

TEMAS DE ACTUALIDAD

LA MEDICACION ANTICOAGULANTE EN TERAPEUTICA CARDIOVASCULAR

por el doctor
BLAS MOIA

La medicación anticoagulante in vivo tiene como indicación fundamental la de evitar la obstrucción vascular por trombosis in situ o por el desprendimiento de un coágulo formado en sitio alejado, es decir, una embolia.

Tanto en el cardíaco como en el que no lo es, son, por lo tanto, múltiples las situaciones médicas y quirúrgicas en que ella encuentra indicación. En el cardíaco, la embolia por desprendimiento de un coágulo formado en las venas profundas de la pelvis, en la aurícula izquierda o en cualquier otra parte del sistema circulatorio, constituye una de las complicaciones más frecuentes y graves de la enfermedad. Pero desgraciadamente es difícil prever cuando ella se va a producir de modo que no es fácil precisar el momento oportuno para formular la indicación terapéutica en estudio. La situación es distinta cuando el mismo enfermo, compensado o no desde el punto de vista circulatorio, es sometido a una operación quirúrgica. Las estadísticas demuestran que una de las causas que más aumentan el riesgo quirúrgico en los cardiopatas es la tan frecuente aparición de embolias, especialmente pulmonares o de trombosis, comúnmente de los vasos coronarios.

Así, por ejemplo, Brumm y Willius citan 11 muertes (4,3%) sobre 257 pacientes con enfermedad coronaria severa, sometidos a distintas operaciones de cirugía mayor. Y bien, de esos 11 enfermos, la mayoría murió a los 2 ó 3 días de la intervención, como consecuencia de una trombosis coronaria con infarto agudo de miocardio¹.

Los fracasos grandes de la cirugía vascular (suturas, extracción de coágulos, etc.) se deben también a que una vez restituida la luz vascular, por lo común la sangre vuelve a formar una trombosis local que obstruye nuevamente al vaso.

Además, una vez constituida la embolia, el proceso obstructivo se extiende habitualmente corriente arriba por sucesivos procesos de coagulación sanguínea en la proximidad del vaso ocluido.

Por todo ello resulta evidente que la medicación anticoagulante es de gran utilidad no sólo como profiláctica de la obstruc-

ción vascular, sino también para evitar que se exageren sus efectos una vez que esta se ha constituido.

Fuera de la indicación fundamental citada en primer término se ha propuesto también su uso para el tratamiento de la endocarditis bacteriana subaguda, pero como ya lo hemos destacado en su oportunidad² la ineficacia de las actuales drogas bactericidas no parece ser debida a su incapacidad para atravesar los depósitos de fibrina donde anida el germen, sino a su impotencia para anularlo aún *in vitro*. Por eso la experiencia no ha tardado en demostrar su inutilidad.

Finalmente, este tipo de medicación se ha demostrado útil en la práctica de la transfusión sanguínea.

Antes de iniciar el estudio de las drogas y procedimientos anticoagulantes, creemos de utilidad recordar brevemente el proceso de la coagulación sanguínea: la protrombina por acción de la tromboplastina y en presencia del ión calcio dá lugar a la aparición de la trombina, la que al actuar sobre el fibrinógeno lo transforma en fibrina. Analizaremos ahora someramente cada uno de los integrantes y etapas de esta reacción^{3, 4}.

La protrombina (trombógeno, serozima, plasmozima) es una proteína que existe normalmente en la sangre en proporción de 40 mg. $\%$. Su fuente de origen fundamental es el hígado quien la fabrica en presencia de la vitamina K absorbida normalmente por el tubo digestivo. La protrombina está unida a una determinada fracción de ión calcio, siendo en realidad un compuesto cálcico ionizado sobre el que actúa la tromboplastina para transformarlo en trombina.

