

EXTRACTO DE REVISTAS

Pretendiendo recopilar los artículos dispersos sobre temas angiológicos, se publicarán en esta sección tanto los recientes como los antiguos que se crean de valor en algún aspecto. Por otra parte algunos de éstos serán comentados por la Redacción, cuyo comentario figurará en letra cursiva.

ANTICOAGULANTES

EXPERIENCIAS CLINICAS EN EL TRATAMIENTO DE EMBOLIAS Y TROMBOSIS CON EL HEPARINOIDE «THROMBOCID» (Klinische erfahrungen in der thrombose-und Emboliebehandlung mit dem Heparinoid «Thrombocid»). — BABIOCH, GOTTFRIED. «Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. chir.», vol. 263, pág. 497; 1950.

La trombosis y la tromboembolia siguen siendo las más temidas complicaciones postoperatorias. Las comunicaciones que últimamente vienen apareciendo acerca de la aplicación de Heparina, Dicumarol y Dicumarina en la lucha contra la trombosis han despertado el máximo interés alrededor de este problema. La elevada coagulabilidad de la sangre en el postoperatorio y en estancias prolongadas en cama queda demostrada clínicamente por una elevada tasa de protrombina y un acortamiento del tiempo de coagulación. La terapéutica tendría que estar dirigida, por tanto, hacia la normalización de la citada hiperprotrombinemia o bien hacia la obtención de una hipotrombine-mia que dure lo que la elevación de la predisposición coagulante.

Experimentalmente, se obtiene un descenso de la protrombinemia y un alargamiento del tiempo de coagulación empleando algunas sustancias raras, como Cerio, Samario o Neodimio. Sin embargo, la actividad de éstas es de corta duración y pueden, además, lesionar el hígado, lo que hace que tras pocas inyecciones sean prácticamente inaplicables. Más tarde se encontraron el Moranyl y la Germanina, sustancias de acción anticoagulante; pero también con ellas se tenían dificultades, ya que disminuyen notablemente la reserva alcalina y el pH sanguíneo. Aún más peligrosa es la sal sódica del ácido polianetolsulfónico, por producir trombocitopenia.

Por ello, y en evitación de tales transtornos orgánicos, se tuvo que prescindir de dichas sustancias en el tratamiento y profilaxis de las trombosis postoperatorias. Prosiguiendo sus experimentos demostró NEUDA que en el

suero de los trombóticos existían sustancias autoaglutinantes que podían ser neutralizadas por la adición de extracto hepático y de piramidón, por lo que dicho autor recomendó el Campolón y el Piramidón para la profilaxis de la trombosis. Sin embargo, estudios posteriores de DENK y RANZI demostraron que con tal terapéutica no disminuyó la presentación de trombosis o embolias.

Hasta que HOWELL descubrió la Heparina y dió a conocer su efecto sobre la coagulación sanguínea, no se pudo comenzar una terapéutica verdaderamente eficaz contra la trombosis. Se procuró entonces introducir tal anticoagulante natural en el tratamiento y profilaxis de la trombosis. Actualmente ya se han llevado a cabo grandes series de tratamientos con heparina, habiéndose aislado en ella una sustancia anticoagulante que administrada oportunamente es capaz de prevenir la trombosis.

De las numerosas experiencias y averiguaciones de GUNNAR BAUER, se desprende que de cada 60 enfermos quirúrgicos, en uno se presenta, aunque benigna por lo general, una trombosis.

La heparina en contacto con el plasma sanguíneo forma con la fracción proteica una antitrombina que retrasa o incluso detiene, temporalmente, la coagulación. Con dosis de 120 a 200 mg., en contra de lo que se observa con Dicumarina y Dicumarol, el efecto se presenta inmediatamente, manteniéndose durante 4 ó 5 horas. La experiencia ha demostrado que la heparina brinda también buenos servicios incluso en el tratamiento de trombosis ya instauradas.

