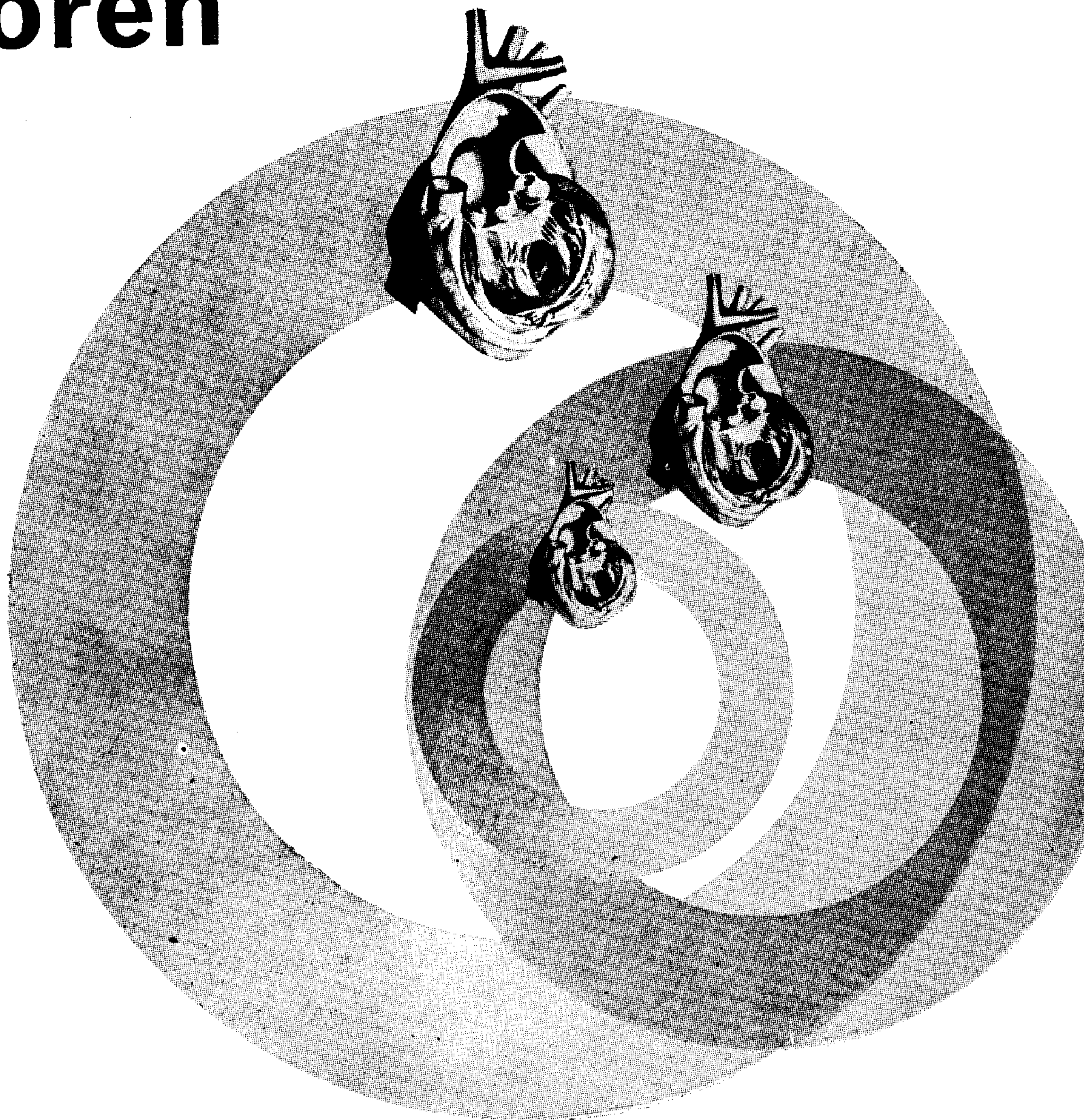
Es por eso que aconsejamos habitualmente el uso de los anticoagulantes en el infarto, dado que ellos tienden a evitar la extensión de la

trombosis, la formación de trombos intramurales con su posibilidad de embolia arterial y la instalación de flebotrombosis con su complicación embólica.^{4, 5, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30}. En lo que respecta al hemopericardio ocurrido durante el tratamiento, con o sin ruptura del miocardio, creemos que pudiendo producirse el mismo durante la evolución del infarto en ausencia de terapéutica anticoagulante, y siendo la casuística pequeña y contradictoria, no es esta posibilidad de complicación un motivo valedero que impida el uso de la medicación anticoagulante,^{22, 31} cuando el mismo se conduce según la técnica correspondiente.

c) *Obstrucción arterial aguda.* — La obstrucción puede deberse a un émbolo desprendido generalmente del corazón izquierdo o a una trombosis arterial instalada sobre una placa de ateroma ulcerada. Si la obstrucción se instala en las grandes ramas arteriales, la embolectomía efectuada durante las primeras 8 ó 10 horas del episodio es la mejor indicación, continuando con el tratamiento anticoagulante en el posoperatorio. Si ha pasado el momento operatorio o si la obstrucción arterial es distal, el tratamiento con anticoagulante es de elección juntamente con la medicación vasodilatadora, para evitar la extensión del trombo que podría obstruir las vías colaterales.^{5, 34, 35, 36, 40} Por otra parte, impedirá la instalación de una tromboflebitis, que agrava el pronóstico de la obstrucción arterial.

d) *En los procesos tromboflebíticos de los miembros.* — Sea que éstos se produzcan en el posoperatorio, durante una enfermedad con reposo en cama, o después de un esfuerzo intenso o no y que no puede ser controlado con las medidas habituales, el tratamiento anticoagulante es de elección. Es casi unánime la

Micorén



Geigy

**Analéptico central.
Estimulante respiratorio
y circulatorio.**

J. R. Geigy S. A., Basilea (Suiza)

GEIGY ARGENTINA S. A.

Departamento Farmacéutico
Avda. Córdoba 303 - T.E. 32-8481
Buenos Aires



PARA TODOS LOS REGIMENES HIPO Y ASODICOS

EUGUSAL

KASDORF

SAL DIETETICA LIBRE DE SODIO

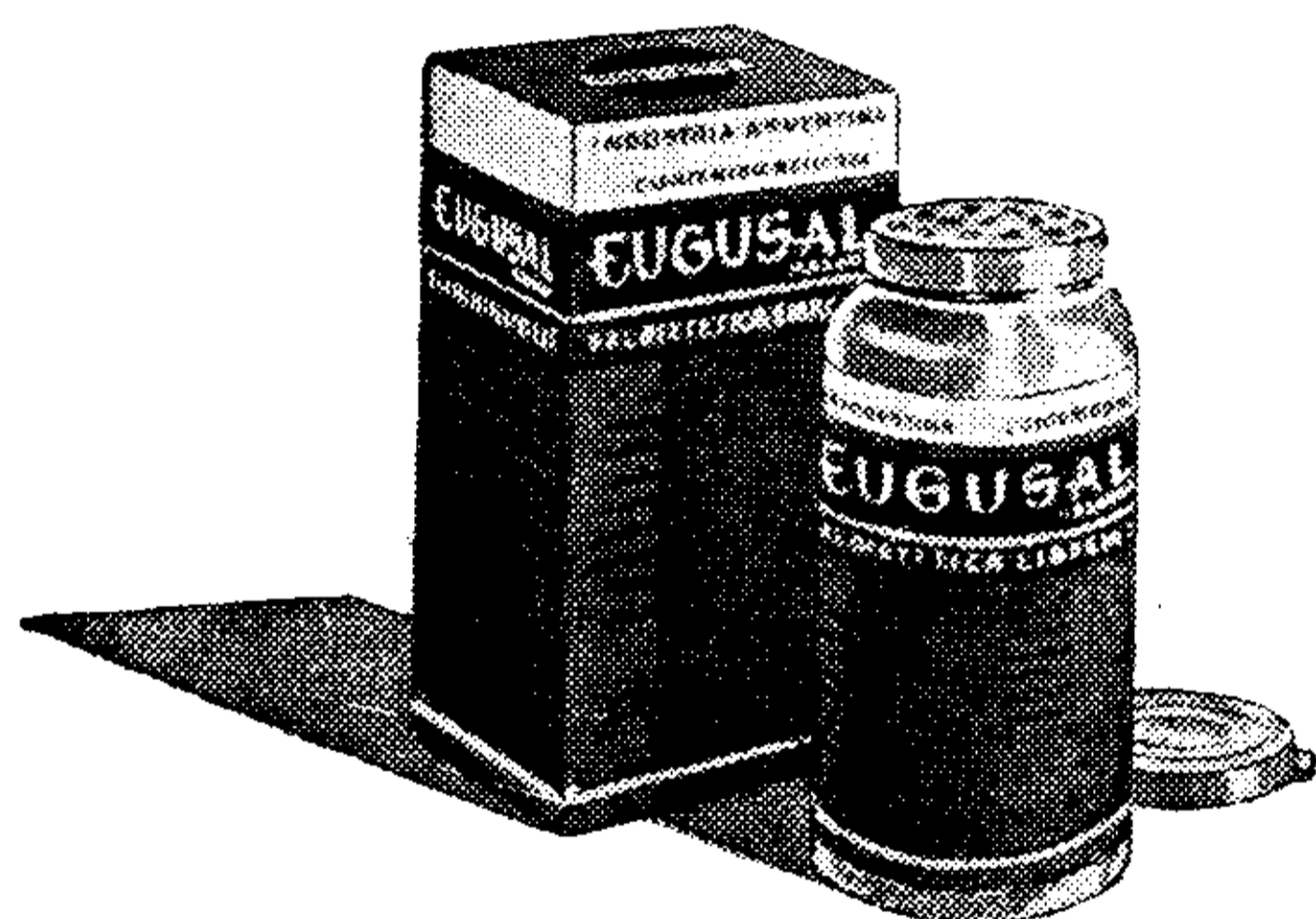
r e ú n e

sales de potasio, amonio, calcio y fósforo
en su forma y combinación mejor tolerada

c o n

ácido glutámico y glicocola

de gran efecto protector y desintoxicante



Frasco salero de 50 g

EUGUSAL tiene además

- pronunciado y agradable sabor salado;
- resistencia a la ebullición;
- completa inocuidad (no contiene clase alguna de sustancias tóxicas);
- envase práctico y económico.

Indicaciones: deficiencias cardíacas congestivas, hipertensión, nefropatías (glomerulonefritis aguda, síndrome nefrótico, pielonefritis crónica, etc.); cirrosis hepática, toxemia del embarazo; tratamiento de hormonas córticorrenales, obesidad, pérdidas excesivas de potasio (vómitos, diarreas, "stress" quirúrgico, etc.).

Modo de empleo: Se usa igual que la sal común para sazonar las comidas en cantidades variables, según el gusto individual, siempre que el caso así lo permita.



...y siempre sobre la base de las investigaciones más recientes

opinión que los enfermos sometidos a esta terapéutica evolucionan más favorablemente y en un tiempo más breve hacia la recuperación. Por otra parte la temida embolia pulmonar con su posibilidad de muerte brusca se reduce al mínimo después del segundo día de tratamiento.^{3,4,5,34,35,36,37,38,39,40,41,55} Con respecto a la posibilidad que el tratamiento con anticoagulante deje menos secuelas que el tratamiento conservador clásico, el hecho es evidente, pues las mismas serán menores cuando menos extensa sea la trombosis. Actualmente tenemos en estudio (C.M.C.) la aplicación simultánea de tripsina por vía intraarterial conjuntamente con la medicación anticoagulante, que acortaría notablemente la evolución de la enfermedad y que será motivo de una publicación ulterior por uno de nosotros.