La tromboplastina (citozima, trombokinasa) es una lipoproteína que existe en las plaquetas sanguíneas y todos los tejidos (sus fuentes principales son el pulmón, plaquetas y cerebro). Toda vez que se produce un sufrimiento de los tejidos o plaquetas, es liberada y actúa sobre la protrombina. Hoy tiende a aceptarse que su acción es enzimática, pero no se descarta la posibilidad de una acción química directa. En favor de la teoría enzimática está el hecho de que *in vitro* la protrombina puede transformarse en trombina por la acción de la tripsina y ciertos venenos de serpientes del tipo proteolítico.

Normalmente la sangre no coagula en los vasos porque no hay

tromboplastina, la que sólo aparece cuando se rompen las plaquetas o destruyen tejidos.

La trombina así engendrada proviene entonces de igual cantidad de protrombina*. Se admite también hoy, sin poderlo afirmar categóricamente, que aquella actúa sobre el fibrinógeno como una enzima proteolítica, ya que *in vitro* puede ser reemplazada por otras enzimas proteolíticas, tales como la papaina y ciertos venenos de serpientes.

Para que la trombina actúe es necesario que posea en la sangre una determinada concentración. Pequeñas variaciones en la concentración sanguínea pueden producir extraordinarias modificaciones del tiempo de coagulación, que de las cifras normales de 4 a 8 minutos, es capaz de prolongarse hasta una hora o más, como sucede en la hemofilia.

Esta prolongación del tiempo de coagulación a medida que la trombina se diluye es uno de los factores más importantes para prevenir la coagulación intravascular, ya que cualquier pequeña cantidad de trombina formada en la sangre se diluye rápidamente en la corriente circulante. Por ello, la trombosis vascular se asocia casi invariablemente con una disminución en la velocidad circulatoria.

Una vez que la trombina ha transformado al fibrinógeno en fibrina, vuelve a liberarse y se une a una cierta albúmina plasmática que se ha denominado albúmina X, transformándose en metatrombina inactiva. Esta unión puede ser anulada por la acción de ácidos o álcalis. Este hecho es importante porque gracias a ello se evita que haya un exceso de trombina que podría traer la coagulación intravascular, en los casos en que en cualquier punto del organismo se ha producido un coágulo sanguíneo. En realidad, la sangre normal no contiene una antitrombina anticoagulante, sino que se vale del mecanismo que acabamos de reseñar.

El fibrinógeno es una globulina de solubilidad especial, en cuya génesis interviene fundamentalmente el hígado. Su transfor-

* Dado que la trombina proviene de igual cantidad de protrombina se explica que las modificaciones en la cantidad de protrombina produzcan llamativas perturbaciones en el tiempo de coagulación. Sin embargo, el margen de seguridad es muy amplio calculándose que puede perderse desde el 100 % hasta el 20 % de protrombina sin que se produzcan hemorragias; cuando no queda sino el 20 % de la protrombina se entra en la denominada zona hemorrágica. Por ello, el sujeto normal puede perder hasta el 50 % de la protrombina sin presentar hemorragias. Mediante procedimientos especiales, hoy se mide corrientemente este tiempo de protrombina.

mación de un hidrosel disperso en un gel de fibrina casi cristalino, por la actividad de la trombina, es la condición *sine qua non* para que se efectúe el proceso de la coagulación sanguínea.

Pero la simple formación del coágulo de fibrina es insuficiente para cohibir una hemorragia, pues para ello es necesario que el coágulo adhiera a los vasos y en esto intervienen de manera preponderante las plaquetas, sobre todo si la pared endotelial está lesionada.

Las plaquetas constituyen al común denominador de los mecanismos coordinadores de la hemostasis. Sus funciones fundamentales son: 1º) segregar la tromboplastina; 2º) adherir la fibrina a la pared vascular; 3º) retraer al coágulo.

