

Cómo y cuándo administrar heparina

J. M. MASSONS

Barcelona (España)

INTRODUCCION

La heparina es un medicamento moderno que se ha hecho clásico. Es curioso que, al igual que el citrato sódico —el anticoagulante de elección «in vitro»— la heparina haya sido el primer anticoagulante «in vivo» que se descubrió y que siga todavía en primera línea.

La causa de este éxito se debe a que es el único anticoagulante fisiológico, distinto por tanto a los dicumarínicos, que obran en virtud de una acción tóxica.

La heparina es, no obstante, un fármaco cuya utilización exige un conocimiento lo más perfecto posible de sus características. Son muchos los médicos que ante el solo nombre de heparina se aterrían y no la emplean jamás; y, cosa curiosa, estos mismos médicos usan con desenfado los dicumarínicos, que encierran peligros más grandes y más frecuentes que la heparina. Otros emplean la heparina a dosis más o menos «standard» a menudo insuficientes. A evitar uno y otro vienen las líneas que siguen.

METABOLISMO DE LA HEPARINA

Al igual que la heparina endógena, la heparina administrada es empleada por el organismo, si bien una parte se elimina con rapidez por la orina, degradada en forma de uroheparina e inactiva por completo. Esto hace que su función sea fugaz y plantee en clínica los problemas que vamos a ver.

ADMINISTRACION ENDOVENOSA

Si administramos heparina por vía endovenosa y estudiamos el comportamiento de la coagulación de la sangre mediante tromboelastografía, obtenemos los resultados siguientes: **a)** la respuesta tiene lugar a los cinco minutos (Iriarte y colaboradores (21)) —el tiempo que tarda la heparina en copularse con el co-factor plasmático— aún a dosis prácticamente insuficientes (fig. 1); **b)** la intensidad y más todavía la duración de su efecto depende de las dosis administradas (fig. 2 y Tabla I). Dada la rapidez con que la heparina se metaboliza y se elimina, un procedimiento ideal para mantener un tiempo de coagulación alargado es la administración endovenosa gota a gota (fig. 3).

TABLA I

N.º	Sexo	Edad	Peso	Dosis heparina mg.	Dosis kg.	$r + k_a$ los 10' (alargamiento) mm.	Ma. a los 10' (acortamiento) mm.	Duración (horas)
1.	♂	51	73	1	0,001	0	0	0
2.	♀	57	47	2,5	0,053	9	4,5	2
3.	♂	64	80	2,5	0,031	0	0	0
4.	♀	57	70	2,5	0,035	10	5	1
5.	♀	74	51	5	0,098	14	5	1
6.	♀	65	56	5	0,089	4	3,5	1
7.	♂	50	64	5	0,078	17,5	9	2
8.	♂	67	84	5	0,059	8	4	1
9.	♂	63	98	10	0,102	15	8	1
10.	♂	62	74	10	0,136	13	7	1
11.	♂	64	74	10	0,136	14,5	6	1
12.	♂	64	70	12,5	0,178	19	13	2
13.	♀	57	50	20	0,400	35,5	19	3
14.	♀	55	49	25	0,510	53	18	3
15.	♀	58	48	50	1,041	86	22	4
16.	♂	49	78	50	0,641	24	13,5	1
17.	♂	46	49	75	1,530	∞	55	5
18.	♂	45	70	75	1,017	∞	40	5
19.	♂	65	70	100	1,428	∞	56	5
20.	♂	58	83	100	1,204	∞	41	5
21.	♀	42	78	100	1,282	∞	69	4
22.	♀	48	80	150	1,875	∞	45	8

ADMINISTRACION INTRAMUSCULAR O SUBCUTANEA

Cuando la heparina se administra por vía intramuscular o subcutánea no se alcanzan niveles tan altos en sangre con tanta rapidez, pero el efecto dura más a condición de: a) añadirle alguna substancia destinada a frenar su absorción (p. e., polivinil-pirrolidón).

Con estos postulados obtuvieron excelentes resultados **Feraboli** (14) y **Malagamba** (27). Las figuras 4 y 5, de **Breda** y **Bizzi** (7), nos muestran el distinto comportamiento de varios sujetos que recibieron una dosis de 250 mg. por vía intramuscular o subcutánea, aunque en todos ellos se alcanzaron niveles efectivos durante un mínimo de doce horas. La figura 6 corresponde a los resultados promedio de una experiencia efectuada sobre 14 pacientes que recibieron una dosis subcutánea de 300 mg. de heparina al 20 %. Como puede verse, la inmensa mayoría tienen un tiempo de coagulación adecuado (30 minutos) todavía a las 24 horas (**Engelberg** (12)). La figura 7 corresponde a **Eliot, Von Kauila y Blount** (11), donde el control se llevó a cabo por tromboelastografía y se administraron 4 mg/kg. de heparina al 40 %. Como puede verse, la acción de la heparina comienza a las dos horas, es muy efectiva a las cuatro y a las dieciocho y casi ha desaparecido a las veinticuatro horas. Por último, la Tabla II modificada de **Iriarte** y colabo-

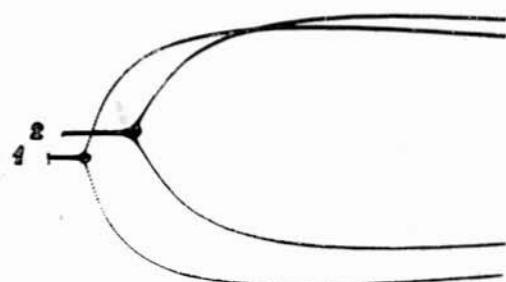


FIG. 1

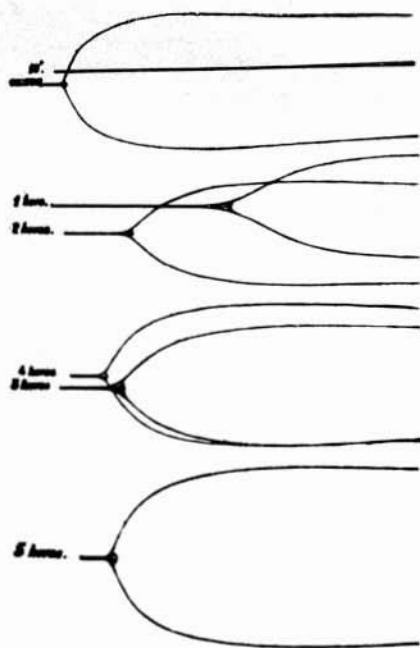


FIG. 2

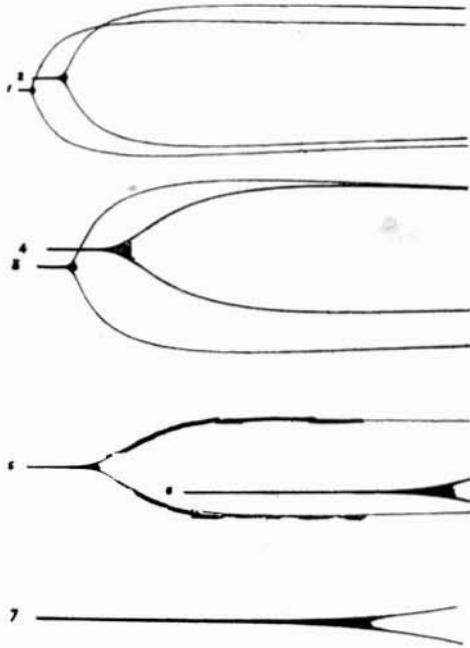


FIG. 3

radores (21) nos pone de manifiesto como inyectando por vía subcutánea cada doce horas cantidades de heparina variables entre 150 y 375 mg. se obtuvieron alargamientos de **r** y acortamientos de **ma** terapéuticamente significativos, en cambio, con dosis de 75 y 100 mg. los resultados ya no son constantes (Tabla III).