No hemos incluido la varicotrombosis en los procesos que habitualmente deben ser tratados con anticoagulantes, pues sobre ellos actúa favorablemente la medicación antiinflamatoria (butazolidina), a la que asociamos vendaje y deambulación.^{40,41,42,43,44,45,46} Solamente estará indicada la medicación con anticoagulantes en aquellas varicotrombosis rebeldes o con tendencia a extenderse.

e) *Embolias de pulmón.* — Tienen su origen generalmente en una flebotrombosis, aunque otras causas menos frecuentes son las trombosis intramurales derechas o de la arteria pulmonar. Cualquiera que sea su origen está indicado juntamente con las medidas de urgencia conocidas, la inmediata institución del tratamiento anticoagulante, ya que después de la primera embolia el paciente tiene un 30 por ciento de posibilidades de sucumbir a otro episodio embólico.^{4,5,35,41,55} La medicación anticoagulante deberá instalarsé no solamente cuando se tiene

la gran sintomatología de la embolia pulmonar con su foco periférico, sino también en aquellos casos en que la trombosis no es identificable clínicamente, o cuando la sintomatología pulmonar es mínima pero todas las circunstancias permiten suponer tal diagnóstico, pues una embolia mínima de pulmón puede ir seguida de una segunda mortal.^{4,5,36,37,39,41,55}

f) *Corazón pulmonar agudo en bronquiales crónicos.*—Estos pacientes tienen una poliglobulia permanente, situación que es favorecedora de la trombosis. Si a esto agregamos una insuficiencia cardíaca a predominio derecho y un proceso infeccioso broncopulmonar con su tratamiento antibiótico correspondiente, tenemos varias circunstancias favorables para la instalación de una trombosis.^{3,4,32,35,39,55} Es por esto que creemos que estos pacientes deben ser tratados con medicación anticoagulante, para evitar la instalación de la flebotrombosis con o sin complicación embólica, la trombosis de corazón derecho o de las arterias pulmonares. Remarcamos la necesidad del tratamiento anticoagulante pues es un punto sobre el cual creemos que no se ha insistido lo suficiente.

g) *Insuficiencia idiopática de la embarazada y de la puérpera.* — Esta enfermedad es esencialmente embolígena. Por lo tanto parecería razonable además del reposo en cama y de la medicación digitalica la institución del tratamiento anticoagulante una vez hecho el diagnóstico.⁵⁶ Esta medicación no sería tóxica para el feto o el lactante. Las alteraciones encontradas en aquél en los animales en experimentación se han observado cuando se han sobrepasado las dosis terapéuticas de acuerdo a su peso.^{4,47,48,56} De todos modos durante la lactancia deberán hacerse los controles coagulatorios no solamente de la madre sino también del lactante.

h) *En cirugía cardiovascular.* — Hay casos en los cuales es imperativo el uso de la medicación anticoagulante en pleno acto quirúrgico o en el postoperatorio inmediato del mismo. Así pasa en la colocación del "by-pass" en la arteriosclerosis proximal obstructiva, para evitar la trombosis arterial durante el clamping, y hecha con carácter precario mientras dura la intervención.⁵¹

Al principio toda estrechez mitral que se sometía a la comisurotomía lo era sin medicación anticoagulante o una vez que se habían anulado los efectos de la misma. Actualmente la tendencia es de tratar estos pacientes con medicación anticoagulante y llevarlos al acto quirúrgico con un bajo nivel coagulatorio para evitar el desprendimiento de los trombos valvulares.⁵⁴ No se ha visto que tengan mayor hemorragias que los no tratados, pero sí que tienen menos fenómenos embólicos. De todos modos deberán valorarse todas las posibilidades en cada caso.

i) *En el postoperatorio.* — Enfermos que tienen antecedentes de enfermedad tromboembólica y que han sido sometidos a una nueva intervención deberán ser tratados con medicación anticoagulante mientras dure el reposo en cama. En igual situación se encuentran aquellos pacientes que durante el período postoperatorio tienen condiciones favorables de la trombosis: deshidratación, obesidad, anemia, desequilibrio ácido-básico, etc.^{3, 4, 5, 32, 35, 47, 55} Si el paciente ha sido operado de una neoplasia y si el manipuleo a que ha sido sometido es considerable, la indicación de la medicación anticoagulante es de estricto rigor.

j) *Ciertas situaciones quirúrgicas.* — Pacientes sometidos a la esplenectomía desarrollan muy frecuentemente trombosis, dado que al extirparse el bazo órgano destruc-

tor de las plaquetas, el estado coagulatorio se encuentra alterado. En estos enfermos resulta lógico instituir la medicación anticoagulante inmediatamente después del acto quirúrgico. En los pacientes que han sufrido grandes traumatismos y lesiones arteriales, con la consiguiente liberación de tromboplastina, convendría someterlos al tratamiento anticoagulante inmediatamente después de la operación, ya que aquella circunstancia y el reposo en cama predispone a la trombosis.^{4, 47} Lo mismo podríamos decir de aquellos pacientes de edad avanzada que han sufrido una fractura, generalmente de cuello de fémur, y que deberán guardar cama durante largo tiempo. En este caso, es conveniente prevenir al cirujano para que haga una correcta ligadura de las arterias musculares, a fin de que la medicación anticoagulante no provoque una hemorragia que suele ser grave.

k) *En el posparto y puerperio de ciertas pacientes que han tenido trombosis anteriormente o circunstancias muy favorables de la misma.* — Con respecto a las precauciones a tener en la conducción del tratamiento, nos remitimos a lo dicho en el apartado g).

l) *Frost-bite.* — Esta afección es ocasionada por la exposición prolongada a temperaturas por debajo de los 2°. Se produce primeramente una vasoconstricción luego la muerte celular por congelación y en último término la trombosis arteriolar con extensión de la gangrena.⁴⁰ Experimentalmente han sido usados los anticoagulantes con buen resultado.⁴⁹ Parece pues razonable y lógico el uso de los mismos en esta afección propia de los climas muy fríos.

El tratamiento anticoagulante crónico está indicado en:

a) *Angina de pecho* a repetición con inminencia de infarto, o como

prosecución del tratamiento agudo en los infartos de miocardio cuando este no es el primer episodio oclusivo o cuando el paciente ha quedado con angina de pecho de mediana o grave intensidad. Si bien es cierto que el tratamiento anticoagulante no corregirá la enfermedad coronaria, evitará en un número significativo de casos la instalación de una nueva trombosis que significará una mayor sobrevida de los pacientes. Es evidente que muchas veces la medicación anticoagulante mejora o suprime un angor irreductible cuando éste es expresión de una inminencia de infarto, como ha sido comprobado repetidas veces por nosotros y otros autores,^{5, 8, 9, 26, 27, 53, 55}

b) *Insuficiencia cardíaca congestiva a predominio derecho.* — En este tipo de insuficiencia es conveniente la institución de la medicación anticoagulante por un largo período de tiempo, ya que los edemas, el reposo en cama, y el estancamiento sanguíneo en el corazón derecho pueden condicionar trombosis en el pequeño círculo o en la periferia que con sus microembolias subclínicas, mantendrían irreductible una insuficiencia cardíaca.

c) *Enfermedad mitral embolígena.* — En esta enfermedad previamente al período operatorio, en el postoperatorio o como tratamiento de fondo cuando no pueda realizarse la comisurotomía, está indicado fundamentalmente el tratamiento anticoagulante, que en esta última circunstancia puede prolongarse indefinidamente, ya que la supresión del mismo dará origen en un enfermo fibrilado con tendencia embolígena, a una embolia cuya gravedad no se puede preveer.^{4, 5, 35, 36, 40, 54}

d) *En la arteriosclerosis obliterada de las extremidades.* — Si bien es cierto que hasta el presente no hay tratamiento capaz de hacer retrogradar una arteriosclerosis con ten-

dencia obstructiva, se puede y se debe evitar que se instale o progrese una trombosis existente sobre una placa de ateroma ulcerada. El crecimiento proximal de la trombosis por la aposición de nuevos coágulos en su evolución pueden obstruir las ramas colaterales, y desequilibrar una situación arterial con el consiguiente riesgo para la eutrofia de los tejidos. En este sentido es de gran utilidad la medicación anticoagulante tal como lo manifestáramos por primera vez en el Segundo Congreso Latinoamericano de Angiología realizado en San Pablo en el año 1954 y publicado posteriormente,^{5, 57, 58, 123} y reiterado en el Tercer Congreso Latinoamericano de Angiología con asiento en La Habana en el año 1956. Otros autores observaron accidentalmente que pacientes con insuficiencia coronaria que padecían también de una arteriopatía periférica, mejoraban no solamente de su síndrome anginoso sino también de la sintomatología periférica.⁵⁹

El efecto favorable obtenido por nosotros en aquellos pacientes que además del dolor claudicatorio y de reposo, tenían ulceraciones cutáneas, se debería a que la medicación anticoagulante además de permitir que actúe el sistema fibrinolítico persistente en el organismo, tendría una acción fibrinolítica por sí, sería además ligeramente antiespasmódica, antiinfecciosa y eutrófica.^{5, 47, 57, 58, 60, 123} Quizás no sería ajena a la acción favorable de los anticoagulantes, las alteraciones electrolíticas encontradas experimentalmente.¹

e) *Tromboangeítis obliterante.* — En esta afección hacíamos medicación anticoagulante a largo plazo con igual criterio que la empleábamos en la arteriosclerosis obliterante y en el síndrome de Leriche.^{5, 57, 58} Actualmente estamos convencidos que esta medicación es eficaz sola-

mente en los períodos de reagudización de la enfermedad, no así en las etapas de acalmía. Por otra parte éste es el criterio que actualmente siguen en la Mayo Clinic.⁵²

f) *Arterioesclerosis periférica*. — En un limitado número de enfermos hemos encontrado una sintomatología periférica que no se acompañaba objetivamente de una insuficiencia arterial. La biopsia muscular y de piel acusó alteraciones en las arteriolas que habitualmente se encuentran en las arterioesclerosis. A este cuadro clínico lo denominamos arterioloesclerosis periférica el que puede incluso acompañarse de ulceraciones cutáneas múltiples (C.M.C.), cuadro clínico que no hemos visto descrito en los tratados de angiopatología. Estos pacientes responden muy favorablemente al tratamiento anticoagulante, incluso con curación de sus ulceraciones cutáneas.⁵⁷

g) *Síndrome de Leriche*. — En aquellos pacientes que tengan una insuficiencia arterial acentuada es de elección la utilización de prótesis arteriales, pero en aquellos en que por distintas circunstancias la operación no es factible, o en los que padecen un grado mediano o ligero de insuficiencia arterial, deberán ser sometidos a tratamiento anticoagulante crónico con el que se conseguirá un resultado satisfactorio.^{5, 57, 58}

i) *Síndrome del arco supraaórtico o enfermedad de Takayasu*. — Esta enfermedad es de etiología desconocida, pero se caracteriza por una endoarteritis obliterante que en el curso de su evolución toma sucesivamente las ramas que nacen del arco supraaórtico y no tienen tratamiento específico. Sin embargo un caso tratado por nosotros (C.M.C.) evolucionó favorablemente con tratamiento combinado de corticoides y medicación anticoagulante,⁵ hecho

observado por otros autores en un pequeño número de casos.⁶¹

j) *Arteriosclerosis cerebral*. — Síndrome de insuficiencia carotídea o de la basilar o trombosis de estas ramas. En cualquiera de estas circunstancias la medicación anticoagulante está indicada, con la que hemos obtenido buenos resultados,⁵ que concuerdan con los logrados por otros investigadores,^{62, 63, 64, 66, 67} aunque no están todos de acuerdo con los resultados mencionados.⁶⁵

Evidentemente habrá que tener en cuenta que estos pacientes suelen tener remisiones espontáneas de su enfermedad.