Toda vez que las plaquetas se ponen en contacto con una superficie áspera o cruenta segregan tromboplastina, la que inicia el proceso de transformación del fibrinógeno en fibrina. En ese sitio, las plaquetas se cubren entonces de una delgada capa de fibrina o quizás de profibrina (cuerpo intermedio en la transformación del fibrinógeno en fibrina) que las adhiere entre sí. Se forma entonces el llamado coágulo blanco, que no es sino un conglomerado de plaquetas, que aparece al microscopio como una masa hialina, y que actúa después activamente para facilitar la adhesión de la fibrina a la pared vascular. Luego se forman nuevos conglomerados de plaquetas que vienen a transformarse en verdaderos puntos de atracción para los cristales de fibrina y determinan la retracción del coágulo. De esta manera intervienen en forma destacada en el proceso de vasoconstricción tan importante para el cese de la hemorragia. Esta función se ejercería tal vez removiendo la histamina que entra en circulación y que es, como sabemos, netamente vasodilatadora.

Ahora estamos en condiciones de apreciar las ventajas y utilidades de los medicamentos anticoagulantes en boga.

Dejando de lado los procedimientos empleados *in vitro* disponemos hoy de dos productos, sobre los cuales hay bastante experiencia acumulada: la heparina y la dicumarina.

La heparina fué el primero de los utilizados y sus ventajas sobre la dicumarina se destacan netamente. Debe su nombre a que fué encontrada en el hígado⁵ aunque hoy se ha demostrado que, lo mismo que la tromboplastina, está ampliamente distribuída en el cuerpo humano, especialmente en el pulmón, hígado y mucosa

intestinal. Su fórmula no está definitivamente aclarada, pero se sabe que es un hidrato de carbono complejo, sugiriendo los estudios de Jorpes y Bergström⁶ que se trata de un ácido mucoítico sulfúrico. Cabe destacar que el grupo sulfúrico parece ser de gran importancia en la actividad anticoagulante ya que interviene en la formación de muchas drogas que poseen esta propiedad (germanina, ciertos colorantes, preparados sulfúricos sintéticos, etc.)⁵.

En la actualidad hay bastantes argumentos para admitir que es segregada por las "mastzellen" de Ehrlich. En efecto, los gránulos de estas células dan con la toluidina la reacción tintorial metacromática similar a la de la heparina. Además, se ha observado que la cantidad de heparina contenida en los distintos tejidos está en proporción con la de mastzellen que presentan. La abundancia de estas células a lo largo de los capilares y vasos de mayor calibre, explicaría el porqué la sangre se mantiene flúida en los capilares después de la muerte. Quizás la presencia de heparina en la córnea, cápsula del cristalino, iris y cuerpo vítreo, que dan asimismo la reacción metacromática con el azul de toluidina, explique el porqué habitualmente las hemorragias oculares internas no coagulan⁷.

La acción anticoagulante de la heparina se ejercería de tres maneras distintas: 1º) previene la liberación de la tromboplastina por las plaquetas; 2º) dificulta la transformación de la protrombina en trombina y 3º) forma con la albúmina del suero una poderosa antitrombina⁵. Tanto para ejercer su acción antiprotrombina como la antitrombina es imprescindible que se una a la seroalbúmina X. Actuaría, en realidad, potencializando la acción de esta albúmina, de tal manera que las sustancias mencionadas tendrían mayor afinidad para esta seroalbúmina que para el fibrinógeno impidiendo entonces su transformación en fibrina.

La propiedad de inhibir la secreción de tromboplastina se debería a su capacidad de impedir la aglutinación de las plaquetas y su ulterior desintegración, es decir, la formación del coágulo blanco, sobre cuya fundamental importancia en el proceso de la coagulación sanguínea ya hemos hecho mención.

Un hecho por demás interesante es que tanto in vitro como in vivo la protamina se combina con la heparina en una proporción constante de 1 mg. de la primera para 0,3 mg. de la segunda, anulando en forma absoluta su poder anticoagulante⁷. Ello se ex-

plicaría admitiendo que la heparina tiene mayor afinidad para la proteína protamina que para la seroalbúmina X⁵.

La heparina inyectada pierde rápidamente su actividad después de dos o tres horas. Se ha sugerido que ello se debe a la existencia de una enzima, la heparinasa⁷. Sólo en el intestino se han encontrado cantidades algo mayores de heparina después de la inyección. Esta rápida inhibición de la actividad anticoagulante de la droga explica el porqué de la necesidad de administrarla en forma continuada o en dosis aisladas pero repetidas.

