

Nuestra experiencia sobre terapéutica con anticoagulantes indirectos, usados ambulatoriamente durante largo tiempo, en las arteriopatías obliterantes crónicas periféricas (*)

A. M. RASO y P. SILVESTRINI

Istituto di Patologia Chirurgica e Propedeutica Clinica (Prof. F. Morino).
Università di Forino (Italia).

Desde hace tiempo se ha comprobado en sujetos que padecen de aterosclerosis una alteración de las propiedades de la coagulación sanguínea; tan es así que los extractos tisulares parecen gozar de propiedades trombógenas. Lyford y colaboradores (64), en una investigación cuyo fin era establecer las propiedades de suspensiones originarias de placas ateromatosas humanas, han hallado una reducción del tiempo de coagulación de la sangre total y del plasma normal, aceleración en la formación de trombos y una mayor tendencia a la agregación de las plaquetas normales. Estas propiedades coagulantes se hallan presumiblemente en relación con el contenido en ácidos grasos, fosfolípidos, colágeno y tromboplastina de los materiales ateromatosos.

En la relación entre aterosclerosis y trombofilia hay que tomar en consideración alteraciones de las paredes vasculares favorecedoras de la liberación de sustancias de naturaleza tromboplastínica, con activación de la cadena de reacciones coagulantes sanguíneas.

Por otra parte, está clara la relación entre lesiones ateroscleróticas, cuadro hiperdislipémico y estados trombofílicos, en el sentido de que en tales sujetos parece observarse un aumento de la actividad de coagulación y una reducción de la actividad fibrinolítica.

Los anticoagulantes indirectos vienen impropriamente definidos como «dicumarólicos», cuando sería más exacto establecer entre ellos una clara distinción en Cumarínicos (divisibles a su vez en mono y dicumarínicos) y derivados del fenilindandione.

Estas terapéuticas no pueden corregir un estado de hipercoagulabilidad; más bien inducen a un estado de hipocoagulabilidad capaz de bloquear los mecanismos de la coagulación, obteniendo por un lado un fin terapéutico limitando los fenómenos ya sucedidos y, por otro, una prevención de nuevos episodios tromboembólicos.

Es opinión general la que estos anticoagulantes deprimen en primer lugar el factor VII. Su mecanismo parece estar relacionado con una acción enzimática: la vitamina K, o un derivado suyo, sería el grupo prostético que uniéndose a un

(*) Original en español.

apoenzima forma un oloenzima; los antagonistas de la vitamina K, como los dicumarólicos, causarían una disminución del oloenzima, ocasionando la primitiva caída del factor VII (87).

En líneas generales, tras la administración oral de tales fármacos, la actividad protrombínica queda inalterada durante un cierto tiempo, para descender a las 12-36 horas y, entonces, con la suspensión del producto ascender de nuevo a valores normales en dos a siete días.

Basados en estos datos, los anticoagulantes indirectos pueden subdividirse en:

Short-acting (tipo Tromexan), con hipoprotrombinemia a las 18-36 horas y retorno a los valores normales en dos días después de su suspensión.

Long-acting (tipo Warfarin), con hipoprotrombinemia a las 72 horas y recuperación en siete días.

Intermediate-acting (tipo Sintrom y fenilindandione), los más usados en Italia, que representan un intermedio entre los dos precedentes.

El punto de ataque de los dicumarólicos parece hallarse situado en el hígado. Los anticoagulantes usados largo tiempo, además de una acción sobre el parenquima, parecen poseer también una acción sobre las células del SRE, reduciendo su capacidad. Es conveniente conocer los riesgos que una alteración en la función fagocitaria de este sistema puede acarrear. A este propósito, se ha observado numerosas infecciones virales en enfermos tratados durante largo tiempo con dicumarólicos, incluso en ausencia de focos endémicos o epidémicos de hepatitis viral (1).

Dichos fármacos tienen influencia además sobre la viscosidad sanguínea, en el sentido de disminuirla, mejorando la velocidad de la circulación periférica y disminuyendo la de la general (82); actúan también sobre los pequeños vasos, produciendo una dilatación, a veces intensa, y a largo plazo un estado de fragilidad parietal capilar (10).

Usados a dosis bastante elevadas parecen poseer, a su vez, una acción hipocolesterolémica. Estudios recientes han puesto también en evidencia una capacidad uricosúrica (45). Este hecho presenta interesantes conexiones, según algunos autores, con la acción patogenética desarrollada por el ácido úrico sérico en el determinismo de la aterosclerosis.

Un capítulo que parece estar de actualidad está representado por las interrelaciones existentes entre los dicumarólicos y los otros fármacos de uso más o menos común. En realidad se han observado acciones de potenciación, como sucede con la difenilhidantoína (46), ACTH (98), probenid, tiroxina, testosterona, PAS (49), digital y fármacos anti-MAO (50); análogamente, con el ácido salicílico, la tripsina (26), la fenilbutazona (46, 49), los cortisónicos (19) y algunos antibióticos.