k) *Trombosis venosas retinianas*. — Se presentan en el curso de la hipertensión arterial evolutiva y cuando se localizan en la vena central de la retina o en las iridociliares, evolucionan en la mayoría de los casos a la amaurosis, no habiendo tratamiento conocido para detenerla. En un grupo de pacientes uno de nosotros ha tratado esta frecuente complicación de los hipertensos con medicación anticoagulante (C.M.C.), habiendo obtenido resultados satisfactorios que hemos podido ratificar a través del tiempo,^{5, 68} resultados que concuerdan con los obtenidos por otros autores.⁶⁹

l) *Retinitis pigmentaria*. — Enfermedad comúnmente familiar, generalmente evolutiva pero con remisiones, lleva frecuentemente a la ceguera. Es de etiología desconocida, pero se supone debido a una arterioesclerosis juvenil. Tenemos tratados 2 casos en los cuales esta afección se presentó antes de la pubertad y evolucionó muy favorablemente con el tratamiento. Otro caso juvenil se encuentra actualmente en tratamiento con resultado aparentemente satisfactorio, y el cuarto caso una persona adulta, no ha experimentado mejoría alguna.⁵ Otros au-

tores han obtenido resultados similares.⁷⁰

ll) *Degeneración macular de la retina.* — Nosotros hemos tratado (C.M.C.) dos pacientes con esta afección de origen arterioesclerótico, habiendo mejorado uno de ellos en forma franca, mientras que en el otro se logró detener la enfermedad que era evolutiva, continuando actualmente con la medicación. Otros autores en un lote grande de enfermos han obtenido buenos resultados.^{71,72}

m) *Psoriasis.* — Ha sido mencionado el efecto favorable de la medicación anticoagulante sobre un grupo de enfermos tratados con Tromexán (⁷² bis). Nuestra experiencia se concreta a un solo caso, por lo que no tiene prácticamente valor.⁵

o) Ultimamente ha sido indicado el tratamiento anticoagulante en el síndrome posttrombótico.⁷³ Nosotros hemos tratado un pequeño grupo de enfermos que evidentemente mejoró con el mismo.

II. DROGAS ANTICOAGULANTES

Estas pueden dividirse en dos grandes grupos: la heparina natural y los heparinoides sintéticos que actúan en las diversas fases de la coagulación, en forma casi inmediata cuando se las administra por vía endovenosa y a las pocas horas si su aplicación se hace por vía subcutánea o intramuscular. La heparina natural es el tratamiento más adecuado para iniciar el tratamiento agudo y en el cual se debe actuar rápidamente. Su prosecución tiene el inconveniente de la repetición de inyecciones y lo elevado de su costo, ya que los heparinoides suelen dar frecuentemente signos de intolerancia en algunos casos bastantes serios.⁷⁵

El segundo grupo de anticoagu-

lantes está constituido por el dicumarol y la indanedione y los derivados de ambos, que actúan sobre la protrombina o el complejo protrombínico, a la manera de una antiprotrombina o una antivitamina K. Los dicumarólicos tienen también una acción sobre el epitelio capilar, mientras que las indanediones sobre la medula ósea. Ambos grupos de sustancias no actúan inmediatamente, sino que tienen un tiempo de latencia variable para cada derivado. Son por lo tanto útiles en el tratamiento crónico, y en el agudo como prosecución del iniciado con heparina. Tienen este grupo de anticoagulantes la ventaja de que no evitan la repetición de inyecciones pues se administran por vía oral, pero requieren en algunos casos frecuentes controles de la actividad protrombínica.

a) *Heparina.* — Sustancia natural que normalmente se encuentra en el organismo y que se ha extraído del hígado y del páncreas. Cuando se inyecta por vía endovenosa su acción se manifiesta ya a los 15' ó 20', persistiendo la misma durante 3 ó 4 horas. Las dosis aconsejables son de 50 a 75 miligramos cada 3 ó 4 horas, tratando de mantener el tiempo de coagulación entre el doble y el triple del inicial,^{4,5,35,36,41,74} sea que se use como preventivo o curativo de la trombosis. La dosis total diaria es de 300 a 500 miligramos y puede administrarse también en infusión continua en suero glucosado al 5 por ciento a razón de 15 ó 20 gotas por minuto. Es un buen método cuando se quiere actuar rápidamente y al mismo tiempo hidratar al paciente, pero es inconveniente no mediando esta última circunstancia.^{4,74}

Tratando de obviar el inconveniente de las inyecciones repetidas, se ha aconsejado la asociación de heparina con sustancias retardadoras y su aplicación por vía intramus-

cular. Así la heparina Pitkin Menstrum (gelatina, dextrosa, ácido acético glacial y agua destilada), se aplica a la dosis de 500 miligramos al día, pero tiene el inconveniente de ser muy dolorosa y no ser absorbida en forma regular. La depoheparina sódica (gelatina y dextrosa), administrada a la dosis de 200 miligramos dos veces al día sería más eficaz.⁴

Otros autores han usado un catéter colocado endovenoso por un período de tiempo que osciló entre 1 y 4 semanas. Tiene el inconveniente del traumatismo endotelial que significa la permanencia del catéter.⁷⁵

Nosotros administramos la heparina por vía endovenosa (Liquemine Roche, 1 cm³ = 37,5 miligramos), a la dosis de 2 cm³ por vía endovenosa repetida a las 3 ó 4 horas, pero conjuntamente con la primera dosis aplicamos 2 1/2 cm³ por vía subcutánea en el dorso, vía por la que continuamos cada 10 ó 12 horas, controlando el tiempo de coagulación.^{5,76} La aplicación por vía subcutánea o intramuscular ha resultado también eficaz en manos de otros autores.^{74,77} Debemos también mencionar la administración regional de la heparina en las intervenciones arteriales donde se pinza el vaso, ya sea en el acto quirúrgico,^{51,79} o posteriormente a él cuando se observa una disminución del pulso periférico.¹²⁴

b) *Heparinoides*. — En Europa es bastante conocido el trombocid derivado del ácido polisacárido-polisulfúrico. Es un anticoagulante sintético de bajo costo que se administra al mismo ritmo que la heparina natural, y a la dosis de 800 a 1200 miligramos el primer día continuando con 600 a 800 miligramos los días subsiguientes. Para algunos autores europeos sería un excelente anticoagulante.^{35,47} Nosotros hemos usado el trombosolvin

que según la casa productora tiene la misma composición que el trombocid. A las elevadas dosis de 800 a 1000 miligramos aplicada endovenosa en una sola inyección sólo hemos conseguido prolongar en algunos casos el tiempo de coagulación en un 50 por ciento del nivel inicial.⁵ Es decir que con la dosis diaria aconsejada administrada de una sola vez no hemos tenido una prolongación útil del tiempo de coagulación.

El paritol (éster polisulfúrico del ácido poli-anhidro manurónico), es otro anticoagulante sintético del tipo de las heparinas aplicable por vía endovenosa. Se usa a la dosis de 350 a 500 mg y su acción se manifiesta entre la 4ª y hasta la 8ª hora de su administración, obteniéndose una prolongación mayor de su acción anticoagulante si se aplica por vía intramuscular. Suele dar reacciones alérgicas serias, caída tensio-nal y aumento de la urea en los renales, circunstancias éstas que limitan notablemente su uso.^{4,16,35,80,81}

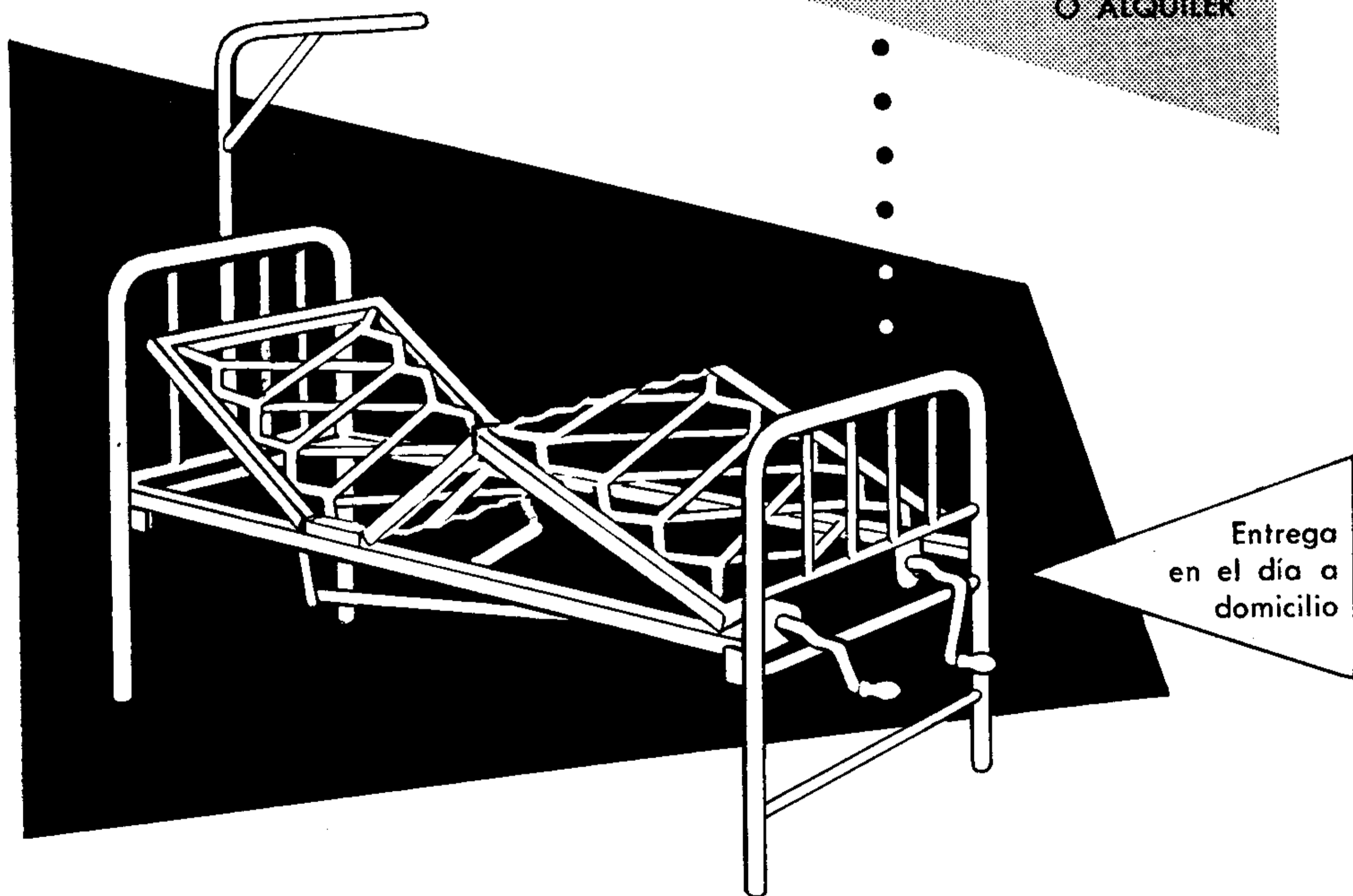
El treburon es otro heparinoide sintético (derivado del ácido polihexurónico), tiene una acción anticoagulante menor que la heparina, por lo que debe administrarse a dosis superiores a ésta. Puede aplicarse por vía intramuscular prolongándose el tiempo de coagulación entre la 3ª y 5ª hora de administrada, manteniéndose la alteración de la coagulación por períodos prolongados pero variables en cada caso. Altera también el tiempo de protrombina lo que significa que actúa a nivel de la célula hepática. Suele dar intolerancia como alopecia, reacciones alérgicas cutáneas, diarreas, shock, etcétera.⁸¹

c) *Dicumarol*. — 3-3'-metileno-bis-(4-hidroxycumarina). Identificada por Link en el año 1939, ya en 1941 aparecieron las primeras publicaciones con respecto a su acción anticoagulante en el organismo hu-

**PARA UNA
MAS CONFORTABLE
RECUPERACION
DEL ENFERMO**

CAMA ORTOPEDICA

**EN VENTA
O ALQUILER**



**Entrega
en el día a
domicilio**



INDUSTRIAS ORTOPEDICAS ARGENTINAS

AV. CORDOBA 1315 - BUENOS AIRES - T. E. 41-4999
LA PLATA: calle 6 N° 662 - MAR DEL PLATA: San Martin 3092 - SANTA FE: San Martin 2113

TRINITRON

*efecto inmediato
por vía sublingual*

VASODILATADOR CORONARIO
ANGINA DE PECHO

AHORA
Y SIEMPRE
SEGURO

Sol. NITROGLICERINA
† MATEINA (Cafeína)

DOSIS: 1 a 2 comprimidos. Masticar y
dejar disolver en región sublingual. Acción
intensa e inmediata. Absorción rápida.