VON KAULA y MUSEMANN han encontrado un cuerpo semejante a la heparina en el Xilano sulfurado. Según sus comunicaciones la tolerancia de este preparado es buena, pero parece ser que se acumula al cabo de varias administraciones. Hasta la fecha no se ha empleado esta sustancia en la práctica. Como preparados de Heparina ya ensayados existen el Liquemin, Vitrum y Thrombovetren, pero son relativamente caros y difíciles de adquirir en la actualidad.

Últimamente se ha ensayado en clínica, tras previos exámenes favorables realizados en animales de experimentación por el Instituto Patológico de la Universidad de Munich (Dr. MARX), el preparado Thrombocid (Thd) obtenido por BENEND y de acción semejante a la heparina.

Una vez que los ensayos preliminares no demostraron modificación alguna en los análisis microscópicos de la sangre, se empleó inicialmente el preparado, a dosis mínimas, como anticoagulante en transfusiones sanguíneas.

Las experimentaciones previas, llevadas a cabo en animales de laboratorio, evidenciaron la absoluta atoxicidad del fármaco y, basándonos en tales ensayos, decidimos ampliarlos clínicamente. Al poco tiempo se demostró ya que dosis iniciales de 10 a 30 mg. diarios eran insuficientes. Se controlaron regu-

larmente las cifras de trombocitos y el tiempo de coagulación sanguínea antes, durante y después de la inyección.

Es imprescindible *analizar la sangre* en determinados intervalos para regular, según los resultados, la dosificación y duración del tratamiento. Oscilando la tasa de Trombina en sangre después de las intervenciones quirúrgicas, es necesario efectuar periódicamente los análisis de sangre para establecer la *dosis* individual adecuada. Se observó, así, que después de la inyección de 30-50 mg. de «Thd» el tiempo de coagulación sanguínea se había alargado, por término medio, en una tercera parte. Con dosis más elevadas el tiempo de coagulación llegó, no obstante, como máximo al doble. Se ha comprobado que, por lo general, tiempos de coagulación alargados terapéuticamente a 24-36 horas, disminuyen a 1 y media ó 2 horas mediante la administración endovenosa de altas dosis de Vitamina K (250.000-450.000 unidades Dam.); y siendo, por tanto, rápidamente regulable la acción anticoagulante del «Thd» por la Vitamina K, se nos brinda la posibilidad de prescindir, en casos especiales, de la determinación de protrombina en aquellas clínicas que no estén preparadas para tales análisis. Pero se deberá exigir, por lo menos, una concienzuda y exacta determinación de los tiempos de coagulación (comienzo y total).

El cuadro hemático muestra en casi todos los pacientes una discreta modificación morfológica de los eritrocitos, a causa de su menor resistencia, apareciendo discretas formas en estramonio. En la serie blanca se observó una ligera desviación hacia la izquierda y en casos aislados, eosinofilia. El número de hematíes y el de leucocitos oscilaron moderadamente alrededor de los valores normales. Los trombocitos, salvo en un caso, no se modificaron cuantitativa ni morfológicamente. No se han observado tampoco trastornos tardíos al cabo de 6 meses de la supresión del preparado. Todos los reconocimientos efectuados posteriormente dieron resultados normales. La presión de la sangre fué regularmente controlada antes, durante y después de la inyección, no pudiendo demostrarse influencia alguna del «Thd» sobre la circulación.

El diagnóstico precoz de la trombosis es también aquí de gran importancia para el éxito del tratamiento. Se sospechará la existencia de trombosis siempre que en el curso postoperatorio aparezca un cambio confuso en el estado general del enfermo (no condicionado únicamente por elevación de la temperatura) y de la circulación. Aun cuando no existieran todavía síntomas locales se debe pensar en la trombosis. En casos avanzados el diagnóstico no encierra ninguna dificultad, pero, desgraciadamente, gran parte de las trombosis se muestran primero al patólogo. Un gran número de las neumonías postoperatorias son, seguramente, secuelas de un pequeño infarto pulmonar a partir de un trombo mínimo que ha sido arrastrado al torrente circulatorio

desde las extremidades inferiores o desde las venas pelvianas. Si a partir de los primeros síntomas se instaura un tratamiento precoz con «Thd», desaparecen por lo general en muy poco tiempo tanto las manifestaciones objetivas como las subjetivas.

