

Trabajos originales

Acción del dipiridamol sobre distintos parametros de la coagulación sanguínea

Por los Dres. DANTE MARTINUCCI
CARLOS M. CASTRO *

En el año 1964 Bunag comprobó que el Dipiridamol* retarda la destrucción de la adenosina exógena in vitro. En el año 1965⁷⁻⁸ Emmons, demostró siguiendo en parte los trabajos del autor citado anteriormente, que la aplicación local del Dipiridamol en las arterias del conejo lesionadas previamente, impedía la formación del trombo, lo que atribuyó al efecto inhibidor de la droga sobre la aglutinación de las plaquetas¹⁰⁻¹⁴. En el año 1967, Adurra y colaboradores demostraron en 12 casos, que el Dipiridamol disminuye el número de plaquetas aglutinadas, y prolonga la curva de coagulabilidad del trombodensitograma¹⁻²⁻³⁻⁴.

Con el fin de comprobar si las alteraciones plaquetarias descritas tienen influencia sobre la coagulación sanguínea, como así también investigar si se producen alteraciones sobre otros factores de la misma se emprendió el presente trabajo.

MATERIAL Y TÉCNICA

Se estudiaron 35 pacientes de distintas edades y de ambos sexos cuyas afecciones figuran en el cuadro 1.

Trabajo presentado en el VII Congreso Argentino de Cardiología, Facultad de Ciencias Médicas. Buenos Aires, 9 al 14 de octubre de 1967.

* Encargado de la Sección Angiología y Anticoagulantes.

* Persantin. C. H. Boehdinger Sohn, Ingelheim.

CUADRO 1. — Afecciones sexo y edad Afecciones

Normales	8
Fiebre Reumática Inactiva	7
Ateroesclerosis	8
Angor Péctoris	10
A. E. Obliterante	2
Total	35

Sexo

Varones: 26.

Mujeres: 9.

Edad

Máxima: 70 años.

Mínima: 17 años.

Ninguno de los pacientes presentaba insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o angor subintrante, no estando tampoco sometidos a tratamiento anticoagulante.

A estos pacientes se les administró el Dipiridamol por vía oral o endovenosa. La vía oral se empleó en 10 casos a la dosis de 200 miligramos diarios fraccionados en 4 tomas, durante 15 días, efectuándose los exámenes antes de iniciar el tratamiento y al terminar el mismo, es decir a los 15 días. Cuando se empleó la vía endovenosa la administración se hizo en una sola inyección aplicada lentamente. En 4 casos la dosis fue de 20 miligramos efectuándose los controles antes, a los 15 minutos y a la hora de la inyección. En 21 pacientes la dosis fue

de 40 miligramos efectuándose los exámenes de control antes de la aplicación, a los 15 minutos, a la media hora y a la hora.

A todos los pacientes se les efectuó las siguientes determinaciones: tiempo de coagulación por el método de Lee-White, retracción del coágulo en baño de maría a 37°, tiempo de protrombina por el método de Quick en una sola etapa referida a la concentración porcentual, recuentos de plaquetas por el método de Brecher, y estudio tromboelastográfico con el tromboelastógrafo de Hartet (Cuadro 2).

CUADRO 2. — *Determinaciones efectuadas*

Tiempo de coagulación	95
Retracción del coágulo	95
Concentración de protrombina	95
Recuento de plaquetas	95
Tromboelastograma	95
Total	475

En el trazado tromboelastográfico se analizaron los siguientes accidentes: r como expresión de las alteraciones enzimáticas previas a la coagulación, k como exponente físico de la coagulación, r+k como expresión de la coagulación total. También se estudió la retractibilidad del coágulo, es decir del módulo de elasticidad y de su índice (epsilon) como así también el tiempo en que tuvo lugar la máxima retractibilidad, es decir el tiempo de Sineresis (S). De los resultados

obtenidos en las respectivas determinaciones se sacó el promedio aritmético y se calculó el error Standard.

RESULTADOS

1. *Vía oral:*

El tiempo de coagulación promedio antes del tratamiento fue de 11 minutos (ES. 0,5) y al finalizar la prueba de 11,4 minutos (ES. 0,12). La retracción del coágulo inicial fue de 30 minutos (ES. 0,7 y a los 15 días llegó a 29 minutos (ES. 0,94) (Figura 1). La concentración de protrombina antes del tratamiento fue de 99,2 por ciento (ES. 2,02) y al finalizar la prueba de 98,2 por ciento (ES. 1,67). El recuento de plaquetas promedio fue inicialmente de 262.400 (ES. 23,18) y al finalizar el estudio alcanzó a 270.000 (ES. 31,61) (Figura 2).

El tromboelastograma mostró las siguientes variaciones: r promedio inicial fue de 13,5 minutos (ES. 0,8) y a los 15 días llegó a 15,5 minutos (ES. 1,1). El accidente k que antes de la prueba era de 6,7 minutos (ES. 0,6), al finalizarla llegó a 6,8 minutos (ES. 0,8). r+k de 20,2 minutos (ES. 0,5) que era la cifra inicial se mantuvo en 20,3 minutos (ES. 1,3). El Epsilon antes de la prueba de 105 (ES. 2,7), siendo de 107 al finalizar la prueba (ES. 1,9). El tiempo S. antes de la administración de la droga fue de 38,3 minutos (ES. 2,03), y a los 15 días de 38 minutos (ES. 1,9) (Figura 3).