Con Acción Retrasada: TRINITRON **H**
con hexanitrate

Con Protector Capilar: TRINITRON **R**
con rutina

Con Antiespasmódico: TRINITRON **P**
con papaverina

Lab. **Dr. QUESADA**

SAAVEDRA 377

658 - 0871

RAMOS MEJIA

mano. Su acción se pone de manifiesto a las 24 a 36 horas de su administración, aunque el máximo de acción anticoagulante se presenta entre las 48 y 72 horas, manteniéndose su actividad antiprotrombínica entre los 2 y 7 días de suspendida la droga. La dosis de ataque es de 200 a 300 miligramos de dicumarol en una sola toma, continuando con dosis variables que oscilan entre 50 a 100 miligramos al día.^{4, 6, 35, 36, 47, 81}. Esta droga es bastante usada en algunos centros estadounidenses siendo nuestra experiencia escasa.

d) *Tromexan* (éster etílico del ácido bis-3-,3' (4-oxicumarinil) acético. — Es un derivado del dicumarol, descubierto por Rosisky en el año 1948. Tiene la ventaja sobre la droga de la cual deriva que su acción anticoagulante se manifiesta ya a las 16 horas de su administración alcanzándose el máximo de efecto anticoagulante a las 24 horas. Igual período de tiempo se necesita para que se recupere la protrombina, es decir para que desaparezca el efecto anticoagulante. Tiene la ventaja sobre el dicumarol que lesiona menos la célula hepática actuando en la casi totalidad de los casos por inhibición funcional de la misma, siendo mínima la acción agresiva sobre los capilares. Estos dos hechos marcan la diferencia fundamental entre el dicumarol y el tromexan. Por otra parte es de más fácil manejo en casos de accidentes hemorrágicos o cuando el paciente debe ser sometido a una intervención quirúrgica de urgencia.^{4, 5, 35, 36, 55, 57, 58, 78, 81, 82}

Nuestra experiencia con este anticoagulante es amplia y nos ha dado resultados bastantes satisfactorios. Las dosis son: 1200 miligramos (4 comprimidos) en una sola toma el primer día, continuando con 150 a 450 miligramos 1/2 a 1 1/2 comprimido) en dos tomas los días subsiguientes. En la gran mayoría de

los casos las dosis se ajustarán según la reacción del enfermo, pues mientras hay un pequeño grupo que requieren dosis mayores, en otros se obtiene la misma reacción con 1/4 de comprimido cada 3 ó 4 días.¹¹¹

e) *Marcumar*. — 3-(1'-fenil-propil)-4-hidroxicumarina, descubierto comercialmente en el año 1953. Pertenecce al grupo de los llamados superdicumarólicos y actúa con un tiempo de latencia mayor que los anteriores, pues su permanencia en la sangre es mayor.

La acción antiprotrombínica se pone de manifiesto a las 24 horas, pero la disminución útil de la actividad protrombínica se presenta al tercer día de su administración. Su acción persiste entre 7 y 14 días después de administrada la última dosis. La dosis inicial es de 21 miligramos (7 comprimidos) el primer día, 9 a 12 miligramos (3 a 4 comprimidos) el segundo día, continuando con dosis que oscilan entre 1 1/2 a 4 1/2 miligramos (1/2 a 1 1/2 comprimidos) al día, en una sola toma, dosis que se ajustarán según los resultados obtenidos y el efecto deseado. Tendría la ventaja para los tratamientos a largo plazo de su uniformidad de acción. Nosotros lo hemos usado en un número limitado de casos, pues hemos tenido algunos accidentes.^{87, 88, 90}

f) *Warfarin*. —)-(alfa-fenil-beta-acetil-etil)-4-hidroxicumarina. Es un anticoagulante muy activo, bien tolerado y que causa pocos accidentes. Se ha aconsejado administrarlo cada tres o cuatro días, pero como a veces se presentan irregularidades marcadas en la curva de actividad protrombínica es preferible usarlo a la dosis de 75 miligramos el primer día y de 12,5 miligramos día por medio, cantidad suficiente para mantener un buen estado coagulatorio. Ha sido administrado también

por vía endovenosa, la que no ofrece ventaja sobre la oral.^{83, 84, 85, 86}

g) *Sintrón*. — 3-(alfa(4'-nitrofenil)-beta-acetil-etil)-4-hidroxicumarina. Derivado dicumarólico cuyo tiempo de latencia no es tan breve como el tromexan ni tan prolongado como el de los superdicumarólicos,

por lo que resulta muy útil en los tratamientos a largo plazo. Lo administramos a la dosis de 24 miligramos (6 comprimidos) el primer día, continuando con dosis diarias de sostenimiento de 4 a 8 miligramos (1 a 2 comprimidos) en una sola toma. Su efecto se pone de manifiesto

C U A D R O 1

<i>Drogas</i>	<i>Acción sobre</i>	<i>Dosis</i>	<i>Tpo. latencia</i>	<i>Vía administración</i>	<i>Duración efecto</i>
Heparina	Tpo. de coag. " "	50 a 100 mg 100 a 125 mg	15 a 20' 3 a 4 hs.	Endovenos. Subcutánea	3 a 4 hs. 10 a 12 hs.
Trombocid . . .	Tpo. de coag.	Ataque: 1200 mg Sostén: 600 mg	20 a 30'	Endovenos.	5 a 8 hs.
Paritol	Tpo. de coag.	125 miligramos	30 a 40'	Endovenos.	8 a 12 hs.
Treburon	Tpo. de coag. y tpo. protrom.	Ataque: 200/300 mg Sostén: 50 a 100 miligramos	3 a 5 hs.	Intra- muscular	variable
Dicumarol . . .	Tpo. protrom.	Ataque: 200/300 mg Sostén: 150 a 450 miligramos	48 a 72 hs.	Oral	2 a 7 días
Tromexan . . .	Tpo. protrom.	Ataque: 1200 mg Sostén: 150 a 450 mg	16 a 20 hs.	Oral	24 horas
Marcumar . . .	Tpo. protrom.	Ataque: 21 mg 1er. d., 9 mg. 2º día Sostén: 1 ½ a 4 ½ miligramos	72 horas	Oral	7 a 14 días
Warfarin	Tpo. protrom.	Ataque: 75 mg Sostén: 12 ½ mg c/tercer día		Oral y en- dovenosa	6 días
Sintron	Tpo. protrom. y factor 7º	Ataque: 24 mg Sostén: 4/8 mg	24 hs.	Oral	3 a 6 días
Hedulin	Tpo. protrom. y factor 7º	Ataque: 200 a 300 mg. Sostén: 50 a 100 mil.	18 a 24 hs.	Oral	24 a 30 hs.
Dipaxin	Tpo. protrom.	Ataque: 20 a 30 mg Sostén: 10 a 15 mg 2º día: 5 a 15 mg los demás días	48 a 72 hs.	Oral	15 a 20 días
Anisindione . .	Tpo. protrom.	Ataque: 500 mg Sostén: 250 mg cada tercer día	6 a 72 hs.	Oral	30 hs. con vit. K ₁

a las 24 horas de administrada la primera dosis, pero el máximo de acción anticoagulante se presenta entre las 48 a 72 horas, normalizándose el tiempo de protrombina entre el 3º y 6º día de administrada la última dosis. No hemos observado con este anticoagulante agresión hepática o capilar, siendo su curva de protrombina bastante estable y similar a la del tromexan, aunque hemos observado más frecuentemente que con éste, hipercoagulabilidad reaccional al suspender la droga.^{89,92} al ¹⁰⁹

h) *Fenil-Indanedione*. — Actúa a la manera de una antiprotrombina, es decir como los dicumarólicos, aunque es un derivado de la indanedione. Es de acción rápida y se obtiene una franca disminución de la concentración protrombínica entre las 18 y 24 horas de administrada la primera dosis, no solamente sobre la formación de normalizándose la actividad protrombínica entre las 24 y 30 horas de suspendida la medicación. Actúa no solamente sobre la formación de la protrombina, sino sobre otros elementos del complejo protrombínico. Las dosis aconsejadas y usadas por nosotros son: 200 a 300 miligramos el primer día (4 a 6 comprimidos de Hedulin), continuando con dosis diarias de 50 a 100 miligramos 1 a 2 comprimidos), administradas de una sola vez.^{5, 35, 112 a 115, 118, 119} Las curvas fueron bastantes parejas, no habiendo tenido más accidentes hemorrágicos que con los derivados dicumarólicos habitualmente usados por nosotros, pero como se han descrito varios casos de lesión medular con agranulocitosis, hemos suspendido su uso.^{116, 117}

i) *Dipaxin*. — (difetil-acetil-1,3-indanedione). Igual que el anterior es un derivado de la indanedione, y tiene una acción antiprotrombínica,

manifestándose su acción anticoagulante entre las 48 y 72 horas de su administración. La dosis inicial es de 20 a 30 miligramos el primer día, de 10 a 15 miligramos el segundo día, continuando los días subsiguientes con dosis que oscilan entre 5 y 15 miligramos.¹¹⁸

j) *Anisindione*, nuevo derivado indanediónico y que tendría mayor tolerancia que los dos anteriores, de acción más uniforme y con un poder de autorregulación de su acción antiprotrombínica que haría imposible las bajas peligrosas de la misma. Se administra en una sola dosis de 500 miligramos de una sola vez el primer día, continuando con dosis de 250 miligramos cada tercer día.¹¹⁹

III. ELECCIÓN DEL ANTICOAGULANTE Y CONDUCCIÓN DEL TRATAMIENTO

Si existiera urgencia en la institución de la medicación anticoagulante, como sucede en los tratamientos agudos, debe iniciarse el mismo con heparina (nosotros usamos la Liquemine) a la dosis de 2 cm³ por vía endovenosa (liquemina Roche, 77 miligramos de heparina standard = 100 miligramos de heparina pura = 10.000 U.I.) y 2 1/2 cm³ por vía subcutánea preferentemente en el dorso. A las 4 horas repetimos la vía y la dosis endovenosa. Las inyecciones siguientes se aplicarán por vía subcutánea cada 10 ó 12 horas, tomando como punto de partida la primera aplicación efectuada. El estado coagulatorio se determinará por el tiempo de coagulación según el método de Lee-White modificado por Wright,^{4, 5, 35, 47, 55} entre la 6ª y 8ª hora de la inyección subcutánea, teniendo en cuenta que el tiempo debe prolongarse al doble o al triple del inicial.^{4, 5, 35, 36, 47, 55}

Si se prefiriera hacer el tratamiento anticoagulante de urgencia con un derivado dicumarólico, para

nuestro ambiente el Tromexán o Sintron, se administrará la dosis de ataque de 1200 miligramos (4 comprimidos para el primero, o de 28 miligramos (7 comprimidos) para el segundo, conjuntamente con la primera dosis de liquemine endovenosa, continuándose con la heparina hasta la segunda inyección subcutánea inclusive, según el esquema ya indicado. Las dosis de sostenimiento serán de 300 a 450 miligramos para el Tromexán en dos tomas diarias, y de 8 a 12 miligramos para el sintron en una sola dosis, tratando de mantener la concentración de protrombina entre el 10 y el 25 por ciento.