VIA ENDOVENOSA O VIA INTRAMUSCULAR

En los casos graves, embolia pulmonar, p. e., en que nos interesa detener la progresión del trombo y aún procurar su lisis, la vía de elección es la endovenosa.

T A B L A I I

Dosis (mg.)	Antes	H O R A S				Resultado
		2	5	11	12	
150	R : 9 Ma: 50.5			15 39		Bueno
150	R : 11 Ma: 52	28	50		21 49	Bueno
150	R : 7 Ma: 51			25 45	22 44	Bueno
175	R : 9 Ma: 50.5	19	41	26.5 44	16 44	Bueno
175	R : 8.5 Ma: 63.5	29	42		32 44	Bueno
175	R : — Ma: —	17	42.5	18 44		Bueno
200	R : 8.5 Ma: 63.5	54	55	50 55		Bueno
375	R : — Ma: —			59.5		Bueno

T A B L A I I I

Dosis (mg.)	Antes	H O R A S				Resultado
		2	5	11	12	
75	R : 9 Ma: 50.5	18.5 44	19 48	11.5 48		Insuf.
75	R : — Ma: —	11 54	7.5 55	6.5 51		Insuf.
100	R : 8.5 Ma: 45	17 46		13 51	16 45	Bueno
100	R : 12 Ma: 49	56.5 35		28.5 40.5	18 47	Bueno
100	R : 10.5 Ma: 47.5	25 41	35 44	17 48		Bueno
100	R : 8.5 Ma: 63.5	11.7 65.5	9.5 65	9 67.5		Insuf.
150	R : — Ma: —			16 45		Bueno
150	R : — Ma: —	32 45	31 53	15 52.5	11.5 51.5	Bueno
150	R : 8.5 Ma: 63.5	33.5 60.5	51 43	25.5 59.5	12 58	Bueno

nosa. En los demás casos recomendamos vivamente la intramuscular o subcutánea. Únicamente la consideramos contraindicada: a) cuando por la particular gravedad del caso se requiere el mantenimiento de un largo tiempo de coagulación, b) en los casos de estado de «shock» intenso en los cuales por la notable vasoconstricción periférica la absorción es defectuosa, y c) en algunas circunstancias especiales como sujetos que con facilidad desarrollan equimosis o niños que a cada inyección desencadenan una crisis de llanto con cianosis y excitación.

Tanto si emplea la vía subcutánea como la intramuscular se usarán agujas finas y con buena punta, procurando cambiar el lugar de la inyección.

Por último, en determinados casos recomendamos la metódica de **Bono y Corripio** (5) que consiste en comenzar con una inyección endovenosa variable según

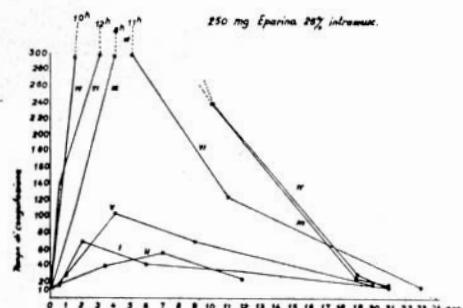


FIG. 4

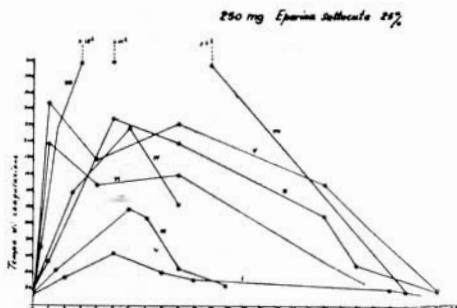


FIG. 5

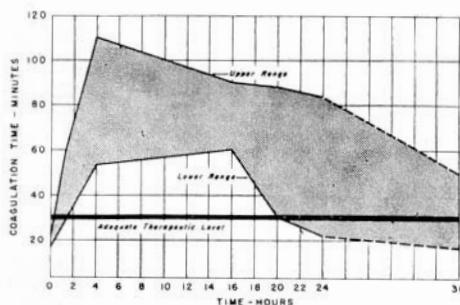


FIG. 6

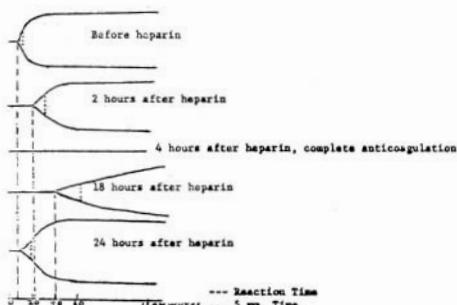


FIG. 7

FIG. 4. Comportamiento de 250 mg. de heparina al 25 %, administrada por vía intramuscular, en distintos sujetos (BREDA y BIZZI, 7).

FIG. 5. Comportamiento de 250 mg. de heparina al 25 %, administrada por vía subcutánea, en distintos sujetos (BREDA y BIZZI, 7).

FIG. 6. Resultados promedio sobre 14 pacientes que recibieron 300 mg. de heparina al 20 % por vía subcutánea. La mayoría tienen un tiempo de coagulación adecuado todavía a las 24 horas (ENGELBERG, 12).

FIG. 7. Control tromboelastográfico antes y después de administrar 4 mg/kg. peso heparina al 40 %. Como puede verse la acción de la heparina comienza a ser efectiva a las dos horas, es muy efectiva a las cuatro y dieciocho horas y casi ha desaparecido a las veinticuatro horas (ELIOT, Von KAULLA y BLOUNT, 11).

TABLA IV

Días Dosis día 1	Trombosis obstétricas 50.000 - 80.000 - 100.000		Trombosis ginecológicas 40.000 - 60.000 - 80.000	
	extremidad edematoso	extremidad normal	extremidad edematoso	extremidad normal
2	70.000	60.000	50.000	40.000
3	70.000	50.000	50.000	40.000
4	60.000	40.000	45.000	40.000
5	60.000	40.000	45.000	40.000
6	54.000	40.000	45.000	40.000
7	54.000	40.000	40.000	40.000
8	50.000	40.000	40.000	40.000
9	50.000	40.000	40.000	40.000
10-21	36.000	40.000	32.000	40.000

o bien pasar a derivados dicumarínicos

la gravedad del caso entre 50 y 200 mg. y proseguir dos horas después con 200 mg. cada doce horas.