200 MILIGRAMOS DIARIOS POR VIA ORAL DURANTE QUINCE DIAS

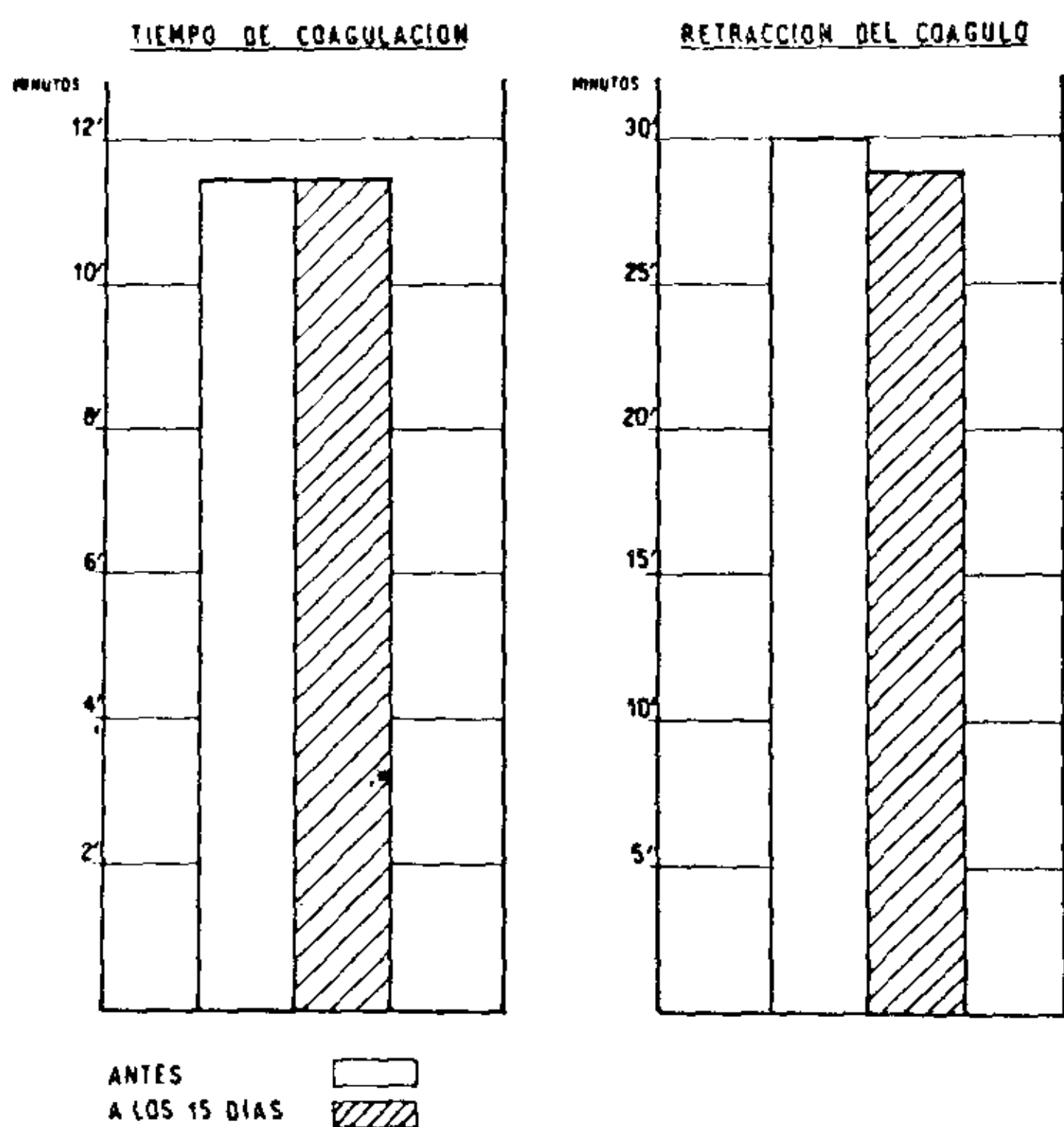


Figura 1

200 MILIGRAMOS DIARIOS POR VIA ORAL DURANTE QUINCE DIAS

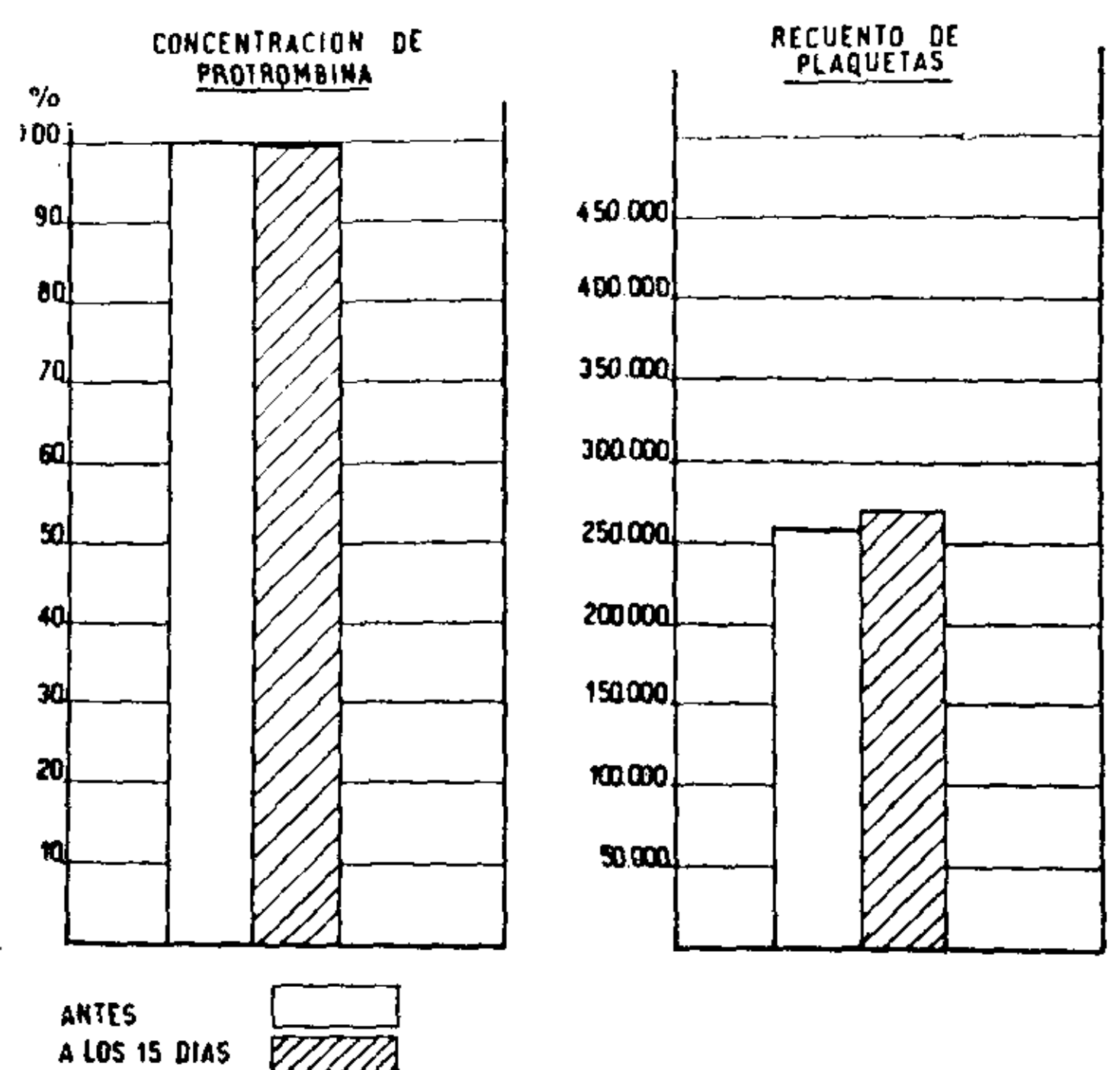


Figura 2

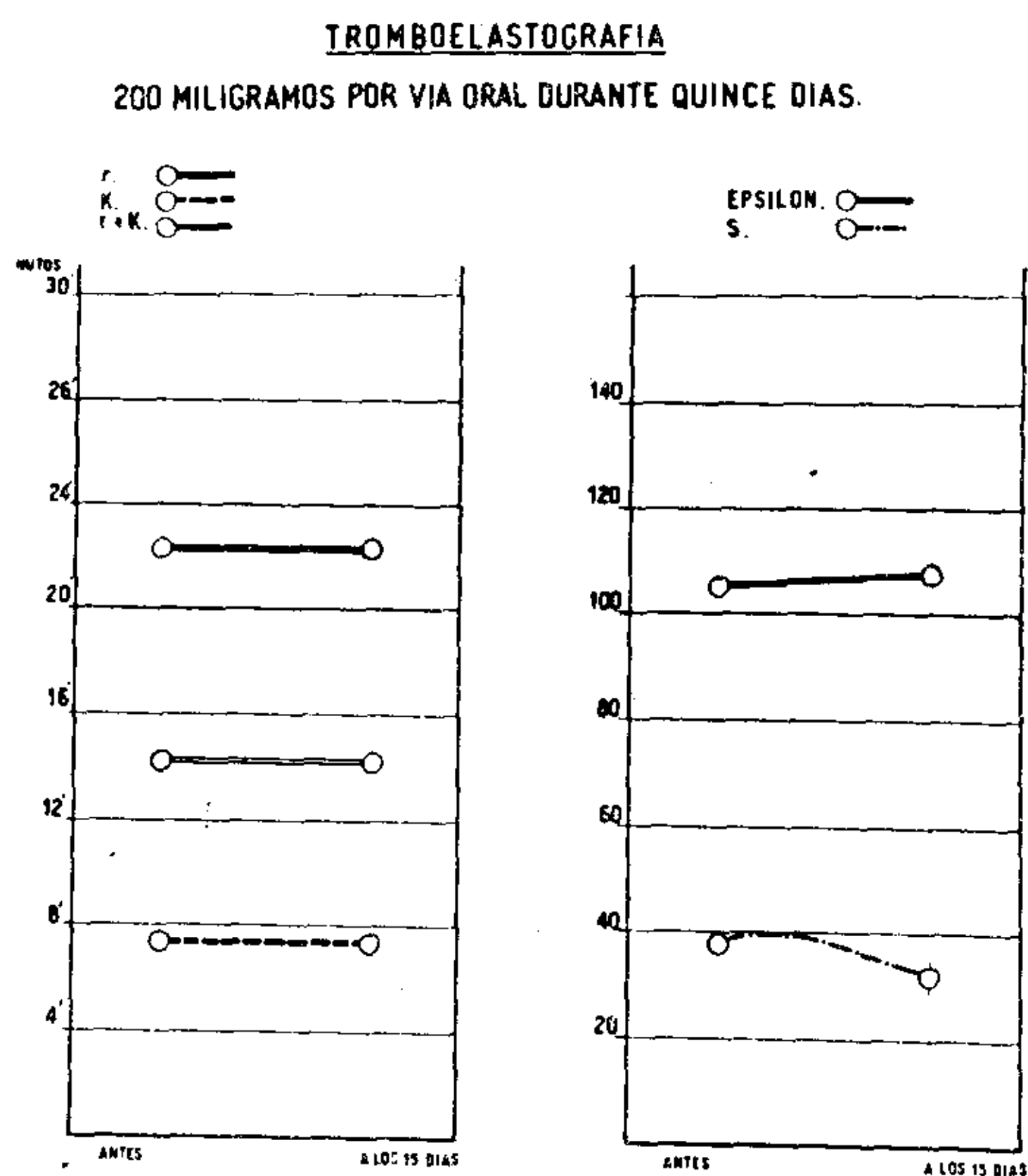


Figura 3

2. Vía endovenosa a la dosis de 20 miligramos:

El tiempo de coagulación antes de la inyección fue de 8,25 minutos (ES. 0,64), llegando al cuarto de hora a 13,5 minutos (ES. 1,1) y a la hora a 15,4 minutos (ES. 1,1). La retracción del coágulo que antes de la prueba era de 20 minutos (St. 0,4) al cuarto de hora llegó a 22,5 minutos (ES. 2,65), y a la hora a 25,2 minutos (ES. 2,07) (Fig. 4).