El tratamiento anticoagulante se prolongará hasta conseguir la remisión de los síntomas locales y generales, la normalización de la eritrosedimentación y de la leucocitosis, todo lo cual indicará que se ha controlado el proceso tromboembólico. La suspensión de la medicación se hará en forma progresiva y no bruscamente, para evitar la hipercoagulabilidad reaccional que se suele presentar en algunos casos.^{3, 4, 5, 35, 47, 55, 57}

Si el tratamiento anticoagulante no se inició con carácter de urgencia, lo que sucede generalmente cuando el mismo se planea hacerlo en forma crónica, convendrá prescindir en los primeros momentos de la heparina e iniciarlo directamente con los derivados dicumarólicos. A nuestro juicio son siempre preferibles aquellos derivados que no son acumulables en el organismo, cuya acción desaparece en breve plazo una vez suspendida su administración, y que no son agresivos para la célula hepática o el endotelio capilar, condiciones que reúnen el Tromexán y el Sintron. El Anisindione, derivado de la fenil-indanedione, sería el anticoagulante más interesante y sobre el cual no tenemos experiencia dado que es de reciente aparición.

Las dosis de ataque del Tromexán y del Sintron son las mismas que las indicadas para el tratamiento agudo, y las de sostenimiento se encuentran entre los límites ya mencionados en el mismo, aunque como es lógico más próximo al límite mínimo ya que es necesario mantener la concentración protrombínica entre un 30 y un 50 por ciento del normal. En caso que durante el tratamiento se presentara un fenómeno tromboembólico o se temiera la instalación del mismo cuando la afección es muy embolígena, convendrá bajar el tiempo de protrombina a los mismos niveles que en el tratamiento agudo.

Tanto en el tratamiento anticoagulante agudo como en el crónico debe controlarse el efecto de la medicación anticoagulante por dicumarólicos o los compuestos indanediónicos, con las determinaciones periódicas de la actividad protrombínica según el método de Quick en una sola etapa, el que nos da los resultados en segundos que deberán ser referidos a actividad protrombínica por ciento del normal, no según una simple operación aritmética, sino de acuerdo a tablas especiales confeccionadas con tal fin.

Es necesario tener en cuenta que durante el tratamiento anticoagulante hay circunstancias y medicamentos que pueden influir sobre el estado coagulatorio, disminuyendo o potenciando la acción del anticoagulante usado. Así un enfermo que se encuentre deshidratado o esté en oliguria por cualquier otra causa, eliminará muy lentamente la heparina,^{4, 5, 35, 47, 55} por lo que las dosis deberán ser menores, ya que la permanencia de la medicación en la sangre será mayor. En cambio si un paciente tiene una insuficiencia hepática discreta o subclínica, puede reaccionar a la administración de los dicumarólicos o las fenil-indanedione como un hiperreactor. Por

otra parte hay drogas, como los barbitúricos, que bloquean la acción anticoagulante,¹²⁰ mientras que otros como los derivados del ácido acetil-salicílico y la butazolidina potencian su acción,^{5, 55, 121} hecho que debe ser tenido en cuenta por las bajas peligrosas de la actividad protrombínica a que puede dar lugar.

IV. CONTRAINDICACIONES, INCIDENTES Y ACCIDENTES DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

Las contraindicaciones absolutas de la medicación anticoagulante son: imposibilidad de contar con un buen control de laboratorio, insuficiencia renal con retención de metabolitos, insuficiencia hepática acentuada, discrasias sanguíneas con tendencia hemorragípara, avitaminosis C hasta que sea corregida, deficiente formación de vitamina K, sea por mala nutrición, dieta con insuficiencia de grasas o mala absorción de las mismas por falta de sales biliares, esteatorrea, diarrea crónica o alteración de la flora intestinal; hipotrombinemia congénita ya que la adquirida está en relación con las situaciones ya descritas, en las úlceras gastroduodenales en actividad o en la colitis ulcerosa del intestino; en el posoperatorio de las intervenciones sobre el sistema nervioso; en las intervenciones en las cuales haya que dejar drenajes; y en las que se han extraído colgajos de piel con el fin de hacer injertos.

En cambio hay contraindicaciones relativas, diríamos de grupo, que están en relación con la vía de eliminación del anticoagulante empleado. Así en las discretas insuficiencias renales será preferible usar los derivados dicumarólicos, en cambio en las hepáticas de grado moderado será aconsejable emplear los heparínicos.

En el curso del tratamiento an-

ticoagulante suelen presentarse algunos incidentes: pequeñas gíngivorragias favorecidas por el traumatismo diario que significa el cepillado dentario. Si estas son leves y no están en relación con una baja acentuada de protrombina no requieren medicación alguna. En cambio si la gíngivorragia es de mayor significación lo mismo que si se presenta epistaxis, lo que suele suceder habitualmente cuando hay una baja peligrosamente acentuada de la concentración protrombínica o una alteración de la fragilidad capilar, o ambas situaciones conjuntamente, debe suspenderse inmediatamente el anticoagulante, reiniciándola a las 24 ó 48 horas, asociándola a la vitamina C, rutina o adrenocromo.^{5, 47, 55, 58, 110.}

Cuando se presenta lumbalgia, que en un porcentaje grande de casos es premonitora de hematuria,^{5, 55, 58} suspendemos momentáneamente la administración del anticoagulante y si la fragilidad capilar está alterada la tratamos con las medicaciones ya mencionadas a las dosis que se indicarán más adelante.

Como accidentes deben mencionarse las hemorragias de grado moderado o intenso, que nosotros afortunadamente hemos observado en pocos casos, y que se presentan bajo la forma de enterorragias, hematemesis, hematurias, hematomas extensos localizados generalmente en órganos internos y que pueden dar el cuadro de una hemorragia interna inexplicable, hemorragias cerebrales, etc. La conducta a seguir en estos casos es la supresión inmediata del anticoagulante, la administración de sustancias que contrarresten la acción del mismo, es decir, sulfato de protamina a igual dosis en miligramos que la cantidad de heparina usada en la última dosis; o de vitamina K sintética (Konakion), por vía oral a la dosis de 0,20 (1

ampolla) cada dos horas hasta normalizar el tiempo de protrombina y la ligadura arterial en caso necesario cuando la hemorragia se ha presentado en el posoperatorio.^{84, 88, 122} Si la fragilidad capilar es positiva o la hemorragia no se explica por una baja acentuada del estado coagulador, administrar vitamina C endovenosa a la dosis de 1000 miligramos, rutina 200 miligramos por vía oral que actualmente lo hemos reemplazado por la monosemicarbazona del adrenocromo a la dosis de 1 ampolla (Cromadren) por vía intramuscular en forma diaria.

Juntamente con esta medicación si la hemorragia no se puede controlar, lo que no nos ha sucedido en ningún caso, o como corrector de una anemia residual, se harán transfusiones sanguíneas que en el primer caso deberán ser de sangre fresca, no olvidando que una hipoglobulia acentuada juntamente con una deshidratación intensa y el reposo en cama a que está obligado el enfermo pueden llevarlo a una nueva trombosis. Es decir no permitir que el anticoagulante por vía indirecta y como paradoja pueda llevar a una situación que se quiso corregir o evitar, es decir a una trombosis, hecho que en un caso, uno de nosotros observó.