En la figura 8 vemos que el efecto de las inyecciones endovenosas (trazado punteado) es muy fugaz y el de las intramusculares dura mucho pero no alcanza niveles satisfactorios (de 15 a 20 minutos). En la figura 9 se representa lo que se consigue combinando la vía endovenosa con la intramuscular.

POSOLOGIA

El medico que administra heparina se mueve entre dos extremos indeseados: la dosis insuficiente, que lleva a la progresión del trombo o a la formación de nuevos trombos, y la hemorragia.

La mejor manera es controlar con cierta periodicidad el tiempo de coagulación, cuyo valor debe ser unas tres veces el normal, o llevar a cabo un tromboelastograma.

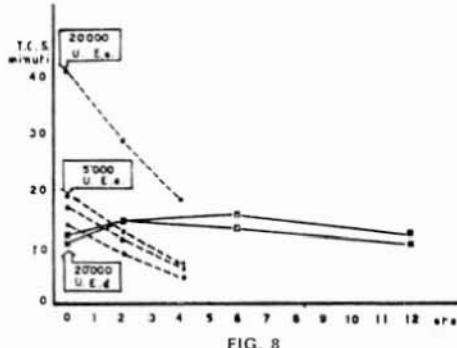


FIG. 8

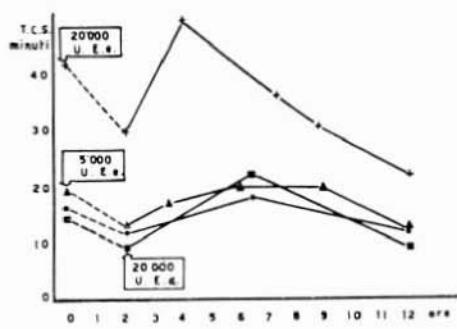


FIG. 9

FIG. 8. El efecto de las inyecciones endovenosas de heparina es muy fugaz. El de las inyecciones intramusculares dura mucho pero no alcanza niveles satisfactorios

FIG. 9. Representación gráfica de lo que se consigue combinando la vía endovenosa con la intramuscular en la administración de heparina.

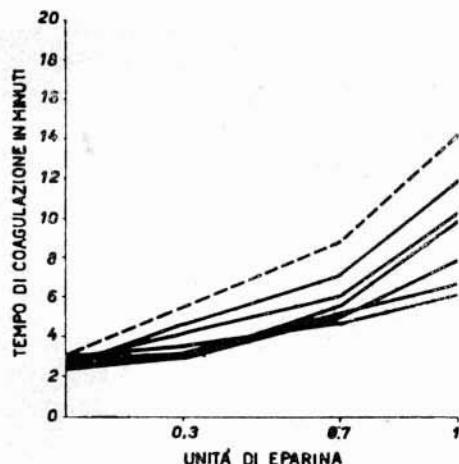


FIG. 10

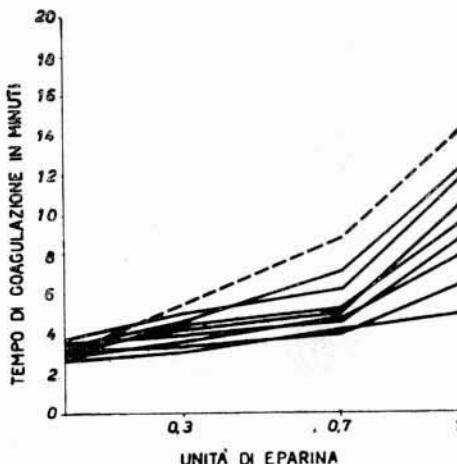


FIG. 11

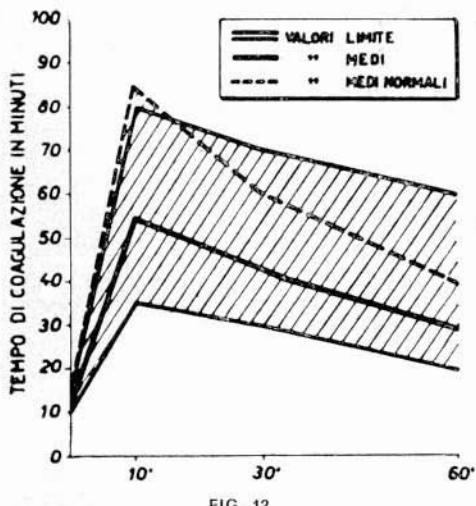


FIG. 12

Tiempo de coagulación

La técnica clásica de Lee-White tiene la ventaja de su extrema sencillez. El único inconveniente estriba en que el tiempo se alargue mucho (cosa frecuente) obligando al analista o colaborador a perder mucho tiempo en la investigación.

Tromboelastografía

Su dificultad estriba en el costo del aparato. La ventaja reside en su exactitud y en el documento gráfico que supone.

FIG. 10. La prueba de tolerancia se siguió "in vitro" con la técnica de Soulié modificada. El tiempo de coagulación se hace más largo al aumentar la cantidad de heparina (0.3 — 0.7 — 1, unidad internacional). Obsérvese como todos los pacientes en postoperatorio tienen una hipercoagulabilidad en relación a los demás (curva punteada) (BERNARDI y BIZZI, 4).

FIG. 11. Corresponde a enfermos de aparato respiratorio. Vale lo dicho en la figura anterior (BERNARDI y BIZZI, 4).

FIG. 12. Resultados de la prueba de tolerancia a la heparina a base de estudiar el tiempo de coagulación a los 10, 30 y 60 minutos de inyectar una cantidad de heparina que guarda relación con el peso del individuo. El tiempo de coagulación es mucho más corto en los normales (trazo punteado) (BERNARDI y BIZZI, 4).

A pesar de este control, el médico dispone de unos elementos de juicio que le permiten hacer más adecuada la posología.

1. Prueba de la tolerancia a la heparina. Puede ser «*invitro*» o «*in vivo*». Las figuras 10,11 y 12 son algunos ejemplos.

2. Progresión del tratamiento. Lo corriente en farmacología es que los medicamentos vayan perdiendo efectividad cuando se administran de modo continuado. Con la heparina ocurre el fenómeno inverso, es decir, que con la misma dosis se alcanzan efectos superiores (figuras 13 y 14).

3. Estado general del paciente. Los viejos debilitados, los enfermos con graves afecciones crónicas, son mucho más sensibles a la heparina. De aquí las discrepancias que surgen entre el tocoginecólogo, que trata mujeres jóvenes o en relativamente buen estado, y el médico internista o el geriatra.