La concentración de protrombina inicial fue de 85 por ciento (ES. 7,5), a los

15 minutos fue de 82 por ciento (ES. 0) y a la hora del 77 por ciento (ES. 2,1). El recuento de plaquetas antes de la experiencia era de 184.000 (ES. 34,8), a los 15 minutos aumentó a 210.000 (ES. 34,7) y a la hora descendió a 161.000 (ES. 11,4) (Figura 5).

Las variaciones observadas en el tromboelastograma fueron las siguientes: antes de la inyección fue de 12,5 minutos (ES. 1,5), a los 15 minutos descendió a 11,7 minutos (ES. 1,1) y a la hora se prolongó a 14 minutos (ES. 0,9). El tiempo k antes del tratamiento fue de 5,7 minutos (ES. 0,42), al cuarto de hora descendió ligeramente a 5,5 (ES. 0,15) y a la hora fue de 6 minutos (0,45). r+k inicialmente era de 18,3 (ES. 1,67), al cuarto de hora fue de 17,2 (ES. 4,7) y al finalizar la prueba el promedio fue de 18,8 (ES. 0,6). El Epsilon antes del tratamiento fue de 120,5 (ES. 5,4) descendiendo a la hora a 113 (ES. 1,6). El tiempo S. inicial de 44 minutos (ES. 0) descendió a 38,5 (ES. 2,6) llegando a 40 minutos a la hora (ES. 1,9) (Figura 6).

3. Vía endovenosa a la dosis de 40 miligramos:

Los pacientes que recibieron esta dosis fueron divididos en dos grupos:

Grupo a) En este grupo los exámenes de control se efectuaron a los 15 minutos y a la hora de la inyección. b) En este grupo los exámenes se efectuaron a los