Desde los estudios de GUNNAR BAUER y otros, se sabe que la duración del tratamiento puede ser notablemente acortada por la heparina y también que administrada profilácticamente en el postoperatorio equivale a un tratamiento abortivo de las trombosis. En las experimentaciones con «Thd» se han obtenido resultados similares a los del tratamiento heparínico.

En el *tratamiento profiláctico* se inyectaron por término medio, endovenosamente, 100 mg. de «Thd» tres veces o cuatro durante el primer día. En los días siguientes se redujo la dosificación, pero siguiendo con el preparado hasta dos días después de haber regresado toda la sintomatología general, aun cuando con anterioridad hubieran desaparecido por completo las manifestaciones locales. Se permitió a los pacientes durante este tiempo movilizar ligeramente, por ejemplo, la pierna enferma en la cama o bien ejecutar contracciones de la musculatura. Este «tratamiento» adicional parece ser que tuvo una favorable influencia sobre la circulación sanguínea alterada.

En el *tratamiento de la embolia e infarto pulmonares* ha demostrado el «Thd» ser también muy valioso, siendo en particular impresionantes los resultados obtenidos.

Considerando que en estos casos era necesaria una notable elevación de la dosis, se llegó a 100 mg. 8-10 veces diarias. La impresión general fué de que el tratamiento de la embolia pulmonar con «Thd» representa una ayuda positiva para superar las críticas horas de estos enfermos graves. La medicación combinada con morfina a pequeñas dosis demostró ser muy favorable en las primeras 24 horas del proceso. Al objeto de evitar repetidos pinchazos en la vena y para obtener un nivel constante de protrombina en sangre, consideramos lo más oportuno en estos casos instaurar la infusión endovenosa gota a gota.

Siguiendo el antiguo axioma «vale más prevenir que curar», se ha demostrado que con «Thd» es factible una positiva profilaxis de las trombosis. Recurrimos a este medio en el postoperatorio de todos los pacientes que consideramos bajo la amenaza de trombosis, esto es: preferentemente en obesos, varicosos y cardiópatas, enfermos que hubieran padecido anteriormente flebitis o embolias, así como, en general, después de todas las intervenciones practicadas en pacientes mayores de 35 años. Una vez obtenida una perfecta hemostasis operatoria administramos «Thd» — algunos casos presentaban un extenso cuadro varicoso — 5 horas después de la operación, repitiendo la inyección a las 15 y 24 horas de la misma. En administraciones aun más precoces no observamos tampoco hemorragias postoperatorias. Si en los en-

fermos indicados se encuentran normales el tiempo de coagulación, el número de trombocitos y la resistencia globular de los eritrocitos y no existe tampoco alteración patológica del tracto gastrointestinal, hígado o pulmón (atención a cavernas o neoplasia gástrica), consideramos absolutamente inocua la administración del «Thd».

Por lo general no se deben comenzar las inyecciones hasta que hayan transcurrido 8 a 12 horas de la operación; en aquellos casos en que la hemostasia durante la intervención quirúrgica no hubiera sido todo lo perfecta posible, parece aconsejable aguardar hasta 24 horas para iniciar la profilaxis de las trombosis, es decir, hasta el momento en que la hemostasis es segura. En el tratamiento con heparina se recomienda también esperar a iniciarlo hasta que hayan transcurrido 24 horas de la intervención. En enfermas con pérdidas menstruales no se apreció tampoco un aumento de las mismas debido a inyección de «Thd».