4. Circunstancia hormonal. Se necesita más heparina para tratar una trombosis puerperal que una trombosis de origen ginecológico. La Tabla de Merz (Tabla IV) (29) resume una gran experiencia. En ella vemos también como la gravedad hace necesarias mayores dosis de heparina y como a medida que avanza el tratamiento se necesitan dosis menores.

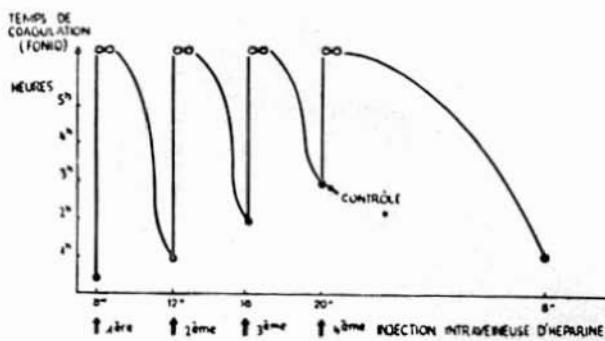


FIG. 13

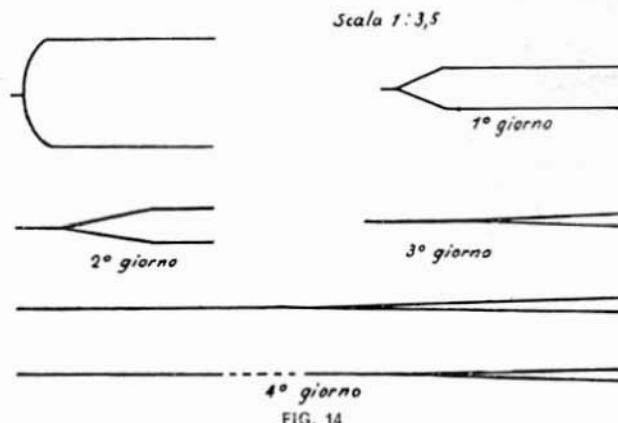


FIG. 14

FIG. 13. Resultados de la administración de la misma dosis de heparina cada cuatro horas. Obsérvese como cada vez la determinación del tiempo de coagulación practicada antes de la inyección nos da un tiempo más alargado. MERZ, 29.)

FIG. 14. Tromboelastogramas obtenidos a las 6 horas de la última inyección de heparina. Véase como se van alargando los términos $r + k$ a medida que transcurren los días (CIULLA, 9).

5. Indicación. Las enfermedades vasculares y las pulmonares necesitan mayor posología. Ya lo hemos visto antes a propósito de las pruebas de tolerancia «*invitro*» e «*in vivo*» a la heparina.

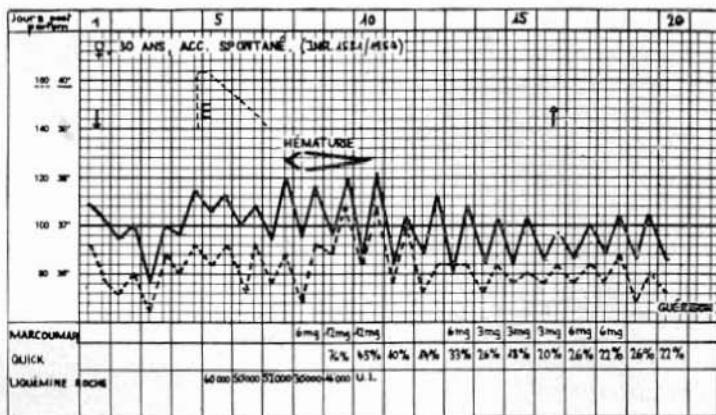


FIG. 15. Gráfica correspondiente a una puérpera a la que se administra heparina por una embolia pulmonar. Al 3^{er} día aparece hematuria, que al día siguiente alcanza proporciones importantes. Se comienza a administrar Marcoumar y al día siguiente se suspende la heparina. Por descender la protombina a niveles muy bajos se deja de dar en dos ocasiones Marcoumar.

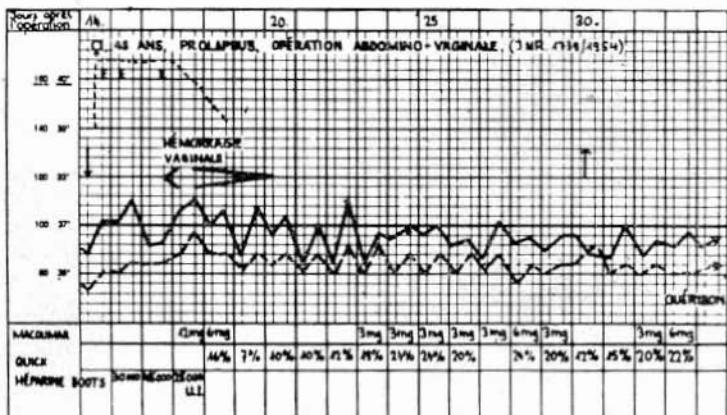


FIG. 16. Mujer intervenida de prolapo y sometida a tratamiento heparínico. Hemorragia por la herida operatoria el 16.^o día de la operación. Conducta idéntica a la seguida en el caso de la figura anterior.

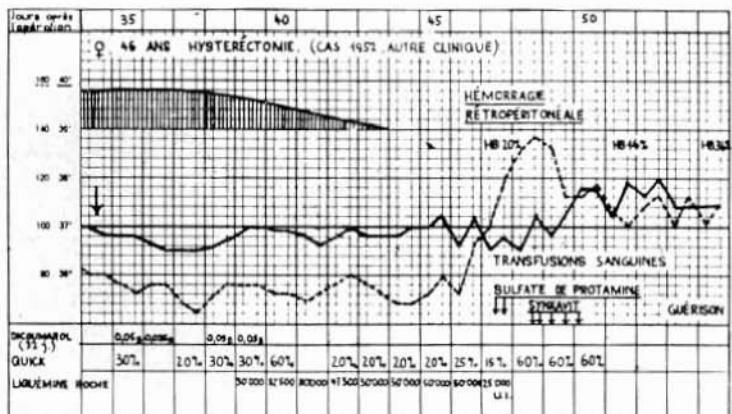


FIG. 17. Ejemplo de hemorragia retroperitoneal de caracteres alarmantes (14 % de hemoglobina) que obligó a la administración de protamina. Se hallaba bajo heparinoterapia, habiendo tomado antes dicumarínicos. Además de protamina se administró vitamina K₁ para neutralizar los dicumarínicos, junto a transfusión de sangre.