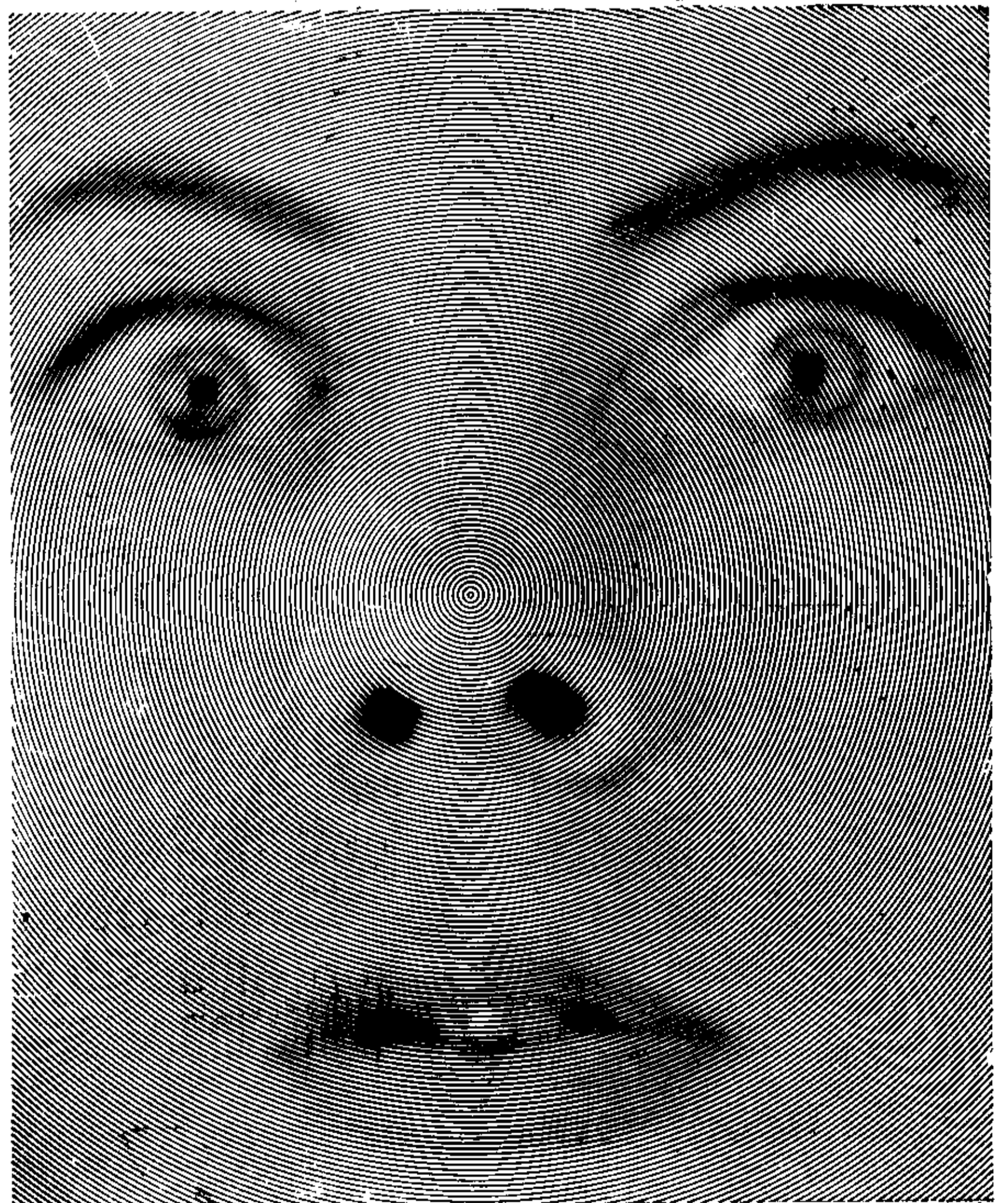
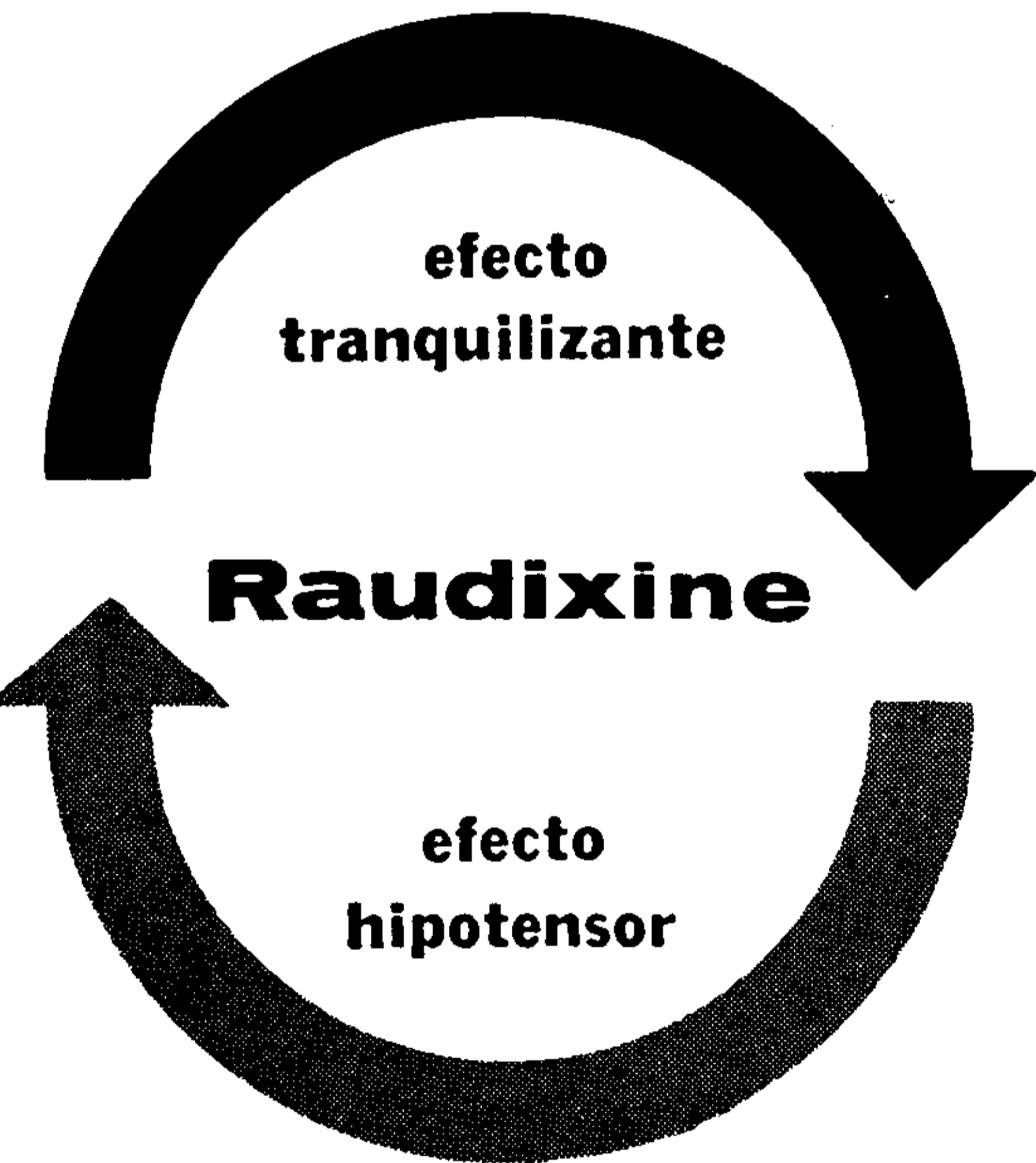
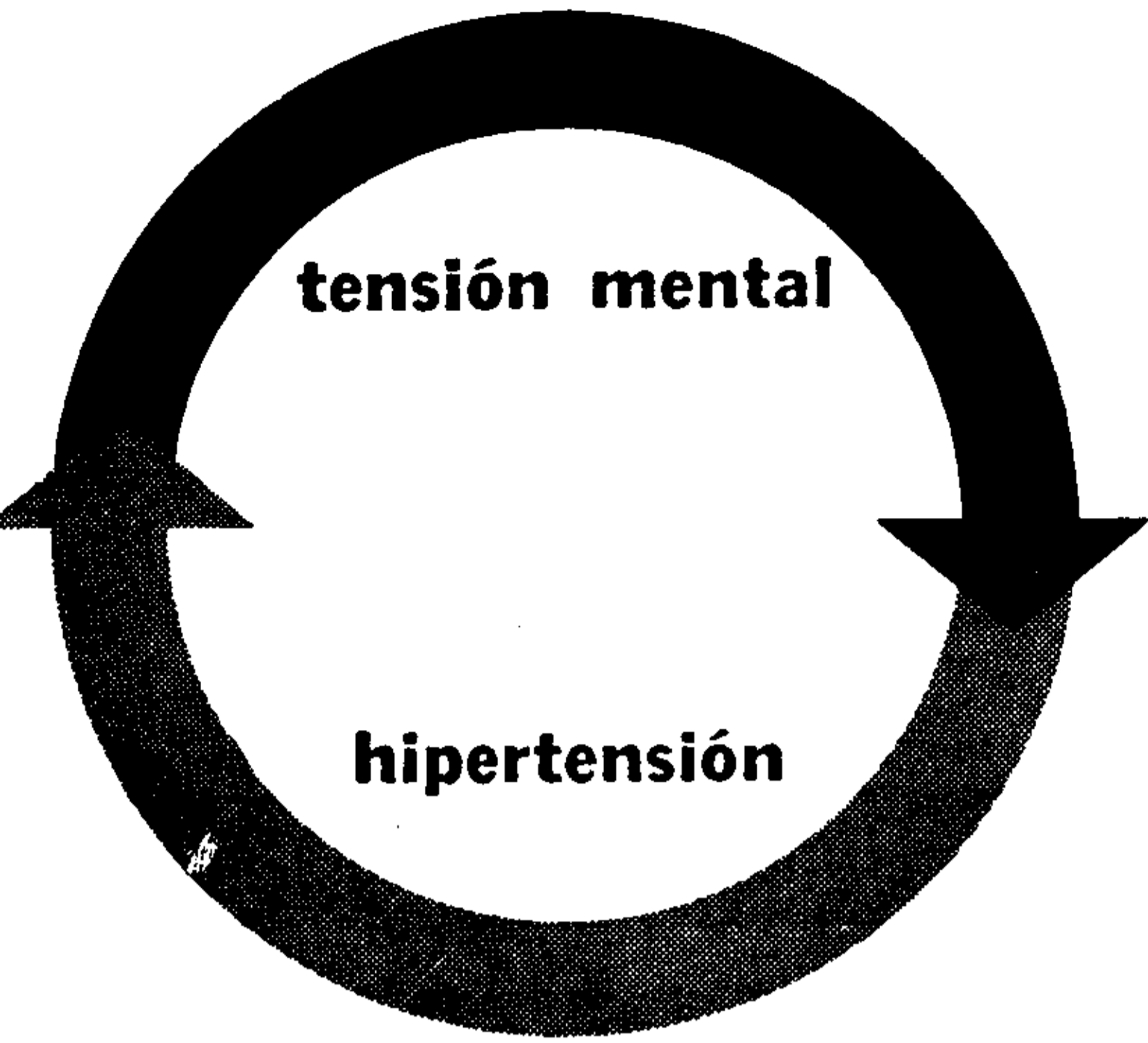
BIBLIOGRAFIA

1. BERNARD, H., TISSIER, M.: Action de la phenyl-acetyl-etyl-hydroxycoumarine sur la teneur en electrolytes des tissus chez Rattus decumanus. C. R. Soc. Biol. (París), 1956, 150, 855.
2. HOCKERTS, T. and MÜLKE, G.: Animal Experiments Concerning the Effects of the Anticoagulants Tromexan on Coronary Circulation and O₂ Consumption of the Heart. *Cardiología*, 1955, 26, 34.
3. QUICK, A. J.: Fisiología y Patología de la Hemostasis. Bs. As., 1952, p. 78.
4. MARPLE and WRIGHT: Thromboembolic Conditions and their Treatment With Anticoagulants. U.S.A. 1950, pág. 9.
5. LEÓN DE SOLDATI y CARLOS M. CASTRO: Tratamiento anticoagulante agudo y crónico. Indicaciones y contraindicaciones. Nuestra experiencia a través de 428 casos. *La Prensa Médica Argentina*. 1957, 44, 3480.
6. WRIGHT, I. S., BOURGAIN, R., FOLEY, W. T., Mc. DEVITT, E., CROSS, CL., BURKE, G., SIMON, E., LIEBERMAN, J., SYMONS, C. and HUEBNER, R.: Long Term Anticoagulant Therapy. *Circulation*, 1954, 9, 748.
7. NICHOL, S. E., KEYES, J. N., BORG, J., COOGAN, J. T., BOEHRER, J. J., MULLINS, W. L., SCOTT, TH., PAGE, R., GRIFFITH, G., MASSIE, E.: Long Term Anticoagulant Therapy in Coronary Atherosclerosis, 1956. A cooperative Clinical exhibit under the auspices of the Miami Heart Institute, Miami Beach, Florida.
8. DEDICHEN, J.: Long-Term Anticoagulant Treatment of Cardiovascular Disorders with Phenylindanedione (Pid-Trombantin). *Scandinavian J. Clin. and Lab. Invest.*, 1953, 5, 324.
9. MORROW, E., PAINTER, J. T. and LEDBETTER, P. V.: Prolonged Anticoagulant Therapy in the Management of Coronary Antery Disease. 28 th. Scientific Sessions of the American Heart Association, 1955.
10. NICHOL STERLING, E., PHILLIPS, W. C., CASTEN, G.: Prompt Use of Anticoagulants in Impeding Myocardial Infarction. 30th. Scientific Sessions of the American Heart. Association, 1957.
11. ENGELER, H., KUHN, R., STEINMAN, M.: A Controlled Study of the Effect of Intermittent Heparin Therapy on the Course of Human Coronary Atherosclerosis. 1956, 13, 489.
12. CLEEMPOEL, H. and ENDERLE, J.: Prognostic Factors in Recent Myocardial Infarction. *Acta Cardiologica*, 1956, 9, 260.
13. FELDMAN, L., SCHAEFER, G. L., GOLDSTEIN, S. L. and FORMAN, I. M.: Therapy in Miocardial Infarction. *Arch. of Infarction. Arch. of Int. Med.* 1954, 94, 433.
14. SCHNUR, S.: The Current Dispute Concerning Anticoagulants in Acute Myocardial Infarction. *J. A. M. A.* 1954, 156, 1127.
15. FRANCIS DE, A., WRIGHT, I. S.: Thromboembolic Complications Following So-Called "Good Risk" Cases of Myocardial Infarction. *Circulation*, 1956, 13, 692.
16. WRIGHT, I. S., BECK, D. F., MARPLE, CH. D.: Miocardial Infarction and