Siguiendo una cuidadosa línea terapéutica con «Thd» no se presentan los «exitus» por desangramiento que se han descrito con Heparina. En algunos casos aislados, con muy alta dosificación, se ha visto un entorpecimiento de los mecanismos hemostáticos en el lugar de la inyección. En dos casos se comprobó una leve hematuria que desapareció completamente al interrumpir el tratamiento. La duración del tratamiento profiláctico fué, por término medio, de 3 a 5 días. En trombosis ya instauradas duró la medicación, por lo general, entre 4 y 7 días. En los 180 casos observados por nosotros obtuvimos un efecto anticoagulante muy bueno y suficientemente duradero. El tiempo de protrombina descendió, regularmente, después de la inyección, por debajo de su valor normal (según KOLLER 14,2 segundos). Existía, por lo tanto, una marcada hipotrombinemia, lo cual presupone el éxito en el tratamiento de la trombosis.

Un organismo con función hepática normal se esfuerza siempre en regular lo antes posible la protrombinemia y el tiempo de coagulación sanguínea, siendo capaz, por tanto, de fijar o desintoxicar el exceso de Heparina o preparados similares administrados. Para evitar esto hay que esforzarse en obtener durante largo tiempo, mediante repetidas inyecciones, una marcada hipotrombinemia.

Se ha mostrado suficientemente, por lo general, en casos leves y de mediana gravedad, la aplicación intravenosa intermitente (3 ó 4 veces al día 100 mg.). En algunos casos, especialmente en obesos con sus típicas «malas venas», hemos administrado el «Thd» también por *vía intramuscular*, no habiendo observado ninguna manifestación irritativa en el lugar de la inyección. Las determinaciones de protrombinemia y tiempo de coagulación efectuadas antes y después de la inyección intramuscular, demostraron que — sin adición de ningún otro medio — la administración por esta vía, si bien alarga

menos el tiempo de coagulación que la inyección endovenosa, hace que regrese más lentamente a la normalidad. Al combinar el preparado con un medicamento *vasoconstrictor* (Simpatol o Efedrina) se obtuvo un notable aumento de su actividad, aunque no tan intensa como con la aplicación endovenosa. El máximo de actividad pudimos demostrarlo de 1 a 1 y media hora después de la inyección intramuscular. El único inconveniente, si como tal queremos calificarlo, es que al adicionar un medio vasoconstrictor se prolonga la duración del efecto. Sin embargo, nosotros creemos que esto es precisamente una ventaja notable. No se han apreciado efectos secundarios después de la inyección intramuscular de «Thd». Para obtener una hipotrombinemia uniforme creemos que el procedimiento más oportuno, especialmente en casos graves, es la infusión continua endovenosa gota a gota. De esta manera se aporta a la circulación, durante mucho tiempo, el «Thd» repartido en pequeñas y proporcionadas dosis y se obtiene un prolongado efecto anticoagulante. Generalmente administramos el «Thd» a dosis de 500 mg. en 1000 c. c. de Tutofusín en un lapso de tiempo de 10 a 16 horas. Esta aplicación lenta y continuada fué muy bien tolerada en todos los casos observados, acompañándose la acción anticoagulante del «Thd» de los conocidos buenos efectos del gota a gota continuo. Es natural que el suministro continuado de «Thd» únicamente se efectuara en casos aislados, en especial en los graves.

Con el tratamiento con «Thd» coinciden todos los pacientes en que notan, ya poco tiempo después de la primera inyección, una sensible mejoría y un ligero calentamiento de la extremidad afectada. Así, se ha observado continuamente que enfermos hasta entonces abatidos, dando sensación de extrema gravedad, se despejan y reaccionan normalmente ante los estímulos externos. La sensación de tensión desaparece con rapidez de la extremidad afecta. La temperatura, que casi siempre se hallaba elevada al comienzo del tratamiento, regresó al poco tiempo a la normalidad. Estos efectos generales son especialmente llamativos en los enfermos con infartos pulmonares más o menos extendidos.

Presenta unas tablas demostrativas de las cuales se desprende la actividad del «Thd» sobre el tiempo de coagulación de la sangre. En total, en 9 meses, hemos tratado 180 casos con «Thd», entre ellos:

20 tromboflebitis agudas sin operación, de las cuales curaron 18 y mejoraron sensiblemente 2.