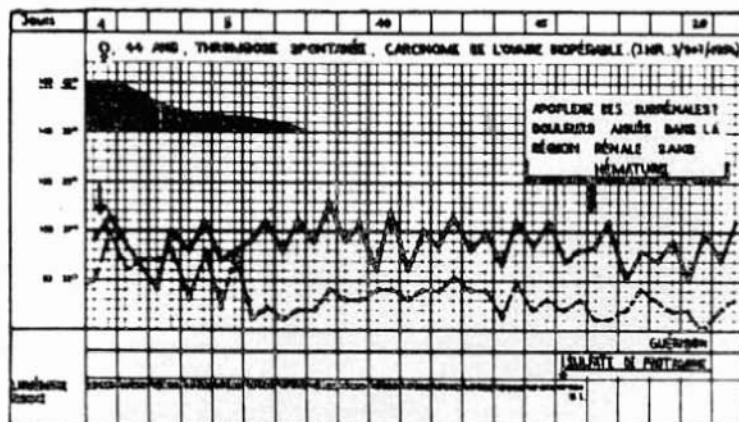


FIG. 18. Apoplejia de las suprarrenales durante tratamiento con heparina. Dolor lumbar sin hematuria. La administración de protamina solucionó el problema.

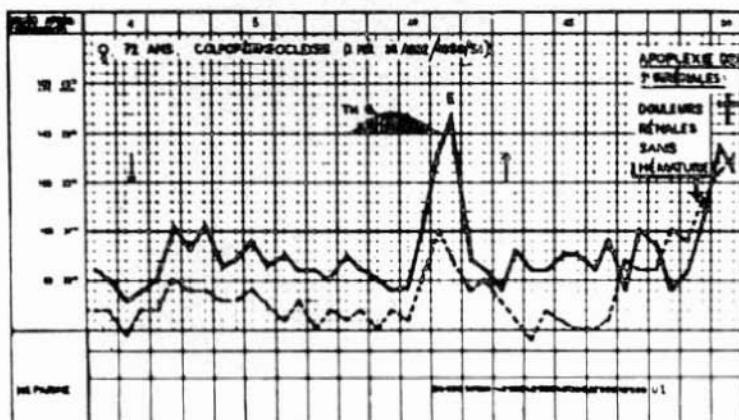


FIG. 19. Apoplejía de las suprarrenales durante la administración de heparina. En este caso, a diferencia del de la figura anterior, sólo se suspendió la heparina. La enferma falleció.

6. Postoperatorio. Nos remitimos a la figura 10. La hipercoagulabilidad durante varios días después de una operación explica dos hechos: Uno, los buenos resultados profilácticos frente a la tromboembolia obtenidos por **Olovson** (32), administrando dos dosis diarias de 50 mg de heparina, y los de **Anderson** y colaboradores (1), añadiendo 10 mg de heparina a cada litro de líquido administrado gota a gota; y otro, la desaparición rápida de las febrículas del postoperatorio que no cabe atribuir a infección de la herida ni a ningún proceso concomitante, mediante un tratamiento suave, p.e. de 100 a 150 mg tres veces al día por vía intramuscular. Es indudable que este tipo de febrícula se debe a pequeñas flebotrombosis regionales que no se extienden a los vasos principales y que no dan fenómenos de embolismo.

Dicho todo esto, vamos a las normas prácticas.

1.º Vía endovenosa, gota a gota. Se utiliza únicamente cuando el enfermo tiene instalada una fleboclisis permanente. Se aconseja añadir a cada litro de líquido entre 100 y 200 mg de heparina, inyectando a razón de 20 gotas por minuto. La velocidad subsiguiente se regula de acuerdo con los resultados del tiempo de coagulación, teniendo presente que no hay que pasar de alargamientos superiores a los 30 minutos.

2.º Vía endovenosa a dosis repetidas. Administrar una dosis de alrededor de los 50 mg cada cuatro horas. La dosis se varía de acuerdo con los criterios antes expuestos y determinando el tiempo de coagulación a las cuatro horas de las primeras inyecciones.

3.º Vía intramuscular y subcutánea. Lo más seguro es una dosis variable entre los 100 y los 250 mg, tres veces al día, de una heparina concentrada al 10 %.

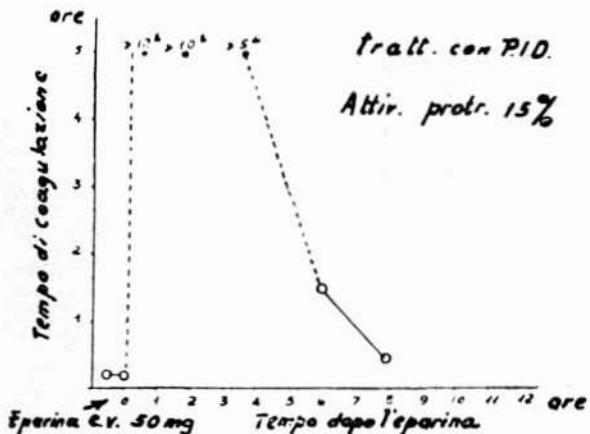


FIG. 20. La terapéutica anticoagulante nunca debe iniciarse con dicumarínicos para seguirla con heparina: es muy peligroso. Esta gráfica de BREDA (6) pone de manifiesto los grandes alargamientos del tiempo de coagulación con dosis mínimas de heparina cuando la protrombina está baja.

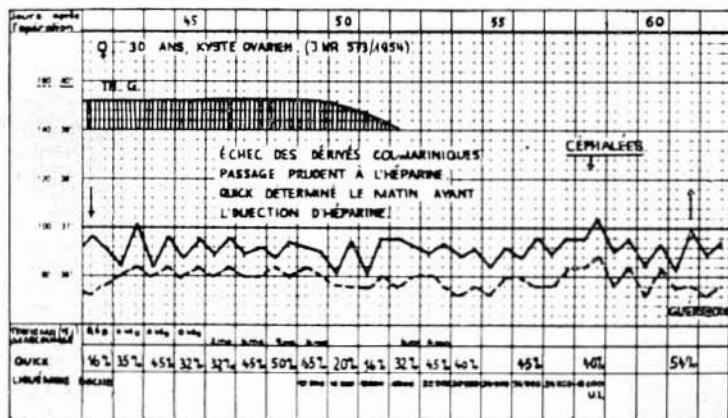


FIG. 21. Esta gráfica nos muestra cómo tras el fracaso del Marcoumar en una tromboflebitis de la pierna izquierda se pasa a la heparina con suma prudencia. Frente a unas cefalalgias se suspende la medición.

CUANDO NO DAREMOS HEPARINA

Hay momentos de extrema gravedad en que no hay más remedio que correr el riesgo de una hemorragia; pero fuera de estos casos, no heparinizaremos paciente alguno de los tipos que a continuación damos, al menos hasta pasados los días señalados: Parto normal: 3 días. Cesárea, histerectomía, apendicectomía, henniorrafia: 6 días. Gastrectomía, plastia perineal: 8 días. Amputación de mama, Wertheim: 10 días.

Otra contraindicación formal de la heparina la constituyen todas las discrasias hemorrágicas, la aortitis luética, el «cor pulmonale», la endocarditis lenta y los traumatismos y operaciones cerebrales; los enfermos renales y hepáticos han de ser en extremo vigilados.

Accidentes

Repasemos ahora otros motivos de contraindicación.