- its Treatment with Anticoagulants. *The Lancet*, 1954, pág. 92.
17. FOLEY, W. T.: Present Status of Anticoagulants. *J. Chron. Diseases*. 1956, 3, 448.
 18. SCHOEN, R.: Klinik und Therapie der Coronarthrombose. Conferencia a la XXII Asamblea de la Sociedad Alemana para el Estudio de la Circulación. 1955.
 19. RUSSEK, H. I. and ZOHMAN, B. L.: Patients for Anticoagulants Therapy in Acute Myocardial Infarction. *Am. J. M. Sc.*, 1954, 228, 113.
 20. PEEL, A. F.: Selection for Anticoagulant Therapy in Cardiac Infarction using the Heparin Retarded Coagulation. *British Heart J.*, 1956, 18, 378.
 21. KEYES, J. W., DRAKE, E. H. and SMITH, J.: Survival Rates After Acute Myocardial Infarction with Long Term Anticoagulant Therapy. *Circulation*, 1956, 14, 254.
 22. GLUECK, H., RYDER, H., WASSERMAN, PH.: The Prevention of Thromboembolic Complications in Myocardial Infarction by Anticoagulant Therapy. *Circulation*, 1956, 13, 884.
 23. FOLEY, W., MCDEVITT, E., SYMONS, C. and WRIGHT, I. S.: Further Experience with Long-Term Anticoagulant Therapy. *Arch. of Int. Medic.*, 1955, 95, 497.
 24. FITZGERALD, A. A., PEEL, A.: Selection for Anticoagulant Therapy in Cardiac Infarction using the Heparin Retarded Coagulation Time. *Brit. Heart J.* 1956, 18, 378.
 25. LEE, K. T., O'NEAL, R.: Anticoagulant Therapy of Acute Myocardial Infarction. *Am. J. Med.*, 1956, 21, 555.
 26. TULLOCH, J. and WRIGHT, S.: Long Term Anticoagulant Therapy. Further Experiences. *Circulation*, 1954, 9, 823.
 27. ENSELBERG, H.: Simplified Heparin Therapy of Impeding an Acute Myocardial Infarction. *Ann. Int. Med.* 1956, 44, 466.
 28. HERMAN, H., HELLERSTEIN, VAYDA, E., NEWBERRY, W. B. and FEIL, H.: Massive Intermittent Dose Method of Dicumarol Therapy in Miocardial Infarction. 28th. Scientific Sessions of the American Heart Association, 1955.
 29. HOWEL, D. and KYSER, F. A.: The Effects of Anticoagulant Therapy Upon the Development of Mural Thrombosis Following Myocardial Infarction. *Ann. Int. Med.* 1954, 40, 698.
 30. HOLTON, C.: Anticoagulant Treatment in Acute Coronary Occlusion with Special Reference to Indications. *Acta Med. Scandinav.* 1956, 155, 30.
 31. WALDROM, B. R., FENNEL, R. H., CASTLEMAN, B. and BLAND, E. F.: Myocardial Rupture and Hemopericardium Associated With Anticoagulants Therapy. *New England Journal of Medicine*. 1954, 251, 892.
 32. HENSTELL, H. H., KLIGERMAN, M. F., SCHOLZ, I.: Influence of abnormal plasma Proteins on the Clotting Mechanism. 30 th. Scientific Sessions of American Heart Association. 1957.
 33. MAYER, G. A. and CONNELL, W. F.: The Anticoagulant Effect of a New Coumarin Derivative. Sintron (Geigy) ant its Control by Standardized Clotting Time. *Canada, M.A.J.*, 1957, 76, 272.
 34. MARTORELL, F.: Accidentes Vasculares de los Miembros. *Salvat Ed. España*, 1953, pág. 68.
 35. NAEGELI, TH., MATIS, P.: Embolia y Trombosis. *Barcelona*, 1954, págs. 69 y 71.
 36. ALLEN, BARKER, HINES: *Peripheral Vascular Diseases*. Philadelphia, 1949, pág. 646.
 37. SARTORI, C.: Zur Frage der Wirtschaftlichkeit del modern Antikoagulantientherapie I und II. *Münch. Med. Wschr.* 1956, 98, 921.
 38. KISTNER, R. W. and SMITH, G. V.: Ten year analysis of Thromboembolism and Dicumarol Prophylaxis Surgery *Gynec. and Obst.*, 1954, 98, 437.
 39. RING, A. and BAKKE, J. R.: Chronic Massive Pulmonary Artery Thrombosis. *Ann. Int. Med.* 1955, 43, 781.
 40. WRIGHT, I. S.: *Las Enfermedades Vasculares en la Práctica Clínica*. Bs. As., 1953, pág. 438.
 41. HORN, Z., LAZARITS, E.: Ueber einige praktische Fragen Venenthrombose. *Wien. Med. Wschr.* 1956, 106, 872.
 42. WINZELER, H.: Experiences avec l'Irgapyrine-Butazolidine dans le traitement de la maladie post-opératoire et post-partum. *Méd. et Hyg.* 1956, 44, 344.
 43. PRATT, G. H.: Complications of Phenylbutazone in Treatment of Thrombophlebitis. *Geriatrics*, 1956, 11, 36.
 44. PRATT, G. H.: Complications of Phenylbutazone in Thrombophlebitis. *Geriatrics*, 1956, 11, 36.
 45. SIGG, K.: Zur Behandlung der Ve-

- nenthrombose mit Butazolidin. Schweiz. Med. Wschr. 1955, 85, 261.
46. STEIN, I. D.: Further observations on the treatment of superficial thrombophlebitis with phenylbutazone (Butazolidin). *Circulation*, 1955, 12, 833.
 47. VON KAULLA, K. N.: Coagulación sanguínea. Madrid, 1952, pág. 61.
 48. MERZ, W. R., BREITNER, J.: Action des dicoumarines sur le fœtus et le nouveau-né. *Geburts u. Frauenheilk.*, 1956, 16, 426.
 49. LEWIS, R. B. and MOEN, P. W.: Further Investigations on the Use of Heparin in the Treatment of Experimental Frostbite. *Surg. Gynec. & Obst.* 1953, 97, 59.
 50. JEWEL, W., PILKINTON, T. and ROBINSON, B.: Heparin and Ethyl Biscoumacetate in Prevention of Experimental Venous Thrombosis. *Brit. Med. J.* 1954, 1, 1013.
 51. MULLER, W., LIWLE, H., MEADHEP-BORN, T.: Tratamiento quirúrgico de la arteriosclerosis obliterante con especial referencia a la endarterectomía. *Anales de Cirugía*, 1958, 3, 849.
 52. SPEETEL, S.: Mayo Clinic. Comunicación personal, 1956.
 53. KEYES, J., DRAKE, E., SMITH, J.: Survival Rates after Acute Myocardial Infarction with Long-Term Anticoagulant Therapy. *Circulation*, 1956, 14, 254).
 54. STORM, O., TYBJERG, A. HANSEN: Mitral Commissurotomy Performed During Anticoagulant Therapy with Dicumarol. *Circulation*, 1955, 12, 981.
 55. CASTRO, C. M.: Mesa redonda sobre Trombosis Venosa, XXVI Congreso Argentino de Cirugía, 1955, pág. 314.
 56. MEADOWS: Idiopathic Myocardial Failure in the Last Trimester of the Pregnancy and the Puerperium. *Circulation*, 1957, 15, 903.
 57. CASTRO, C. M., STRITZLER, G.: Tratamiento prolongado con Tromexan en la Arteriosclerosis obliterante y en las Obstrucciones aortoiliacas no agudas. *La Prensa Méd. Arg.*, 1955, 24, 902.
 58. CASTRO, C. M., STRITZLER, G.: Long-Term Treatment of Some Arterio-pathies with Tromexan. *Angiology*, 1955, 6, 442.
 59. EJRUP, B.: Zur Longtime-Behandlung von peripheren Durchblutungsstörungen mit Sintron. V Congreso Soc. Europea de Hematología, 1955, pág. 458.
 60. WITTE, S.: Die Potentielle fibrinolytische Aktivität bei Thromboembolischen Erkrankungen. *Klin. Wschr.* 1956, 34, 910.
 61. KALMANSON, R. B. and KALMANSON, R. W.: Thrombotic Obliteration of the Branches of the Aortic Arch. *Circulation*, 1957, 15, 237.
 62. SIECKERT, R. and MILLIKAN, C.: Current Indications for the Use of Anticoagulants Drugs in Cerebrovascular Diseases. 28th. Scientific Sessions of the American Heart Association, 1955.
 63. WRIGHT, I. R., McDEVITT, D. and FOLEY, W. T.: Diagnosis and Modern Treatment of Cerebral Vascular Disease. *Arch. of Intern. Med.*, 1955, 96, 552.
 64. SIECKERT, R. G., MILLIKAN, C. H., SHICK, R.: Current Indications for the Use of Anticoagulant Drugs in Cerebrovascular Disease. *Circulation*, 1956, 13, 725.
 65. WRIGHT, I. S., McDEVITT, E.: Thrombosis Vascular Diseases. Their Significance, Diagnosis and Prognosis and Present Treatment including the Selective Use of Anticoagulant Substances. *Ann. Int. Med.*, 1954, 41, 682.
 66. OCHS, L., SENSENBACH, W. and MASON, I.: Thrombosis of Internal Carotid Artery. *Ann. J. Med.*, 1954, 17, 374.
 67. BRUETSCH, W.: Arteriosclerotic Occlusion of the Cerebral Arteries: Mechanism and Therapeutic Considerations. *Circulation*, 1955, 11, 909.
 68. GONZÁLEZ SANTOS, R., CASTRO, C. M. y STRITZLER, G.: Tratamiento con Tromexan de los accidentes Trombóticos Retinianos. *Archivos de Oftalmología de Bs. As.*, 1955, 30.
 69. GASPARRI, F.: Terapia con Tromexan delle Trombosi venose della retina. *Giornale Italiano di Oftalmologia*, 1952, 5, 395.
 70. LEO, L. S. and LIDMAN, B.: The Dicumarol in the pigmentary Retinitis. *American Journal of Ophthalmology*, 1955, 39, 46.
 71. FRANK, W. L.: The Macular Retinopathies. *The Practitioner*, 1957, 178, 534.
 72. ROME, S.: The Heparin in senile Macular Degeneration. *Arch. Ophthalmology*, 1957, 57, 190.
 - 72 bis. DERECHIN: An Effect of Drugs derived from Hydroxycoumarine not depending on hypoprothrombinemic. *Arch. Inter. Farmacol.*, 1957, 111, 362.
 73. JÜRGENS: Antikoagulantientherapie



Con Raudixine Ud. puede quebrar en sus pacientes el ciclo hipertensión-tensión mental.

RAUDIXINE

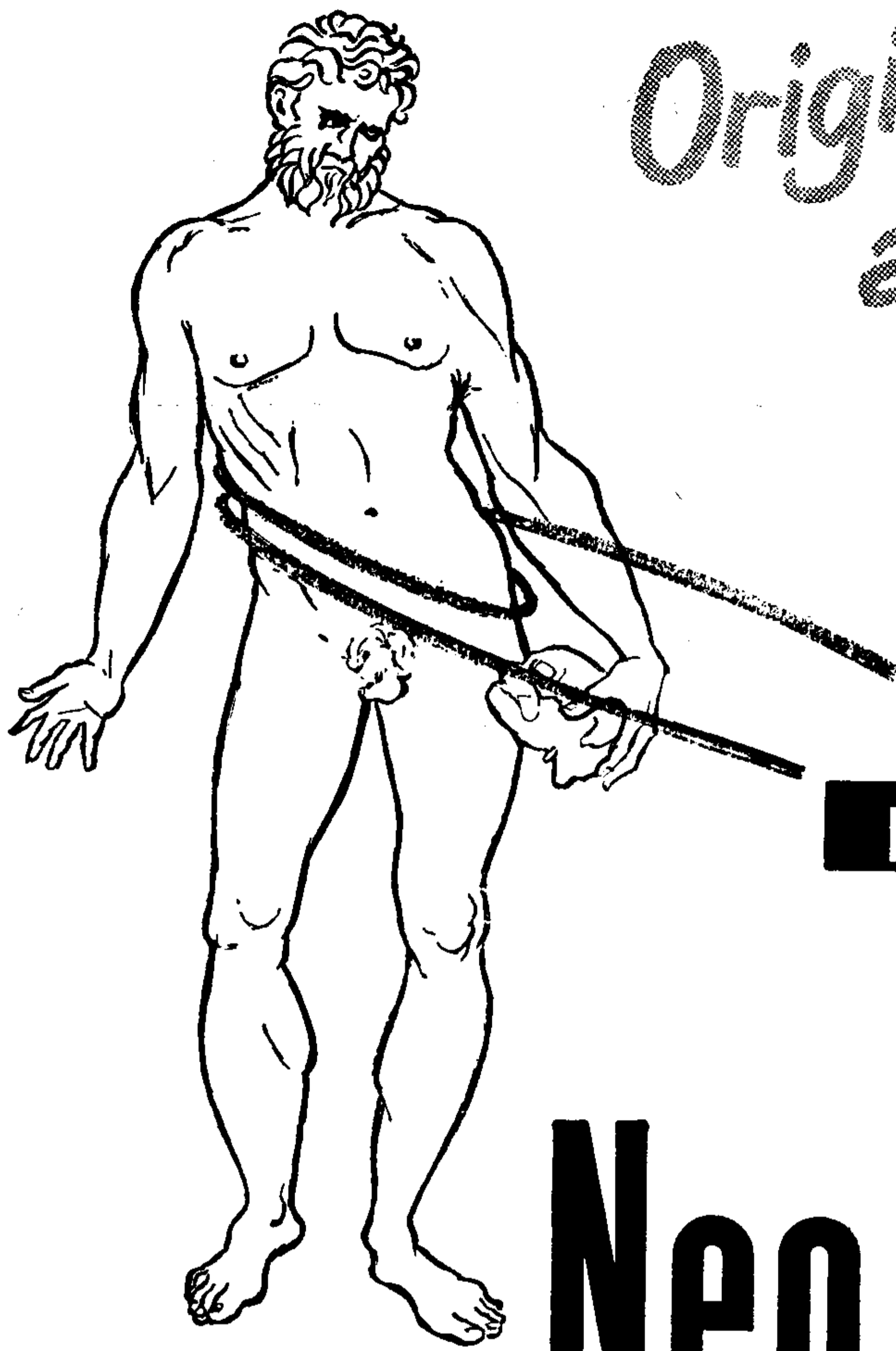
raíz íntegra de rauwolfia squibb

**Original
asociación**

**bactericida - fungostática
intestinal**

terapéutica antimicrobiana

profilaxis antifúngica



Neo-Enteral

**comprimidos
suspensión**

**NEOMICINA
EFTALISULFATIAZOL
p-HIDROXIBENZOATO DE METILO
p-HIDROXIBENZOATO DE PROPILO**

comprimidos

con el agregado de metilbromuro de homatropina, COMPLEJO B y VITAMINA K, que ayudan a superar el stress.