No se ha demostrado que la heparina sea el anticoagulante que impide normalmente la coagulación intravascular, pero en cambio se ha visto que en el shock anafiláctico o peptónico, las mastzellen pierden sus gránulos metacromáticos, mientras que la sangre se vuelve anticoagulable, hecho que se vincula a la liberación de grandes cantidades de heparina. La heparina circulante en estas condiciones tendría como propiedad fundamental la de evitar la aglutinación de las plaquetas, que produce la histamina o cuerpos H de Lewis, liberados, como es sabido, en ambos tipos de shock. Como contraprueba son muchos los autores que han impedido la aparición del shock anafiláctico o peptónico inyectando previamente heparina⁵.

Sintetizando vemos que la heparina ejerce su acción anticoagulante sin modificar los constituyentes sanguíneos que intervienen en la coagulación. No sucede en cambio lo mismo con otra droga anticoagulante que ha adquirido rápidamente notoria importancia, nos referimos a la dicumarina.

De tiempo atrás los veterinarios habían observado que con gran frecuencia y sin causa aparente los gatos sangraban profusamente, a veces en forma mortal. Schofield⁸ y Roderick⁹, trabajando independientemente llegaron a la conclusión de que esta enfermedad hemorrágica era producida por la ingestión de trébol dulce echado a perder.

Desde 1934 Link y sus colaboradores trataron de aislar el principio anticoagulante responsable de la enfermedad, culminando sus investigaciones en 1940¹⁰ con el hallazgo y posteriormente^{11, 12} con la síntesis del agente hemorrágico: la *dicoumarin*, 3,3 metileno-bis (4-hidroxicoumarin).

Al revés de la heparina, la acción anticoagulante de la dicumarina parece vincularse a una disminución manifiesta de la protrombina sanguínea. Como esta disminución de la protrombina

no se hace instantáneamente, antes de que la droga ejerza su acción anticoagulante existe un período de latencia que oscila alrededor de las 24 horas, sea que se la administre por vía bucal o endovenosa ¹³.

La acción de la dicumarina se vincula a algún componente corporal porque cuando se la añade *in vitro* a la sangre extraída, no impide su coagulación ¹³.

Se ignora todavía cómo se produce esta disminución de la cantidad de protrombina. Por lo de pronto, estudios minuciosos han demostrado que la droga no produce agresión hepática ni renal alguna, que no hay lesión capilar ^{13, 14, 15, 16, etc.} (aunque algunos autores ¹⁷ han descripto acentuada dilatación de los mismos) y que, por lo menos a las dosis clínicas, el tiempo de sangría no está aumentado ¹³. En cambio, por lo general la eritrosedimentación está acelerada ¹³, hecho que, sin embargo, Wright y Prandoni ¹⁵, atribuyen no a la acción de la droga, sino a la del proceso que motivó su indicación terapéutica. En muchos casos la retracción del coágulo está retardada, pero este es un hallazgo inconstante ¹³, lo cual se explica dado que no está todavía bien definida la acción de la droga sobre la aglutinación de las plaquetas, al revés de lo que sucede para la heparina.

Como consecuencia de la destrucción de la protrombina o de la inhibición de su génesis, el tiempo de protrombina aparece notablemente retardado, constituyendo una guía útil, aunque no absolutamente fiel para seguir el tratamiento.

En síntesis, la dicumarina, dificulta la coagulación sanguínea, por disminución de la protrombina circulante, lo que trae como consecuencia prolongación del tiempo de sangría y protrombina, por lo general con retardo en la retracción del coágulo, sin que se evidencien lesiones capilares ni signos de agresión hepática o renal. Todavía no se ha determinado con exactitud su acción sobre las plaquetas ¹⁸.

Hemos dicho que cualquiera que sea la vía utilizada, bucal o endovenosa, transcurren alrededor de 24 horas hasta que estos efectos puedan ser puestos de manifiesto; pero luego alcanzan su máximo entre 3 y 5 días y perduran varios días ¹⁴ después de interrumpida la administración de la droga: hecho fácil de explicar si se recuerda que para la normalización de la situación es necesario que vuelva a formarse protrombina hasta llegar a un nivel mínimo óptimo.