Hipersensibilidad: En extremo raras, las reacciones de hipersensibilidad se manifiestan como urticaria y «shock» anafiláctico (**Chernoff** [8], **Gotz** [17]) o como asma (**Hauch** [18]). Dentro de este capítulo podríamos considerar las reacciones locales (hinchazón, prurito) cuando la heparina se administra subcutáneamente y que ceden con antihistamínicos.

Como quiera que la hipersensibilidad se debe a impurezas proteicas que acompañan la heparina y que varían según el proceso de fabricación, lo aconsejable es cambiar de marca comercial.

Calambres de la extremidad enferma: Es un accidente muy molesto y que se caracteriza por unos calambres en la extremidad enferma que aparecen a poco de la administración de la heparina y duran varias horas. El dolor es lo suficientemente intenso como para que se tenga que suspender la heparina.

Hemorragias

Hemorragias externas: Es natural que en el curso de una heparinoterapia se hayan visto toda clase de hemorragias: hematurias, en primer lugar, y melenas, hematemesis, epistaxis, metrorragias y hemorragias a nivel de heridas operatorias. Como es lógico, es la importancia de la hemorragia lo que hará que disminuyamos o suprimamos la heparina, ya sea dejándola de administrar o incluso neutralizándola con una cantidad igual de protamina endovenosa, lo cual contra lo que pudiera parecer a primera vista es una rara eventualidad.

La conducta que preconiza **Merz** (29) consiste en disminuir la dosis para pasar a los dicumarínicos y suspender la heparina dos o tres días más tarde. La cantidad de dicumarínicos se regula de acuerdo con la prueba de Quick.

La figura 15 corresponde a una puérpera a la que se administra heparina a raíz de una embolia pulmonar. Al tercer día aparece hematuria, que al día siguiente alcanza proporciones importantes. Se comienza entonces a administrar Marcoumar y se suspende al otro día la heparina. Obsérvese como al descender la protrombina a niveles bajísimos se deja de dar por un día el Marcoumar en dos ocasiones.

En la figura 16 tenemos el ejemplo de una hemorragia por la herida operatoria, sobrevenida en el 16.º dia después de la intervención. La conducta fue idéntica a la seguida anteriormente.

Hemorragias internas: En la figura 17 tenemos un ejemplo de hemorragia retroperitoneal de caracteres alarmantes (14 % de hemoglobina) que obligó a la administración de protamina y que constituye en parte una muestra de lo que no debe hacerse: esto es comenzar el tratamiento con dicumarínicos y continuar con heparina. Observese como además de la protamina se administró vitamina K, para neutralizar los dicumarínicos.

Otra hemorragia temible es la púrpura cerebral, cuyas consecuencias —a menudo mortales— pueden evitarse con tal de suspender la medicación en cuanto el paciente se queja de dolor de cabeza después de cada administración de heparina.

Otra hemorragia también temible es la apoplejía de las suprarrenales. Sus prodromos se señalan por dolor lumbar sin hematuria. Ante este síntoma hay que actuar con rapidez, administrando protamina (fig. 18). La simple suspensión de la heparinoterapia puede no ser suficiente y llevar a la muerte del enfermo (fig. 19).

No es nuestra intención impresionar fuertemente al médico. Por muy dramáticos que sean, de todos los casos citados aquí sólo uno falleció. Piénsese, en cambio, en el número de fallecimientos por embolia pulmonar. Por esto **Merz** opina que en el dilema entre el progreso de la trombosis por dosis insuficiente y el peligro de hemorragia hay que aceptar este último como mal menor.

HEPARINA Y DICUMARINICOS

Como ya hemos apuntado antes, nunca debemos comenzar un tratamiento anticoagulante con dicumarínicos porque aplicar heparina después es sumamente peligroso.

La figura 20, tomada de **Breda** (6), nos pone de manifiesto los alargamientos del tiempo de coagulación con dosis mínimas de heparina cuando la protrombina está baja.

La figura 21 demuestra como tras el fracaso del Marcoumar en una tromboflebitis de la extremidad inferior izquierda se pasa con una prudencia exquisita a la heparina. Véase también como ante unas cefalalgias se suspende la medicación.

Del paso de la heparina a los dicumarínicos ya nos hemos ocupado implícitamente.

OTRAS PRECAUCIONES

1. Hay que huir de tratamientos que puedan enmascarar tromboflebitis, haciéndonos creer en una real mejoría clínica. El medicamento más destacado en este aspecto es la Butazolidina. En la figura 22 observamos una gráfica de una enferma en la que a pesar de emplear Butazolidina la trombosis progresó y sobreviene una embolia pulmonar. La heparina seguida de dicumarínicos resuelve el proceso.

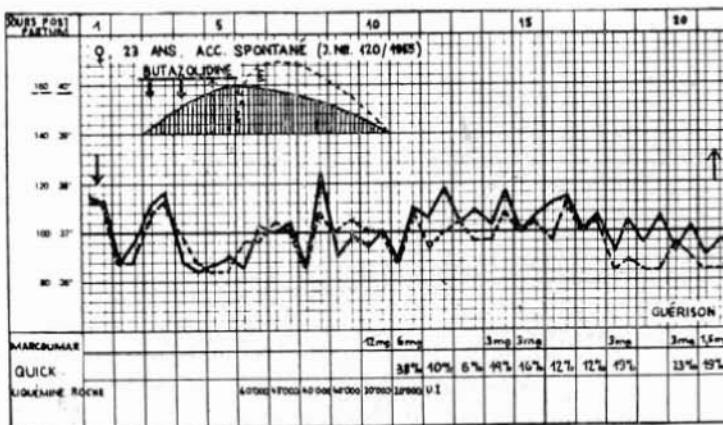


FIG. 22. Un caso donde a pesar de la administración de Butazolidina la trombosis progresó y se produce una embolia pulmonar. La heparina seguida de dicumarínicos resuelve el proceso.

En la figura 23 la Butazolidina enmascara un cuadro de tromboflebitis, sin evitar la segunda embolia pulmonar.

2. Una manera de producir vasodilatación de la extremidad inferior es la infiltración anestésica del simpático lumbar. Aunque Pratt (35) no ve inconveniente en que se realice durante la heparinización, Hohf (19) ha descrito hematomas retroperitoneales, por lo que lo mejor es abstenerse.

3. Cuando damos la heparinización por terminada (no antes de las tres semanas en la embolia pulmonar) y no prosigamos el tratamiento con dicumarínicos, no hay que suprimir la heparina con brusquedad, para evitar trombosis por rebote. Durante un día se administrará a media dosis.