Tubos de 12 y 20 comprimidos.

suspensión

especialmente destinada a lactantes y niños e integrada, con CAOLIN y PECTINA, de acción protectora y reparadora de la mucosa intestinal.

Frasco de 100 cc.

LABORATORIOS

R.A. LOSTALO S.R.L.

- in der inneren Medizin. Dtsch. Gesd. Wes, 1956, 11, 1333.
74. FOLEY, W. T.: The Hospital Organization Phase. Academy of Medicine of New Jersey, 1955, 1, 22.
 75. WESSLER, S., FISCHBEIN, J. W.: Improved Method for the Intravenous Administration of Heparin. New England Journal Med., 1954, 250, 860.
 76. SOLDATI, L. y CASTRO, C. M.: Heparina por vía subcutánea. La Prensa Médica Argentina, 1951, 51, 3675.
 77. ENSELBER, H.: Simplified Heparin Therapy of Impeding and Acute Myocardial Infarction. Ann. Int. Med., 1956, 44, 466.
 78. BROWN, K. W., MC MILLAN, R. L.: The Choice of an Anticoagulant. J. M. Sc. 1954, 227, 526.
 79. LORD, J. W.: Use of Heparin in Cardiovascular Surgery. Academy of Medicine of New Jersey, 1955, 1, 15.
 80. BEAZLEY, H. L., FOSTER, W. J. and CHAPMAN, D. W.: The Effect of intravenous and Intramuscular Paritol on the Clotting Time. Am. J. M. Sc. 1953, 226, 275.
 81. WRIGHT, I. S.: An Evaluation of Anticoagulant Therapy. Seminars of Blood Coagulation. Am. J. Med., 1953, 14, 720.
 82. CASTEX, M. R., PAVLOVSKY, A., CASTELLANOS, H., MITTELMAN, G.: Estudio Experimental con el éster etílico del ácido Bis 3-3 (4-oxidocumarinil)-acético como anticoagulante. La Prensa Médica, 1950, 37, 1695.
 83. NICHOLSON, J. H., LEAVITT, T. O.: Coumadin (Warfarin) sodium. A new Anticoagulant. New Engl. J. Med., 1956, 255, 491.
 84. MORAUX, J.: Antivitamines K et coagulation sanguine. Un nouvel anticoagulant de synthèse: l'alpha-naphthil-3-hydroxy-4-coumarine. Kongr. Zbl. Ges. Inn. Med., 1956, 171, 187.
 85. POLLOK, B. E.: Clinical Experience with Warfarin (Coumadin) sodium, a New Anticoagulant. J.A.M.A., 1955, 159, 1094.
 86. CLATANOFF, D. V., TRIGGS, P. O.: Clinical Experience with Coumarin Anticoagulants: Warfarin and Warfarin sodium. Arch. of Inter. Med., 1954, 94, 214.
 87. ALDEHOFF, P., WEIDENBACH, H.: Mitteilungen über die klinische Erprobung eines neuen Cumarinderivates (marcoumar). Münch. Med. Wschr. 1954, 96, 139.
 88. KAUTZSCH, E.: Zur Behandlung mit Cumarinpräparaten. Dtsch. Med. Wschr. 1954, 217, 21.
 89. PARANO, J. R., PERRETTA, A., GUIDO, J. G., SANSUTE, A. y VILLA, J.: El G.23350. Resultados Terapéuticos comparados con otros dicumarólicos. Boletín Soc. Argentina de Angiología, 1957, 1, 15.
 90. BOURGAIN, R., TODD, M., HERZING, L., WRIGHT, I. S.: Marcumar 3-(phenylpropyl)-4-hydroxycoumarin). A New Anticoagulant. Circulation, 1954, 10, 680.
 91. BARKER, J. M., GIFFORD, R. W. and MANN, F. D.: Experience with a New Intravenous Coumarin (Warfarin Sodium Derivate). Staff Meet. Mayo Clinic, 1953, 28, 489.
 92. CASTRO, C. M., GRILLI, H., SOLDATI, L.: Acción anticoagulante de un derivado dicumarólico: el Sintron. La Prensa Médica Argentina, 1957, 44, 2659.
 93. MONTIGEL, VON C. and PULVER, R.: Tierexperimentelle Untersuchungen über ein neues hochaktives 4-Oxycumarin-Derivat mit kurzer Wirkung: Sintron (G. 2335). Sch. Med. Wochenschrift. 1955, 85, 586.
 94. VON MOESCHLIN, S., und SCHORNO, H.: Klinische Erfahrungen mit einem neuen 4-Oxycumarin-Derivat: Sintron (Geigy 23350). Sch. Med. Wochenschrift., 1955, 85, 590.
 95. SCARDIGLI, G.: Ricerche clinico-sperimentali su di un nuovo anticoagulante di sintesi: il G. 23350. La Clínica Terapéutica, 1955, 8, 24.
 96. AEPLI, H., und RUBELI, P.: Klinische Versuche mit einem neuen 4-Oxycumarin-Derivat: Geigy 23350. Thrombose und Embolie, Internationale Tagung, Basel, 1954, 265. Basilea.
 97. SCARDIGLI, G. et GUIDI, G.: Expériences avec un nouvel anticoagulant. Thrombose et Embolies, I Conférence Internationale, Basilea, 1955, 262.
 98. PULVER, R., MONTIGEL, C., und EXER, B.: Über den Stoffwechsel von 4-Oxycumarin-Derivaten. Thrombose und Embolie. I Internationale Tagung, Basilea, 1955, 232.
 99. BEAUWONT, J. L. et TARRIT, A.: Mécanismes des accidents hémorragiques observés au cours de 1500 traitements anticoagulants. Thromboses et Embolies. I Conférence Internationale, Basilea, 1955, 836.
 100. BERTRAND, A., CHARTIER, Y.: Essai Clinique d'un nouvel anticoagulant de synthèse. Un. Méd. Canadá, 1956, 85, 875.
 101. LONG, L. A., COLFRONT, G. et al.: Un nouvel anticoagulant du type 4-oxy-

- coumarine, le G. 23350. Un. Méd. Canadá, 1956, 85, 909.
102. MONTIGEL C., PULVER R.: Ein neues Hochaktivites 4--Oxycoumarin-Derivat Sintron (G 2335 O.) 5^o Congrès de la Sté. Europ. d'Hématologie, 1955, 804.
 103. ROSE, M. I., FORSTER, F.: A clinical Trial of a new anticoagulant for oral use. Med. J. Australia, 1956, 2, 519.
 104. NANNINGA H. S.: Klinische ervaringen met het anticoagulans Sintron. Ned T. Geneesk, 1956, 100, 3343.
 105. JÜRGENS J.: Zur Frage der lang oder Flüchtling wirksamen Curarinderivate bei der Anticoagulantientherapie. 5e. Congrès de la Société européenne d'hématologie, 1955, 453.
 106. THOUVEREZ J. P., FAVRE-GILLY J. E.: L'action anticoagulante du G. 23350 (Sintron). 5e. Congrès de la Société européenne d'hématologie. 1955, 470.
 107. LEROUX M.: Essais biologiques et cliniques de la 3-a (4'-nitrophenyl)-B-acetyl-4-hydroxycoumarine (Coumarine G. 23350). 5e. Congrès de la Société européenne d'hématologie. 1955, 474.
 108. WEINER M., JIMINEZ M., KATZKA I.: An Evaluation of a New Anticoagulant Acenocoumarin (Sintron). Circulation, 1956, 13, 400.
 109. SCHILLING F., KRUESI O.: Clinical Evaluation of Sintron, a New 4-Hydroxycoumarine Anticoagulant, 28th Scientific Sessions of the Amer. Heart Assoc., 1955.
 110. SHAPIRO SCH. and PPITZER J.: The Use of Cepevit (Ascorbic Acid plus P factors) in Drug Induced Hypoprothrombinemia. Angiology, 1954, 2, 64.
 111. CASTRO C. M., AVELLANEDA M., STRITZLER G.: El Tromexán. Su acción sobre individuos normales y algunos estados patológicos. La Prensa Médica Argentina, 1954, 41, 602.
 112. SISE H., MOLONE C. W. and GUTTAS C. G.: Studies on the Anticoagulant Phenindione. Amer. Heart J., 1957, 53, 132.
 113. BEAUMONT J. L.: La Phényl-Indandione et le nitro-phenil-acétyl-ethyl-4-oxycoumarine. Rev. Hématolog., 1955, 10, 385.
 114. SOULIER J. P.: Les nouveaux anticoagulants utilisables en thérapeutique. Vie méd., 1956, 25, 28.
 115. DRINAN F. W., ADAMIS D., SISE H. and MOLONEY W. C.: Studies on the Anticoagulants on the Anticoagulant Phenindione. Its Use in Ambulatory Patients. Am. Heart. J., 1957, 53, 284.
 116. SCHAPIRO SCH.: The Administration of the Hypoprothrombinemia Inducing Drugs. Angiology, 1955, 5, 498.
 117. BROWN K. W. and McMILLAN R. L.: The Choice of an Anticoagulant. Am. J. Med. Sc., 1954, 227, 526.
 118. FIELD J. B., GOLDFARB M. S., WARE G. W. and GRIFFITH G. C.: Dipaxin 2-Diphenylacetyl-1,3-Indandione; Clinical Evaluation of A New Anticoagulant. Circulation, 1955, 11, 576.
 119. LANGE K., MAHL M. M., PERCHUK E., ENZINGER J. and MOURATOFF G.: 30 th. Scientific Sessions of the American Heart Assoc., 1957.
 120. AVELLANEDA M.: Interferencia de los barbitúricos en la acción del tromexán. Medicina, 1955, 15, 109.
 121. SIGG A. A., PESTALOZZI H. et al. Verstärkung der Antikoagulantienwirkung durch Butazolidin. Schweiz. Med. Wschr., 1956, 86, 1194.
 122. TOOHEY M.: Vitamin K1 in Anticoagulant Therapy. Brit. Med. J., 1954, 1, 1020.
 123. CASTRO, C. M., SOLDATI L. DE y GRILLI H.: Tratamiento anticoagulante crónico de las arteriopatías periféricas arterioescleróticas. Revista Argentina de Cardiología, 1957, 24, 210.
 124. WRIGHT I. S., URDANETA EN., WRIGHT B.: Re-Opening the Case of the Abdominal Aortic Aneurysm. Circulation, 1956, 23, 754.