Por el contrario, parecen poseer acción inhibidora los barbitúricos y el cloralio (22, 42, 49, 59, 89), los thioinhibidores, el alcohol, la reserpina y la clorpromazina; en tanto que la indometacina, la insulina y la tolbutamida no parecen tener influencia alguna (75, 86).

La acción anticoagulante indirecta parece ser bastante bien contenida por el óxido de la Vitamina K₁, mientras la Vitamina K común sólo posee efectos antidicumarólicos a dosis muy elevadas. En caso necesario cabría utilizar transfusiones, sanguíneas, etc.

Respecto a las vasculopatías periféricas, las indicaciones quedan representadas en resumen por todas las manifestaciones y complicaciones de las formas tromboembólicas, tal como se expone en el Cuadro I.

Como es natural, estos datos no revisten un carácter absoluto y tienen que adaptarse a las distintas situaciones, sin que dejen de presentarse contraindicaciones. Estas pueden ser:

Absolutas: Diátesis hemorrágicas, hipertensiones con diastólica superior a los 110 mm Hg, hemorragias en general, úlceras, pólipos y carcinomas viscerales, hepatitis y hepatosis graves, nefropatías graves, pre y postoperatorio inmediatos, pancreatitis (58), irresponsabilidad del paciente o del ambiente asistencial, etc.

Relativas: Diabetes mellitus, hipertensión moderada, período menstrual, vasculitis y capilaropatías, endocarditis bacteriana subaguda, sicopatías, etc.

En las contraindicaciones relativas es tarea del médico seguir el enfermo con particular cuidado. En tales casos es preferible, si es posible, posponer e incluso a veces no efectuar una terapéutica anticoagulante.

CUADRO I

Parámetros valorables	Terapéutica		Anticoagulantes
	quirúrgica	trombolítica	
Condiciones generales	buenas	no buenas	especialmente en geriatría
Topografía	alta (aorta, iliaca, femoral)	baja (poplítea)	baja
Grado de isquemia	severo	moderado	modesto
Tipos de oclusión	embolia	trombosis	estenosis progresiva
Duración	< 10 horas	< 24 - 72 horas máximo	—
Intervención precedente	no	sí	sí

Por lo habitual es conveniente iniciar la fase de ataque con el enfermo internado en un hospital. Cabe entonces utilizar la heparina, de modo particular en los casos agudos, para luego administrar los dicumarólicos al principio asociados y después solos, prorrogándolos ambulatoriamente. En las formas crónicas, la mayoría en nuestros casos, cabe instaurar de entrada una terapéutica anticoagulante indirecta.

Durante el tratamiento con dicumarólicos pueden producirse dos graves inconvenientes: la hiper y la hipocoagulabilidad. Cuanto corresponde a la primera ha

sido recientemente muy bien sintetizada y en su determinismo parece pueden alternarse tres diferentes mecanismos:

1. **Hipercoagulabilidad resistente.** Representada por casos en extremo raros. No obstante se han descrito transmisiones hereditarias de excepcional resistencia a los dicumarólicos (68, 79).

2. **Hipercoagulabilidad desencadenada por los propios anticoagulantes.** A) Por una terapéutica mal conducida: a) por fuertes dosis iniciales o b) por detención brusca del tratamiento. B) Por una terapéutica bien conducida, aunque es una forma rara y todavía mal conocida.

3. **Hipercoagulabilidad disociada en el curso de tratamiento anticoagulante.** Donde se observa una disociación entre los tantos por ciento de protrombina, el «test» de tolerancia a la heparina y el tromboelastograma.

En nuestra casuística también nos hemos encontrado frente a efectos de «rebote», si bien debidos en general a una brusca suspensión del tratamiento.

En el campo de las modificaciones de la coagulabilidad sanguínea todavía nos encontramos con casos de hipocoagulabilidad, lo que en general hay que atribuir a fuertes dosis de anticoagulantes por error por parte del médico o por una incorrecta educación del propio paciente.

Si han sido descritos casos en los que la ignorancia del sujeto bajo tratamiento había determinado cuadros clínicos graves (55, 61, 78), también se han publicado raras tentativas de homicidio (77, 85) o de suicidio (47). Son más frecuentes las descripciones de autoadministración fuera de la práctica médica común (14, 20, 97, 99), a cuyos pacientes los autores norteamericanos denominan «comedores de dicumarol».

En la estadística de las complicaciones, se reportan a dos diferentes elementos (18): a la acción del fármaco y a la enfermedad en tratamiento.

Mientras para lo segundo podemos referirnos al Cuadro I, para lo primero depende de la fisonomía individual de la enfermedad y de muchas variantes en conexión con la personalidad físico-psíquica y el factor socio-ambiental.