4. Vale la pena que digamos algo sobre el manejo de la protamina. Esta substancia tiene gran afinidad con la heparina (Jorpes [23]). Esta afinidad es tan in-

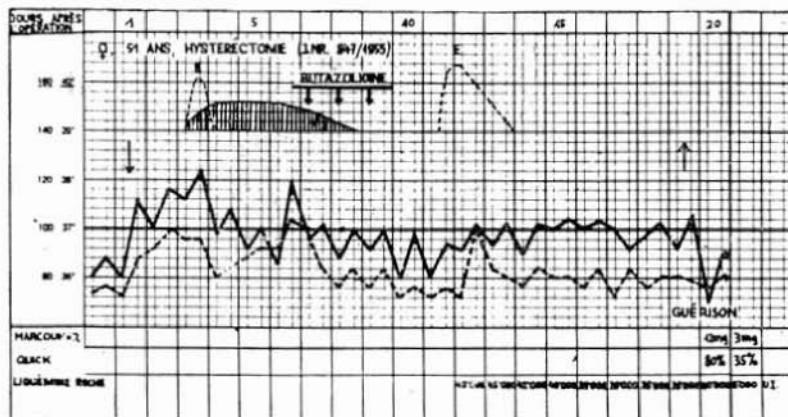


FIG. 23. Otro caso donde la Butazolidina enmascara una tromboflebitis, sin evitar la embolia pulmonar.

tensa que, incluso cuando la heparina está copulada a ciertas proteínas formando el factor clarificante, la protamina es capaz de inhibir esta actividad (**Parker** [33] y **Tracy, Merchant** y **Kao** [37]). Además la unión de la heparina con la protamina es irreversible, de manera que se destruye dentro del organismo antes de que aparezca heparina o sus metabolitos en la orina, como ocurre con la heparina libre (**Marbet** y **Winterstein** [28]).

En clínica se prepara y emplea el sulfato de protamina, que es soluble en agua a fin de poderlo inyectar en casos de sobredosificación de heparina.

No deja de ser curioso el hecho de que la protamina se comporta por sí misma como un anticoagulante, acción que ha sido atribuida por **Tocantins** (36) a una actividad antitromboplástica, por **Ferguson** (15) a una actividad antitrombínica y por **Mylon** y colaboradores (31) a que precipita el fibrinógeno. De todos modos esta actividad anticoagulante es mucho menor que la de la heparina. Y como quiera que la afinidad entre protamina y heparina es mucho mayor que la de la heparina para con los demás elementos que intervienen en la coagulación, podemos decir que en clínica la única acción válida de la protamina es la antiheparínica. No hay que olvidar que si bien el complejo formado por la unión de la heparina y la protamina carece por completo de actividad heparínica, también la protamina pierde todas las propiedades dichas.

Aparte de en las hemorragias por sobredosificación, la protamina se emplea en las ocasiones siguientes: a) Cuando queremos practicar una heparinización regional, por ejemplo de un miembro inyectando heparina intraarterial. Sí, por cualquier motivo, no es deseable que la heparina vaya a la circulación general, se instala un goteo de protamina en la vena principal (**Gordon** y colaboradores [16]). b) En las aplicaciones de riñón artificial cuando la heparinización general es peligrosa (**Gordon** y colaboradores [16]). c) Después de terminar una circulación extracorpórea. d) Si decidimos practicar una embolectomía o cualquier otro tipo de intervención de urgencia en un heparinizado, le administraremos protamina durante el acto operatorio, para pasadas cuatro horas volver a heparinizar el enfermo.

Posología y modo de empleo: Como han demostrado **Parkin** y **Kvale** (34), «*in vitro*» 1.5 mg de sulfato de protamina se combinan con 1 mg de heparina y la reacción tiene lugar de modo instantáneo. Por lo tanto frente a cualquier accidente hemorrágico en un enfermo heparinizado hay que administrar igual cantidad de protamina que de heparina administrada. Hay que pensar que por poco tiempo que haya transcurrido desde la administración de heparina que motivó la hemorragia una parte de heparina ha sido ya metabolizada o fijada por los tejidos.

Tampoco la cantidad de protamina debe ser mayor de la necesaria, ya que un exceso de protamina para «cubrirnos» podría dar lugar, por haberse anulado toda la heparina, a un alargamiento del tiempo de coagulación merced a las propiedades a que antes hemos hecho referencia.

La acción es instantánea y su efecto dura unas dos horas, lo cual hay que tener en cuenta cuando el accidente hemorrágico tuvo lugar con una inyección de heparina retardada administrada por vía intramuscular o subcutánea, cuya acción es superior a las dos horas. En tales casos la posología de la protamina habrá de ser la misma en miligramos que la heparina inyectada, si bien repartida en tres inyecciones dadas con intervalos de dos horas.

Frecuencia en el uso de la protamina: Su empleo puede decirse que es excepcional, fuera de algunas indicaciones quirúrgicas a las que ya nos hemos referido. Así, **Bauer** (3) nos habla de 627 pacientes afectos de tromboembolia, precisamente los casos en los cuales la heparinización debe ser más intensa, en los que registró sólo un 2 % de hemorragias y ninguna de ellas necesitó la aplicación de protamina. En otra serie de 67 enfermos con infarto de miocardio (**Engelberg** y **Kuhn** [13]), tratados durante un promedio de 59 meses, solamente tuvo que emplearse la protamina en tres casos.

Accidentes e intolerancias: Hay que administrar la protamina, cuya dosis corriente es de 50 mg, con lentitud por vía endovenosa. Se han observado efectos tóxicos en los animales cuando se ha hecho con rapidez y en grandes cantidades (**Jacques** [22]). Con esta precaución la tolerancia suele ser buena, pudiéndose administrar perfectamente hasta 200 mg en dos horas si fuese necesario (error en la administración de heparina). Por ello, sólo en los casos de empleo de protamina para corregir el alargamiento del tiempo de coagulación después de la práctica de una circulación extracorpórea se han visto reacciones tóxicas a la protamina (**Bartholomew** y **Barker** [2]).

Como es sabido son frecuentes los accidentes alérgicos, sobre todo locales, sufridos por los diabéticos a los que se administra protamina-zinc-insulina. Esto hizo temer la posibilidad de crear una hipersensibilidad frente a la protamina. Sin embargo, estos temores parecen infundados ya que lo que en realidad sensibiliza al diabético es la insulina.

LA HEPARINA COMO PROFILACTICO DE LA TROMBOEMBOLIA

Ya nos hemos referido a los trabajos de **Olovson** (32) y de **Anderson** y colaboradores (1) sobre este punto. Ahora bien, ¿está justificado dar heparina de un modo sistemático a todo individuo que sufre una intervención quirúrgica o buscando, en otros casos, un objetivo profiláctico? La respuesta es no.

Sin embargo, del examen de múltiples trabajos (10, 24, 25, 26 y 30) se ha llegado a la conclusión de que en las circunstancias siguientes hay una gran predisposición a la trombosis y, por tanto, el médico ante estos casos debe considerar la oportunidad de administrar la heparina a título profiláctico:

1. Pacientes que hayan sufrido una trombosis venosa o arterial.
2. Grandes intervenciones en personas mayores, obesas y que obligarán a largas estancias en cama.
3. Traumáticos, sobre todo de extremidades inferiores, que habrán de guardar cama durante mucho tiempo.
4. Puérperas que han sufrido flebitis durante el embarazo.
5. Parapléjicos.
6. Pacientes de edad avanzada con cáncer o insuficiencia cardíaca seria.
7. Quemados extensos que han de guardar cama.