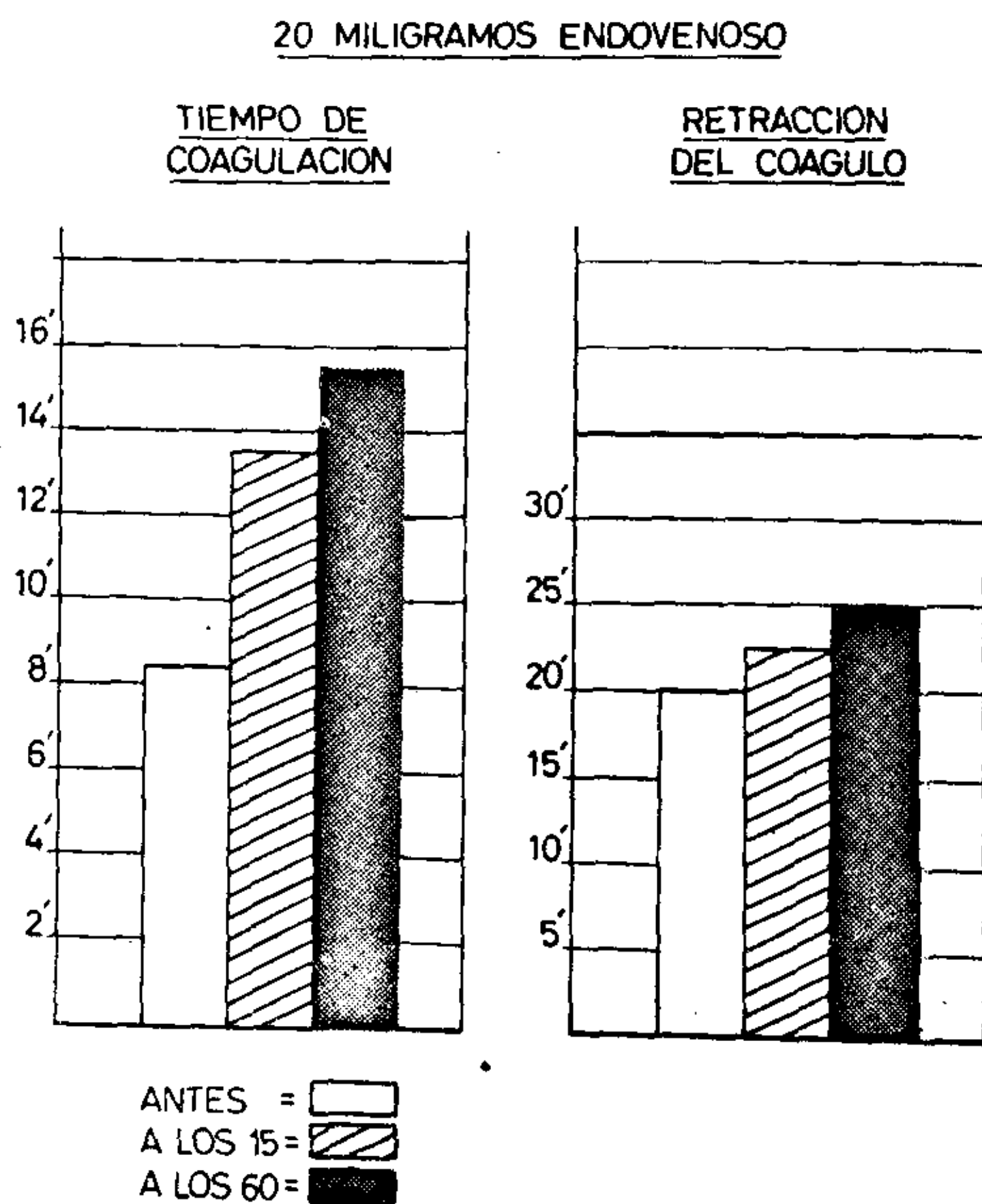


Figura 4

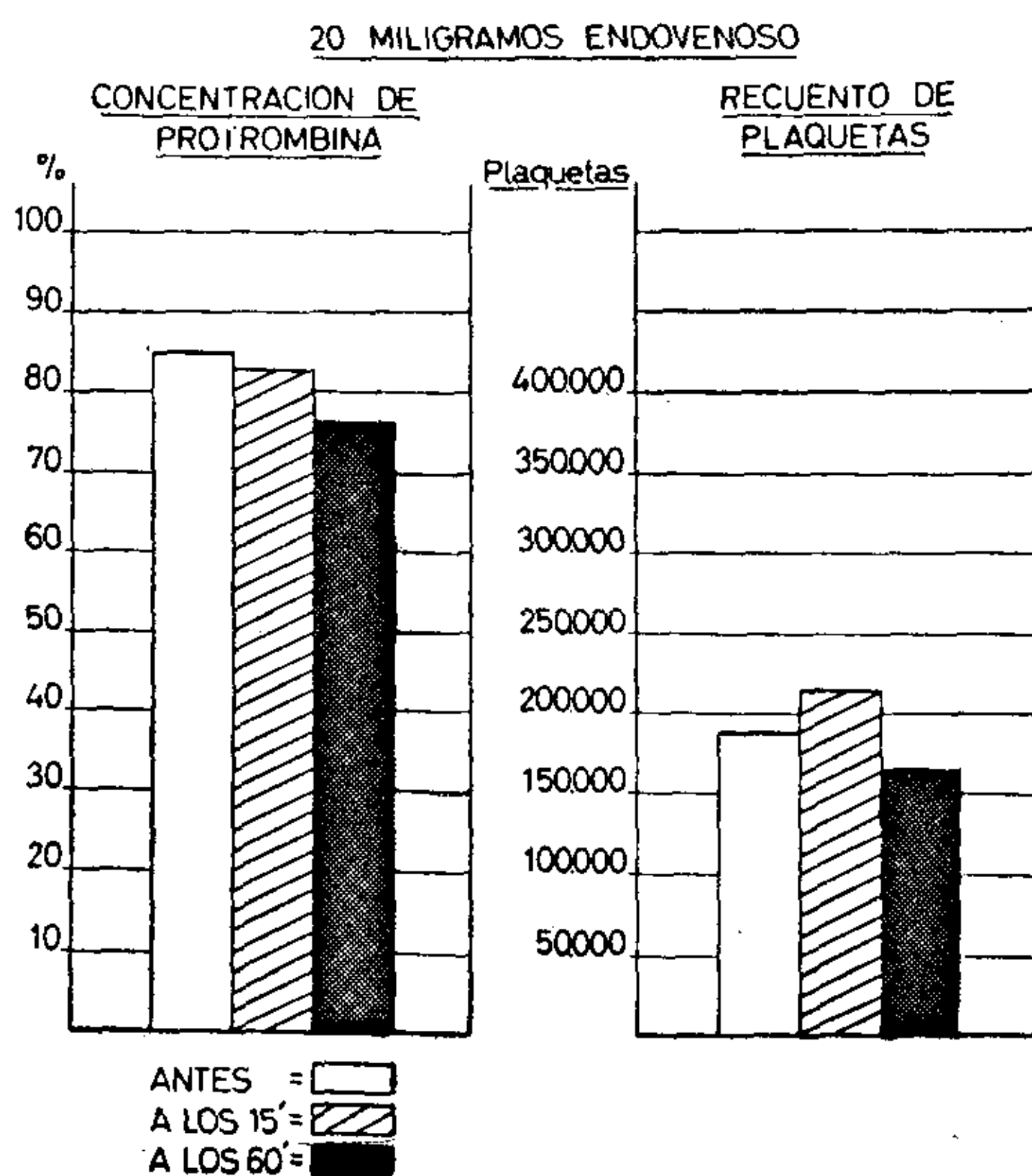


Figura 5

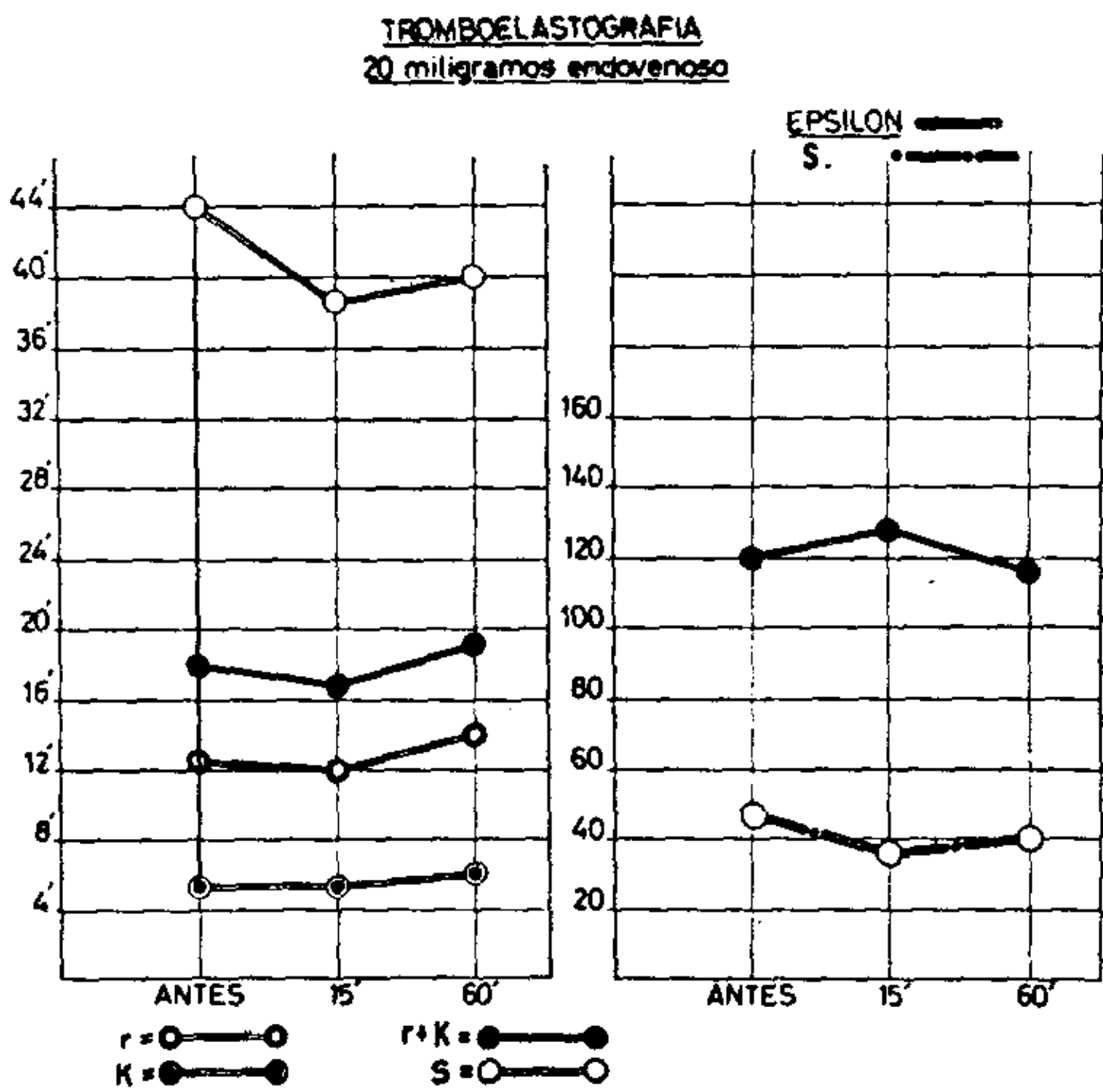


Figura 6

30 y a los 60 minutos de la aplicación de la medicación.

Grupo a: El tiempo de coagulación antes de iniciar el tratamiento fue de 14,5 minutos (ES. 1,1), al cuarto de hora se prolongó a 18,2 (ES. 0,7) y a la hora llegó a 17 minutos (ES. 2,9). La retracción del coágulo inicial fue de 29,5 minutos (ES. 1,8), a los 15 minutos 32,2 (ES. 1,8 y a la hora llegó a 31 minutos) (ES. 4,03) (Figura 7).

La concentración de protrombina antes de la inyección era del 95,5 por ciento (ES. 3,85), descendiendo a los 15 minutos al 82 por ciento (ES. 0) y a la hora fue de 83,5 por ciento (ES. 5,4). El re-

cuento de plaquetas inicial fue de 317.500 (ES. 39,25), a los 15 minutos descendió a 230.000 (ES. 1,1), y a la hora llegó a 180.000 (ES. 23,7) (Fig. 8).

Los distintos accidentes del tromboelastograma sufrieron las siguientes variaciones: r inicialmente fue de 14,5 minutos (ES. 0,9), al cuarto de hora fue de 14,3 minutos (ES. 0,85) y a la hora llegó a 15,3 minutos (ES. 0,75). k antes del tratamiento fue de 5,3 minutos (ES. 1,4) al cuarto de hora fue de 5,5 (ES. 1,34) y a la hora alcanzó a 6,6 minutos (ES. 1,5). El accidente r+k inicial fue de 20 minutos (ES. 1,69) a los 15 minutos descendió ligeramente 19,3 minutos (ES. 1,65) prolongándose a 22 minutos a la hora de la inyección (ES. 1,4). El Epsilon antes del tratamiento fue de 138 (ES. 5,3), 144,5 (ES. 23,65) al cuarto de hora, acortándose a 117,7 (ES. 24,2) a la hora.

El tiempo S inicial era de 40 minutos (ES. 3,8), a los 15 minutos de 39 (ES. 3,15) y al finalizar la prueba llegó nuevamente a 40 minutos (ES. 2,3) (Figura 9).