Ni la vitamina K ni los otros anticoagulantes conocidos pueden impedir la acción anticoagulante de la droga, aun después de interrumpida su administración. Sólo tiene eficacia, aunque transitoria la transfusión de sangre o plasma frescos. Para ello son necesarias cantidades grandes y su efecto sólo dura por lo general 1 día ¹⁴.

La dicumarina es activa tanto por vía gástrica como endovenosa. La disminución de la acidez gástrica, lo mismo que el agregado de sales alcalinas no facilita su absorción ¹⁵.

Puestas frente a frente la heparina y la dicumarina surge evidente que como medicación anticoagulante la heparina es superior a la dicumarina por su eficacia e inocuidad ¹⁹: en efecto actúa de inmediato, su acción antihemorrágica se puede inhibir casi instantáneamente a voluntad, no modifica los componentes sanguíneos de la coagulación y se sabe con seguridad que inhibe la aglutinación de las plaquetas, lo que no ha podido ser demostrado para la segunda. En cambio, tiene el inconveniente de que no actúa por boca y que, a causa de la fugacidad de su acción debe administrársela en forma continua o repitiendo con gran frecuencia las dosis aisladas y, finalmente, lo que es muy de tener en cuenta, que su costo es muy elevado.

Para obviar el inconveniente del período de latencia de la dicumarina se ha propuesto iniciar el tratamiento con heparina y continuarlo luego con la citada droga ^{13, 20}.

En el número próximo expondremos las indicaciones, contraindicaciones, accidentes y modo de administración de estas drogas.

BIBLIOGRAFIA

1. *Brumm, H. J., y Willius, F. A.* — "J.A.M.A.", 1939, 112, 2377.
2. *Moia B., y Claría Olmedo, R.* — Esta Revista, 1941, 8, 209.
3. *Quick, A. J.* — "The hemorrhagic disease, and the physiology of hemostasis", 1942, Ch. C. Thomas, Springfield.
4. *Prandoni, A., y Wright, I.* — "Bull. New York Ac. Med.", 1942, 18, 433.
6. *Quick, A. J.* — Loc. cit., 108.
6. *Jorpes, E., y Bergström, S.* — "J. Biol. Chem.", 1937, 118, 447.
7. *D'Alessandro, A. J.* — "Internat. Abs. of Surgery", 1942, 74, 62.
8. *Schofield, F. W.* — "Canad. Vet. Rec.", 1922, 3, 74.
9. *Roderick, L. M.* — "J. Am. Vet. M. A.", 1929, 74, 314.
10. *Campbell, H. A., Roberts, W. L., Smith, W. K., y Link, K. P.* — "J. Biol. Chem.", 1940, 47, 136.

11. Campbell, H. A., y Link, K. P. — "J. Biol. Chem.", 1941, 138, 21.
 12. Stahmann, M. A., Huebner, C. F., y Link, K. P. — "J. Biol. Chem.", 1941, 138, 513.
 13. Allen, E. V., Barker, N. W., y Waugh, J. M. — "J.A.M.A.", 1942, 120, 1009.
 14. Meyer, O. O., Bingham, J. B., y Axeltrod, V. H. — "Am. J. Med. Sc.", 1942, 204, 11.
 15. Wright, I. S., y Prandoni, A. — "J.A.M.A.", 1942, 120, 1015.
 16. Bollman, J. L., y Preston, F. W. — "J.A.M.A.", 1942, 120, 1021.
 17. Bingham, J. B., Meyer, O. O., y Pohle, F. J. — "Am. J. Med. Sc.", 1941, 202, 563.
 18. Quick, A. J. — Loc. cit., 282.
 19. Davidson, Ch. S., y Mac Donald, H. — "Am. J. Med. Sc.", 1943, 205, 24.
 20. Evans, J. A. — "Lahey Clin. Bull.", 1942, 2, 248.
-