RESUMEN

De manera sencilla el autor ilustra sobre la manera de administrar heparina y de controlar esta administración, con sus vías de administración, dosis, contraindicaciones, accidentes y antídotos. En este último aspecto se extiende bastante sobre el empleo de la protamina.

SUMMARY

Heparin is a physiologic anticoagulant while the action of coumarins is essentially toxic. Heparin may be administered intravenously. When injected in this way, its effect may be appreciated in 5 minutes. The duration of the effect depends on the dosage. The most physiologic method of giving heparin is by continuous intravenous infusion. With subcutaneous and intramuscular administration, doses must be higher, concentration must be superior, and some substance must be added in order to delay the absorption time and prolong the action. In severe cases the best way to administer heparin is intravenously. Intramuscular or subcutaneous administration may be used in the rest of the cases. Adequate doses are being used when the clotting time gets to 3 times its normal value. Lee-White's technic is ideal as a control method. Thromboelastography may also be used. In intravenous administration the dose will be 100-200 mg. for every 1,000 c.c. infusion at a speed of 20 drops per minute. This speed is to be regulated following clotting time controls. The coagulation time should never reach more than 30 minutes. In discontinuous intravenous administration we will use doses of 50 mg. every 4 hours. Dosage for intramuscular or subcutaneous administration is 100 mg. every 8 hours of a 10 % diluted heparin.

In some cases heparin should never be administered. These are: 1) In the first 3 days after a normal delivery. 2) In the first 6 days after a cesarean section, a hysterectomy, or an appendectomy. 3) In the first 8 days following a gastrectomy or any major surgical abdominal procedure. 4) In the 10 days following a breast resection, or Wertheim's operation.

In patients with liver and renal disturbances caution must be extreme. Two types of accidents may occur with the use of heparin: 1) Allergic reactions (extremely rare). 2) Hemorrhage. The hemorrhage can be external and internal. Protamine sulfate inactivates the action of heparin «in vivo» and «in vitro». It must be remembered that 1.5 mg. of protamine combine and neutralize 1 mg. of heparin. Nevertheless protamine is very seldom used. An anticoagulant treatment should never be started with coumarins. The shift from coumarins to heparin may be hazardous and even dangerous. Prophylactic use of heparin is not advised except in the following cases: 1) Patients which have already suffered an arterial or venous thrombosis. 2) Major surgical procedures in the old age group. 3) Traumatized patients which are to remain in bed for long periods of time. 4) Women in childbed with history of phlebitis during pregnancy. 5) Paraplegics. 6) Patients of the old age group with cancer or heart failure. 7) Patients with extensive burns.

BIBLIOGRAFIA

1. — ANDERSON, N. G.: "J. Lab. Clin. Med.", 38:585;1951.
2. — BARTHOLOMEW, L. G. y BARKER, N. W.: "Proc. Soc. Exper. Biol. Med.", 81:339;1952.
3. — BAUER, G.: Proc. I Conferencia Internacional sobre Trombosis y Embolismo, Basel 1954. Schwabe C., pág. 721.
4. — BERNARDI, R. y BIZZI, B.: Symposium sulla Eparina. Tamburini 1955. Pág. 69.
5. — BONO, F. y CORIPPO, C.: "Minerva Chir.", 9:1954.
6. — BREDA, R.: Symposium sulla Eparina. Tamburini, 1955. Pág. 86.
7. — BREDA, R. y BIZZI, B.: "Att. Soc. Lomb. Sc. Med. Biol.", 8:1953.
8. — CHERNOFF, A. I.: "New Engl. J. Med.", 242:315;1950.
9. — CIULLA, U.: Symposium sulla Eparina. Tamburini 1955. Pág. 217.
10. — COON, W. W. y COLLER, F. A.: "Surg. Gyn. & Obst.", 109:487;1959.
11. — ELIOT, R. S.; VON KAULLA, K. N.; BLOUNT, S. G. Jr.: "Circulation", 24:1206;1961.
12. — ENGELBERG, H.: "Surgery", 36:762;1954.
13. — ENGELBERG, H. y KUHN, R.: "Abst. Circ.", 22:745;1960.
14. — FERABOLI, M.: "Quand. Clin. Ost. Gin.", 7:689;1952.
15. — FERGUSON, J. H.: "Am. J. Physiol.", 130:759;1940.
16. — GORDON, L. A.; RICHARDS, V.; PERKINS, H. A.: "New Engl. J. Med.", 255:1025;1956.
17. — GOTZ, A.: "Ann. Int. Med.", 35:919;1951.
18. — HAUCH, E. W.: "Proc. Mayo Clin.", 27:163;1952.
19. — HOHF, R. P. y JULIAN, O. C.: "J. A. M. A.", 152:399;1953.
20. — IRIARTE, J. A.; ALONSO, D. L.; BABIO, J. L.; IRIARTE, M.; CALDERÓN, A.; ZULUETA, I.: "Gaceta Méd. del Norte", 12:216;1962.
21. — IRIARTE, J. A.; BABIO, J. L.; ALONSO, L.: "Rev. Clín. Española", 92:263;1964.
22. — JACQUES, B.: "Brit. J. Pharm. Chemother.", 4:135;1949.
23. — JORPES, J. E.: "Lancet", 2:975;1939.
24. — JORPES, J. E.: "Heparin in the Treatment of Thrombosis". Oxford, Medical Publications, 1946.
25. — LILLIE, R. H.; BUXTON, R. W.; DUFF, I. F.: "Arch. Surg.", 59:609;1949.
26. — LOEWE, L.; BERGER, L.; LASSER, R. P.: "Angiology", 2:26;1951.
27. — MLAGAMBA, S.: "Quand. Clin. Ost. Gin.", 7:703;1952.
28. — MARBET, R. y WINTERSTEIN, A.: "Helvet. Physiol. et Pharm. Acta", 9:24;1951.
29. — MERZ, W. R.: Symposium sulla Eparina. Tamburini 1955. Pág. 192.
30. — MILCH, E.; BERMAN, L.; EGAN, R.: "Arch. Surg.", 67:142;1953.
31. — MYLON, E.; WINTERNITZ, M. C.; DE SÚTO-NAGY, G. J.: "J. Biol. Chem.", 143:21;1942.
32. — OLOVSON, T.: "J. Internat. Col. Surg.", 12:843;1949.
33. — PARKER, F.: "Am. J. Path.", 36:19;1960.
34. — PARKIN, T. W. y KVALE, W. F.: "Am. Heart J.", 37:333;1949.
35. — PRATT, G. H.: "J. A. M. A.", 152:903;1953.
36. — TOCANTINS, L. M.: "Proc. S. Exp. Biol. Med.", 54:94;1943.
37. — TRACY, A. E.; MERCHANT, E. B.; KAO, V. C.: "Circ. Res.", 9:472;1961.