Grupo b: En este grupo el tiempo de coagulación inicial era de 10,9 minutos (ES. 0,58), a la media hora se prolongó a 14,8 (ES. 0,63) y a la hora llegó a 16,6 minutos (ES. 0,55). La retracción del coágulo antes de la inyección fue de 28 minutos (ES. 1,37) a la media hora fue de 29 minutos (ES. 0,8) y a la hora llegó a 30 minutos (ES. 0,92) (Figura 10). La concentración de protrombina

40 MILIGRAMOS ENDOVENOSO

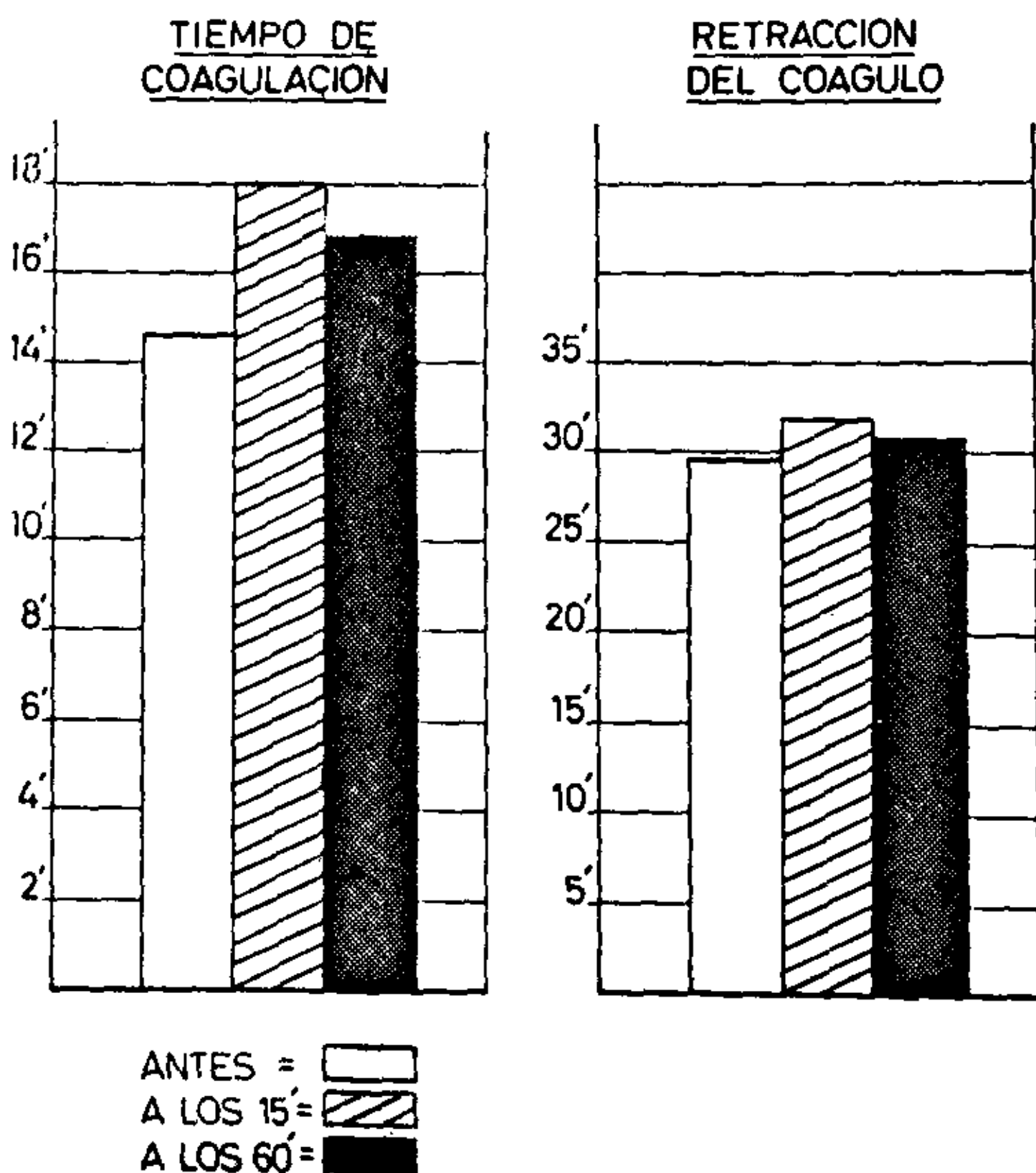


Figura 7

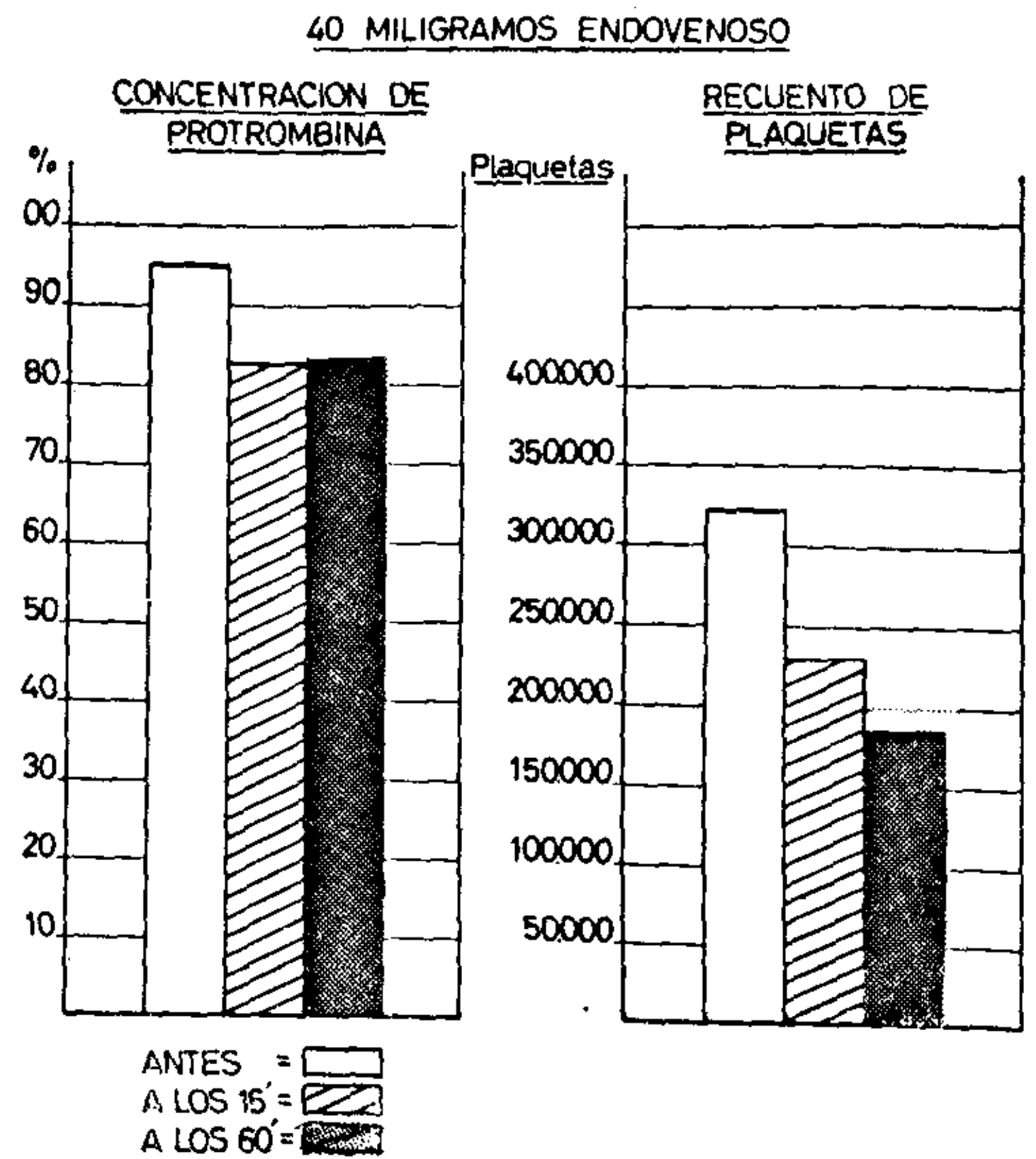


Figura 8

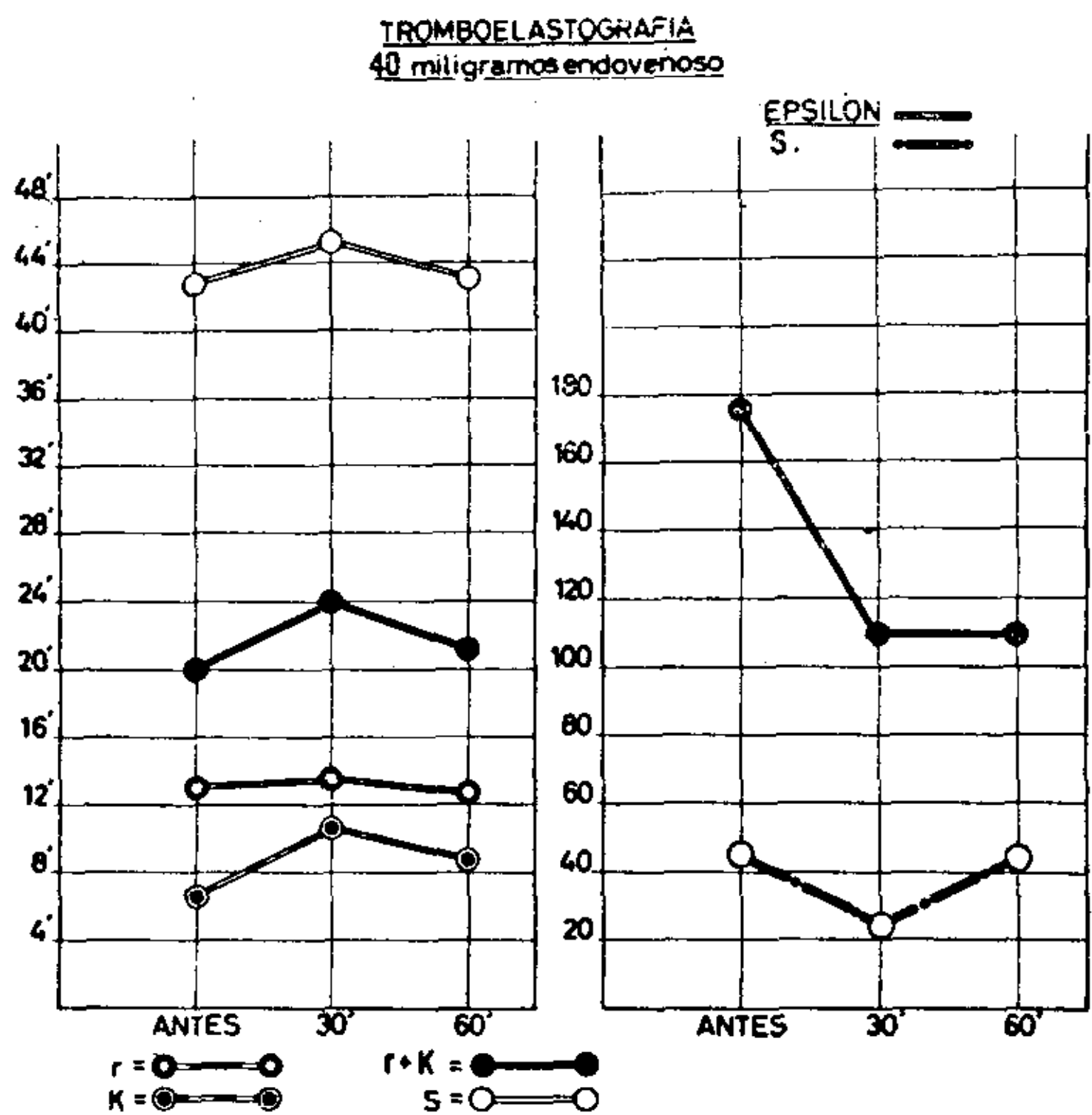


Figura 9

inicial fue del 98 por ciento (ES. 22,8), descendiendo a 93,4 por ciento a la media hora (ES. 22,3), llegando a la hora a 95,5 (ES. 22,6). El recuento de plaquetas