28 tromboflebitis postoperatorias, curando 25 de ellas y mejorando esencialmente 3.

9 infartos pulmonares, de los que curaron 7 y 2 se complicaron con exudados.

1 embolia pulmonar, curada.

Se trataron profilácticamente 122 enfermos. Incluso en aquellos casos con

mayor amenaza de trombosis no apareció ninguna trombosis o embolia. En ningún caso se presentaron hemorragias tardías o trastornos circulatorios.

En la casuística obtenida (presenta 10 casos escogidos) se demuestra que en todas las trombosis y embolias recientes, desde el comienzo de instaurar la terapéutica con «Thd», se obtuvo una rápida e impresionante mejoría del estado general del paciente. Los tiempos de coagulación se alargaron de modo sensible, lo que determinó un efecto anticoagulante suficientemente prolongado. En algunos casos se manifestó una pequeña alteración cuantitativa de los trombocitos, manteniéndose sin embargo los valores dentro de los límites normales. La hipertrombinemia existente antes de la inyección de «Thd» (tiempo de protrombina 25 a 28 segundos por término medio) pasó a una hipotrombinemia después de la misma (tiempo de protrombinemia 9-12 segundos por término medio), sin que nunca tal caída llegara a valores alarmantes. El preparado fué, generalmente, bien tolerado por los pacientes y no mostró, en especial, ninguna influencia sobre la circulación. En una ocasión, únicamente, observamos al recomenzar la aplicación de «Thd» después de varios días de interrumpirlo, un grave estado colapsiforme. Suponemos que en tal caso se produjo una cierta sensibilización hacia el medicamento. Con inyecciones intramusculares del «Thd» en combinación con sustancias vasoconstrictoras, se hizo posible iniciar nuevamente el tratamiento a dosis lentamente progresivas. Semejantes accidentes, condicionados por la sensibilización, se han descrito también en la literatura americana y sueca utilizando preparados naturales de heparina. Estos accidentes constituyen una advertencia para no empezar un nuevo tratamiento endovenoso con «Thd» después de una interrupción demasiado reciente del mismo. Basándonos en nuestra experiencia creemos posible combatir con éxito la citada hipersensibilidad mediante inyecciones intramusculares, pudiendo luego continuar otra vez con la administración endovenosa. En casos de trombosis antiguas comprobamos que el efecto del «Thd» era casi insignificante, si bien los enfermos tratados mostraron una mejoría subjetiva.

RESUMEN

Se informa sobre los primeros resultados clínicos obtenidos con el nuevo preparado «Thrombocid», similar a la heparina y obtenido por BENEND. Dicho preparado demuestra una buena actividad anticoagulante, sin efectos tóxicos sobre el organismo. Como técnica medicamentosa se ha acreditado la administración intermitente y continua por vía endovenosa. Asimismo la aplicación de «Thd» por vía intramuscular en combinación con un vasoconstrictor proporcionó resultados indudablemente buenos. El preparado se ha acreditado como muy bueno tanto para el tratamiento como para la profilaxis

de trombosis y embolias. La tolerancia fué buena en todos los casos tratados y la efectividad terapéutica muy impresionante. La duración del tratamiento de trombosis y embolias se acorta sensiblemente mediante el empleo de este preparado.

TOMÁS ALONSO

HEPARINIZACIÓN REGIONAL EN LA CIRUGÍA DE LA TROMBO-EMBOLIA ARTERIAL PERIFÉRICA (*L'eparinizzazione regionale nella chirurgia delle tromboembolie arteriose periferiche*). — PROVENZALE, LUCIANO. «Il Policlinico», año 58, fasc. 25, pág. 772; 18 julio 1951.

Tras una serie de consideraciones sobre el pronóstico de la embolectomía en las eras pre y postheparínicas, en las que se resalta el avance que la terapéutica anticoagulante representa en el tratamiento de la embolia, el autor se muestra partidario de la administración de heparina en forma continua, gota a gota, y de la heparinización local, circunscrita al territorio de distribución de la arteria enferma.