antes de la inyección fue de 360.000 (ES. 27,5), descendiendo a la media hora a 285.000 (ES. 5,7) alcanzando su mínima expresión a la hora en que el recuento fue de 244.000 (ES. 4,8) (Figura 11).

El tromboelastograma se comportó en la siguiente forma: r inicial fue de 13,2 (ES. 0,69), llegando a la media a 13,4 (ES. 0,61) y a la hora descendió a 12,6 minutos (ES. 0,67). El accidente k que inicialmente era de 6,7 minutos (ES.

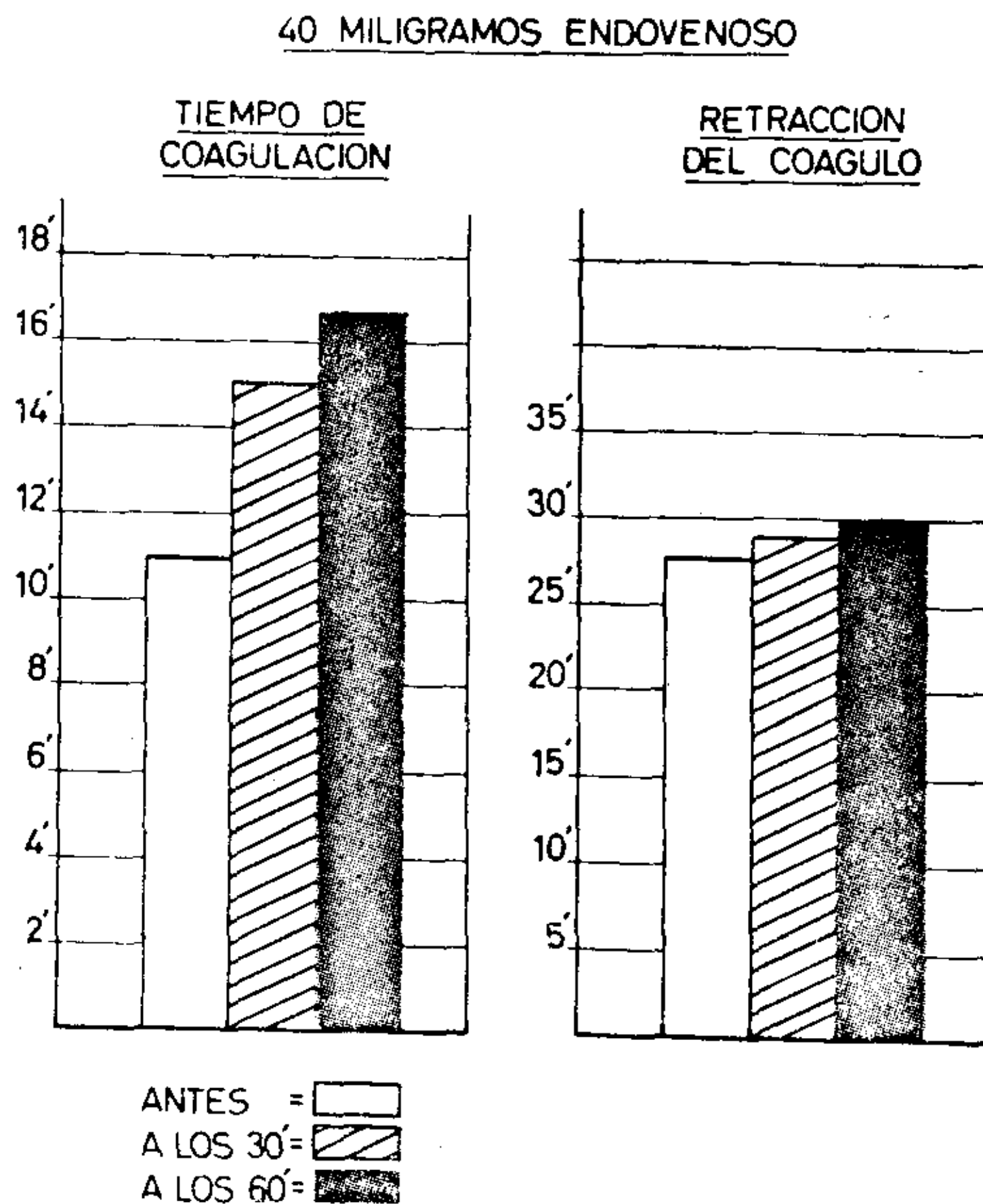


Figura 10

0,41) se prolongó a la media hora a 10,6 (ES. 3,48) descendiendo a 8,3 a la hora (ES. 1,77). El tiempo r+k antes de la inyección fue de 20 minutos (ES. 4,85) prolongándose a 24,2 a la media hora (ES. 2,77) descendiendo a 21,3 a la hora (ES. 1,85).

El Epsilon antes de la inyección que era de 174 (ES. 5,7) descendió a 114 a la media hora (ES. 10,5) cifra que se mantuvo a la hora (ES. 5,6). El tiempo S. inicial fue de 43 minutos (ES. 2) a la media hora se prolongó ligeramente a 45 (ES. 6,1) llegando a la hora a su valor inicial, es decir a 43 minutos (ES. 1,6) (Figura 12).

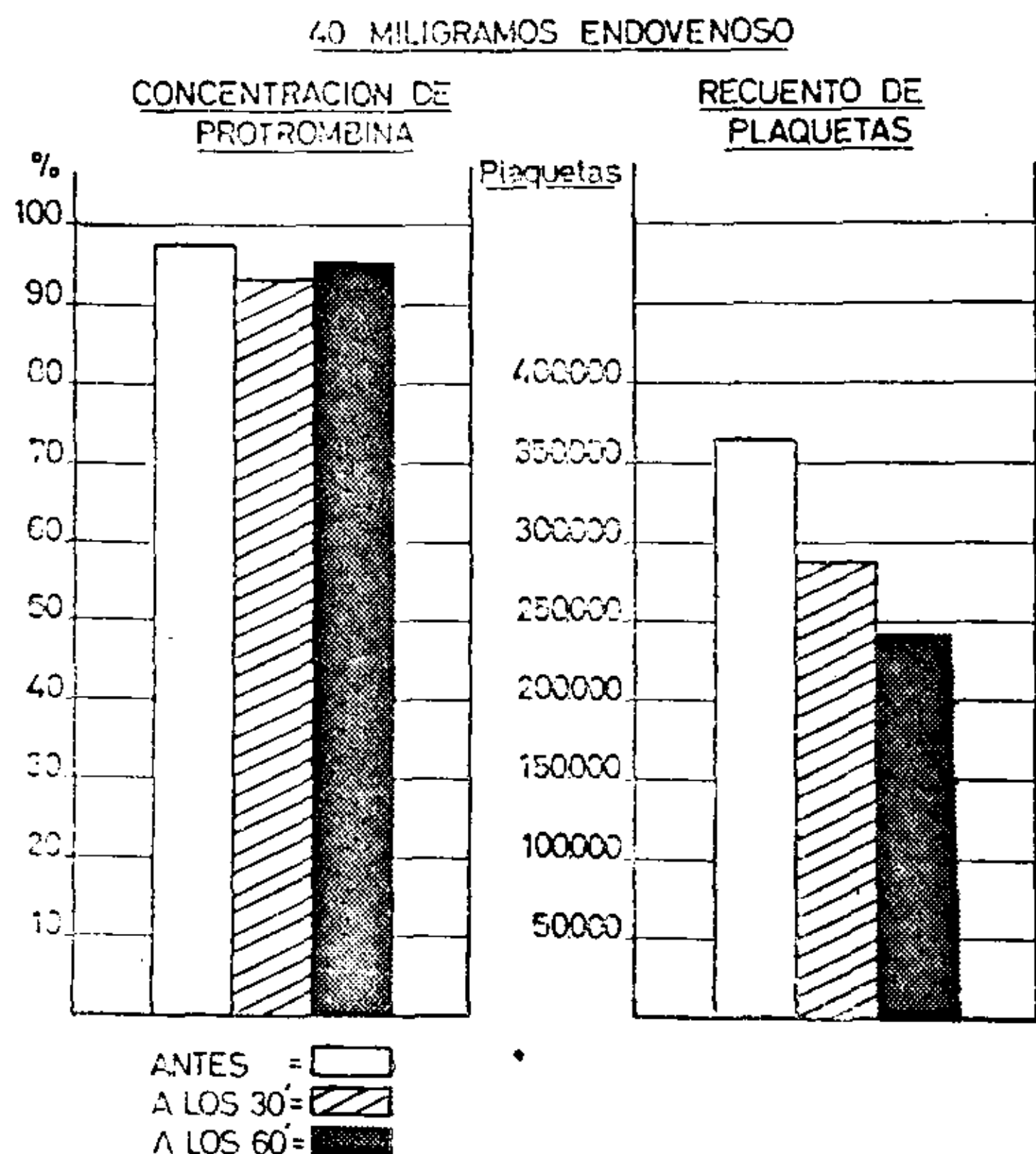


Figura 11

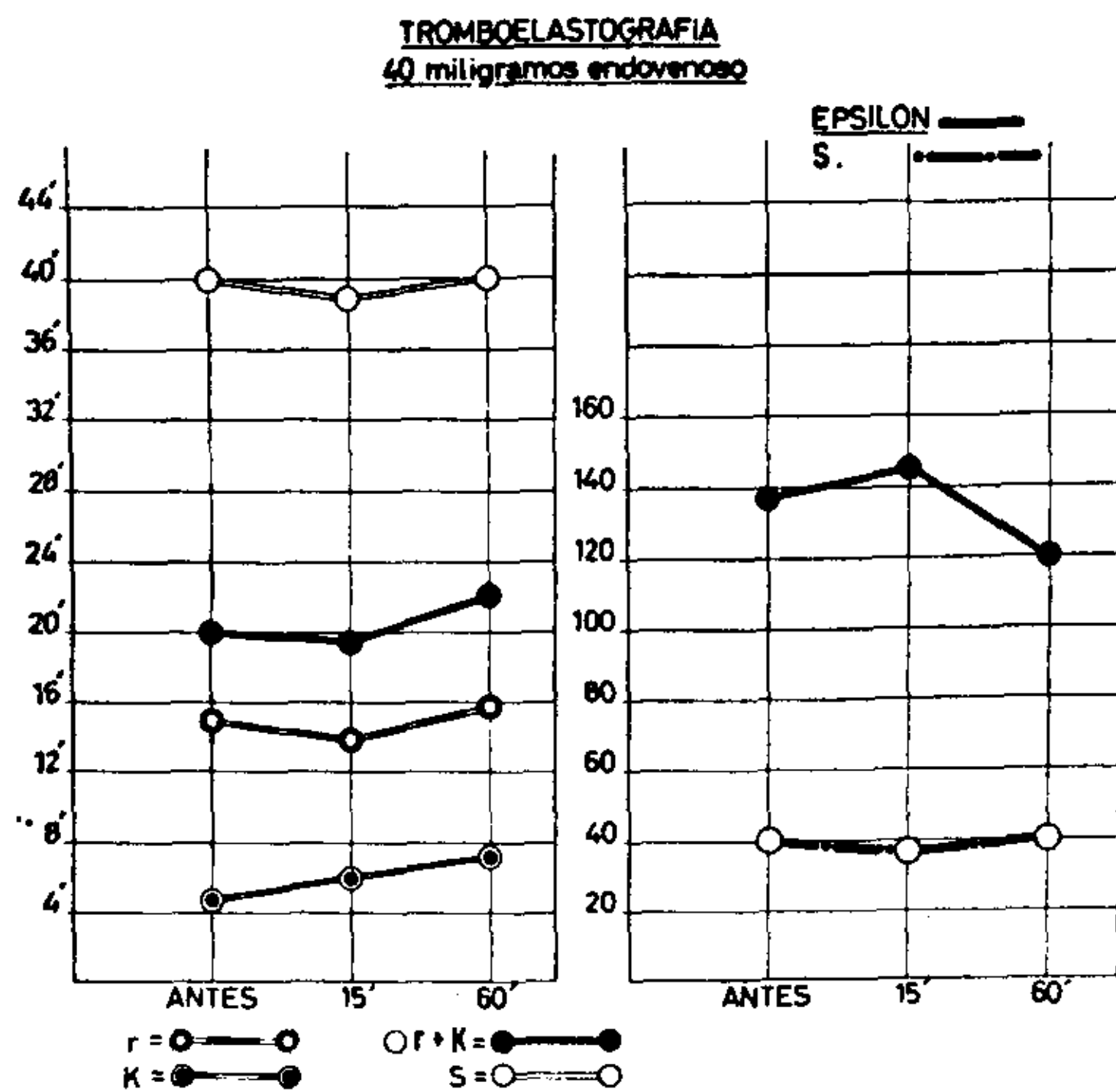


Figura 12

INCIDENTES Y ACCIDENTES

En los casos estudiados, tanto con 200 mg oral como con la dosis de 40 mg endovenoso, no se observó incidente alguno con el uso de la droga, caracterizándose por la excelente tolerancia a la misma.