Presenta dos casos de este último tipo de heparinización: uno por embolia de la arteria axilar y humeral, de treinta horas de evolución, tratado por trombectomía y sutura, y heparinización regional durante noventa y seis horas y a continuación general dos días más, con buen resultado anatómico y funcional; y otro, por embolia de iliaca primitiva, de veinte horas de evolución, tratado por émbolotrombectomía y sutura, fallecido por insuficiencia cardíaca aguda tras nuevo episodio embólico en la extremidad.

Los resultados obtenidos estimularon al autor a su estudio experimental, al objeto de investigar la concentración óptima de heparina necesaria para obtener un sensible retraso de la coagulación sólo en el miembro perfundido; la cantidad mínima de heparina susceptible de retardar por encima de los quince minutos el tiempo de coagulación regional; y entre qué límites es posible mantener un tiempo de coagulación regional retardado con un tiempo de coagulación general normal; y además, si se producían lesiones endoteliales por el fino tubo de politeno insertado en la arteria durante varios días para la perfusión, y en caso afirmativo, después de qué tiempo. Llega a las siguientes conclusiones:

a) Entre ciertos límites, es posible conseguir un alargamiento del tiempo de coagulación circunscrito al territorio de distribución de un grueso tronco arterial perfundido con heparina.

b) La heparina regional puede rendir utilísimos servicios cuando la coexistencia de una herida amplia haga peligroso o no aconsejable un alargamiento del tiempo de coagulación general.

c) En pacientes cardíacos el método impone una cauta vigilancia, siendo oportuno evitar una excesiva administración de líquido que sobrecargue la circulación.

d) Investigaciones experimentales, si bien han permitido comprobar la posibilidad de la heparinización regional, no han permitido establecer cuál es la cantidad óptima de heparina ni la cantidad mínima susceptible de sobrepasar un tiempo de coagulación regional de quince minutos sin elevar a la vez el general. Estos límites varían con los sujetos y, según los diferentes momentos, en un mismo sujeto.

ALBERTO MARTORELL

EXPERIMENTOS CON HEPARINA: EFECTOS COMPARATIVOS DE LA ADMINISTRACIÓN ENDOVENOSA Y SUBCUTÁNEA DE HEPARINA EN UN MISMO INDIVIDUO (Experiences with heparin: Comparative effects of intravenous and subcutaneous administration in the same individuals). — HAUCH, EDWARD y BARKER, NELSON W. «Journal of Laboratory and Clinical Medicine», vol. 38, n.º 4, pág. 550; octubre 1951.

Se estudian, en 20 pacientes que se prestaron a la prueba, los efectos de la heparina administrada subcutánea y endovenosamente. Se determinó el tiempo de coagulación control, antes de las inyecciones; 10 minutos después de la inyección endovenosa; y a las 4, 12, 18 y 24 horas de la inyección subcutánea.

Se considera arbitrariamente como tiempo de coagulación efectivo el que da una cifra doble del control antes de la inyección de heparina. A los 10 minutos de la inyección endovenosa se eleva el tiempo de coagulación a una cifra entre 11 y 45 minutos. La inyección de 200 mg. de heparina subcutánea en un medio de absorción lento sólo consigue un tiempo de coagulación efectivo durante 12 horas. La de 400 mg. y la de 600 mg. consiguen tiempos efectivos durante unas 18 horas, pero producen una acción excesiva en las 4 primeras horas.

La acción de la inyección endovenosa no guarda relación con la de la inyección subcutánea y por lo tanto no sirve para predecir el grado y duración de la dosis de heparina dada subcutáneamente.

A pesar de las cifras dadas para la heparina subcutánea la acción es muy variable en los distintos individuos, lo cual nos obligará a determinar la dosis mediante repetidos análisis del tiempo de coagulación en cada caso particular.

JOSÉ VALLS-SERRA