DISCUSIÓN

Es evidente que los resultados obtenidos con el dipiridamol por vía oral son muy distintos de los observados cuando su administración se hizo por vía endovenosa, variando en esta última circunstancia según la dosis empleada.

Cuando se utilizó la vía oral se observaron variaciones no importantes de los tiempos de coagulación, de la retracción del coágulo y de la concentración de protrombina. El recuento de plaquetas si bien experimentó un aumento al final de la prueba no la consideramos significativa ya que no sobrepasa el 25 por ciento, por lo que dado el margen de error que el método impone, no debe considerarse de importancia. En lo que se refiere al tromboelastograma no hubo cambios dignos de mención en los distintos accidentes que lo componen, después de la administración de la droga.

Cuando se empleó la vía endovenosa a la dosis de 20 miligramos se observó aumento importante del tiempo de coagulación a los 15 minutos, que se acentuó a se manifestó uniformemente en todos los casos. La prolongación de la retracción del coágulo observada a los 15 y 60 minutos podemos considerarla de cierta magnitud. En cuanto a la disminución porcentual de la concentración de protrombina observada, creemos que es significativa y que puede considerarse como expresión de una disminución de la coagulación sanguínea¹⁸. En la mitad de los casos estudiados la disminución se presentó en el orden del 30 por ciento. En cambio la disminución del número de plaquetas no debe considerarse relevante.

En cuanto a las variaciones tromboelastográficas ellas no muestran importancia alguna, ya que las mismas pueden considerarse habituales aún en sujetos no sometidos a tratamiento alguno.

A la dosis de 40 miligramos efectuada a pacientes con diversas formas de arteriosclerosis, se observó una prolongación importante del tiempo de coagulación, que no consideramos de mayor significación que la observada en los pacientes a

los cuales se les aplicó la medicación a la dosis de 20 miligramos. El aumento de la retracción del coágulo fue despreciable tanto desde el punto de vista estadístico como en lo que hace a la coagulación sanguínea. En cambio la disminución de la concentración de protrombina la consideramos un elemento de valor estadísticamente hablando, pero no un índice de una real hipocoagulabilidad sanguínea^{5, 12, 13-15, 16, 17, 18, 19, 20}. En cuanto a la disminución de las plaquetas creemos que ella si es notable aún considerando el error que se le asigna al método empleado.

El tromboelastograma mostró alteraciones de relieve y que pueden considerarse como expresión de una disminución de la coagulabilidad sanguínea. Así el tiempo r+k (expresión de trastornos enzimáticos previos y de la formación del coágulo) se prolongó un 10 por ciento del valor inicial sobrepasando los límites considerados normales. La amplitud del Epsilon también disminuyó en forma significativa si bien dentro de los límites considerados normales, en el grupo en los que el control se efectuó a los 15 y 60 minutos. Cuando los estudios, con dosis de 40 mg se realizaron antes, a los 30 y 60 minutos, en casos en que el Epsilon antes de la prueba mostraba valores superiores a los normales, es decir en la hipercoagulabilidad sanguínea, la disminución observada a la media y 1 hora adquiere mayor significación, ya que se encuadraba en valor próximo al límite mínimo normal.

De acuerdo a los exámenes de laboratorio efectuados, si bien la droga prolonga la coagulación sanguínea, no llega a tener una verdadera acción anticoagulante. La prolongación del tiempo de coagulación y la disminución de la concentración de protrombina, tienen su equivalente en la prolongación del tiempo r+k del tromboelastograma.

La disminución significativa de plaquetas se encuentra expresada tromboelastográficamente por la sensible disminución del Epsilon. Sin embargo creemos que se pueden considerar significativas las variaciones de la coagulación con la administración de la droga.

CONCLUSIONES

1. El Dipiridamol empleado por vía oral no produjo modificación de ninguno de los parámetros de la coagulación sanguínea estudiados.

2. Cuando se lo administró por vía endovenosa ocasionó una prolongación considerable del tiempo de coagulación, una disminución moderada de la concentración de protrombina y disminución sensible del número de plaquetas.

3. A la dosis de 40 mg, en el tromboelastograma se observaron variaciones significativas del $r+k$ y del Epsilon que sugieren una disminución de la coagulabilidad sanguínea.

4. Las variaciones observadas si bien demuestran disminución los de distintos parámetros de la coagulación, no condicionan un real estado de hipocoagulabilidad sanguínea.

5. Creemos que debe tenerse presente la acción del Dipiridamol cuando se administran anticoagulantes por la posibilidad de que haya sumación de efectos que podría crear problemas coagulatorios de importancia.

SUMMARY

1. The dipiridamol given orally did not produce any modification of the already studied parameters of blood coagulation.

2. When it was administered I.V. it produced a considerable prolongation of coagulation time and an important diminution of prothrombine concentration and of platelet count.

3. With the dose of 40 milligrammes I.V., important variations in the thrombelastogram were observed. The $r + h$ suffered a prolongation and the Epsilon a diminution, as an exponent of the diminution of blood coagulation.

BIBLIOGRAFIA

1. Adurra, A.: "Trombodensitografia do plasma. Valor Semiológico do método". An. Paul. Med. Cir. 1965 4: 105.

2. Adurra, M. et al.: "Diagnostico laboratorial da hipercoagulabilidade sangüiet". Comunicação ao 2º Congresso Brasileiro de

Moléstias Vasculares, Julho de 1966, Sao Paulo.

3. Adurra, M. et al.: "Diagnóstico laboratorial da hipercoagulabilidade sanguínea". O. Hospital, 72 1966 (6): 1469.

4. Adurra, M. y Guerra, J. C.: "Um efeito possível do Dipiridamol sobre a coagulação, ao intrínseca". O Hospital, 1967 71: 345.

5. Baserga et al.: "Enfermedades hemorrágicas". Vallardi edit. Buenos Aires, 1952.

6. Brodsky, I.: "Mechanism of blood coagulation (Observations on the thrombotest)" in Cardiovascular Drug Therapy, pg. Grune & Stratton, N. Y., London.

7. Bunag, R. D., Douglas, C. R., Imai, S. et Berne, R. M.: "Influence of a Pyrimidopyrimidine Derivative on Deamination of Adenosine by Blood. Circulat. Res., 1964 15, 83.

8. Constantine, J. W.: "Inhibition of adenosine Diphosphate induced platelet aggregation by histamine". Nature, 1965, 4992: 91

9. Dinelli, C. A. et al.: "Trombodensitografia. Método di studio dinamico della coagulazione del sangue". Om. Med. et Therap., 1963, 1-2: 123.

10. Emmos, Pr. et al.: "Effect of Dypiridamol on human platelet behaviour". Lancet, September, 25, pg. 603-606.

11. Hendersen, E. et al.: "The thrombotic activity of activation product". J. Clin. Invest. 1962 41: 235.

12. Mac Kay, D. G.: "Disseminated intravascular coagulation an intermediary mechanism of disease". Ed. 1965, Harper & Row edit., N. Y., London.

13. Merskey, et al.: "Anticoagulant Therapy". Blood, 1965 25: 567-596.

14. Montani, E. et al.: "La thrombodensitographie et les thrombocitopathies". Sangre, 1964 9: 472.

15. Sherry, S.: "The Ideal Anticoagulant Drug". Op. cit. in pg. 235.

16. Segal, B. L. et al.: "Rationale for anticoagulant Therapy; Comments on Thrombosis in vivo". Op. cit. in pg. 229.

17. Wessler, S.: "Non hematologic Factors Involved in the initiation of thrombosis." Op. Cit. in pg.219.

18. Wessler, S.: "Role of Coagulant Factors in the pathogenesis of occlusive Vascular Disease." Op. cit. en 225

19. Wessler, S.: "Studies in the intravascular coagulation. III the pathogenesis of serum induced venous thrombosis". J. Clin. Invest., 1965 34: 647.

20. Facteurs sanguins et vasculaires dans la thrombose et l'hémostase spontanée. Omnia Med., Ed. Pisa, 1960.