Los incidentes varían con la duración del tratamiento. En las terapéuticas a largo plazo las cifras oscilan entre el 6 y el 30 % por año, con un 0.3 a 1.5 % de mortalidad.

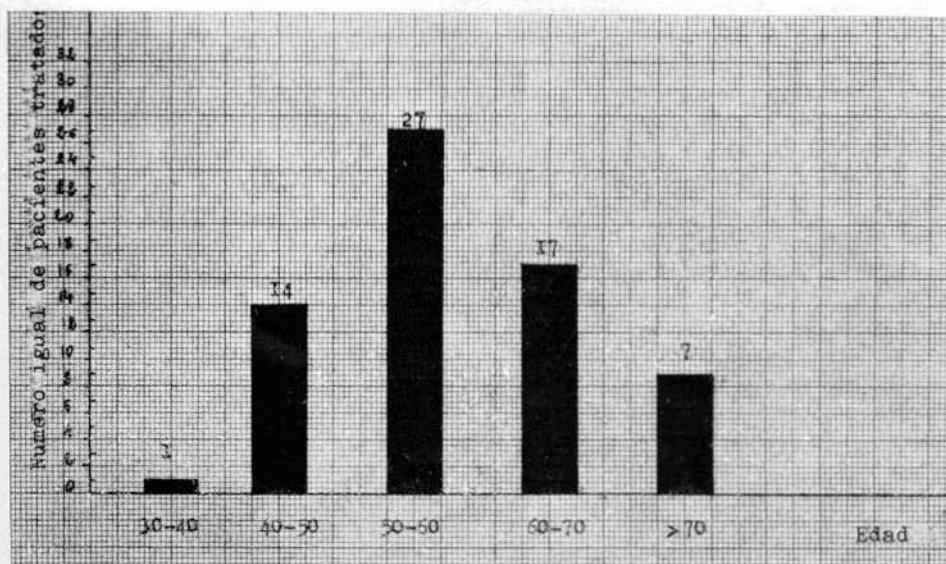
En los dicumarólicos se han señalado raras intolerancias, como fenómenos cutáneos, eritemas, formas urticarioides, queratitis, ulceraciones cutáneas y mucosas, alopecia, anorexia, leve intolerancia gástrica, diarrea y vómito, deficiencias en la resistencia capilar, etc.

Hay que señalar que estos fármacos atraviesan con facilidad el filtro placentario y aparecen en la leche materna (49).

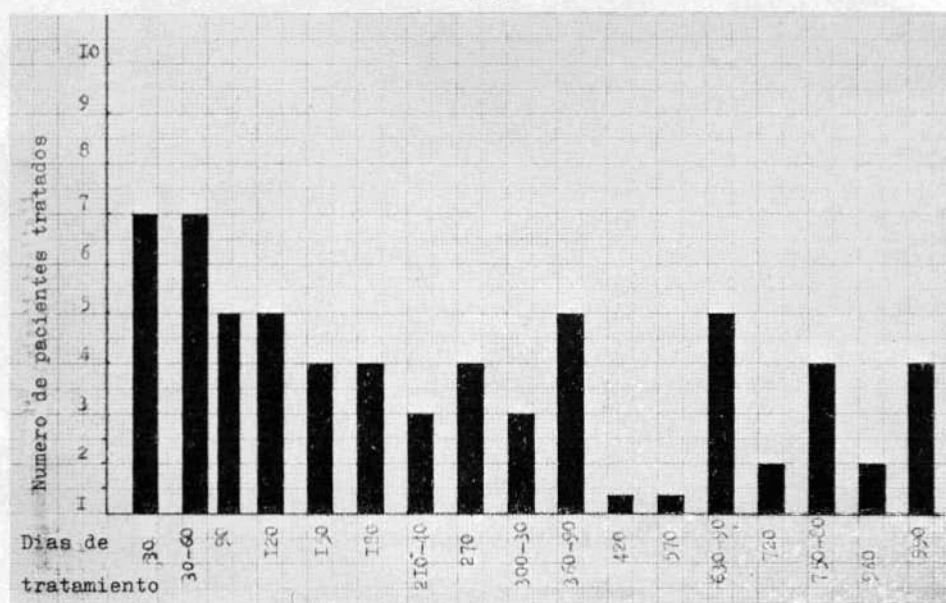
Los incidentes hemorrágicos han sido diversamente reportados según los distintos autores. **Martorell** (70, 71) ha relatado 255 casos de hemorragias, considerando que la mayor dificultad en el uso de estos productos es la falta de un «test» de laboratorio válido. **Pastor** (81) ha observado que la incidencia de hemorragia varía del 10 % en los sujetos hospitalizados al 40 % en los tratados ambulatoriamente largo tiempo.

Existen además particulares formas de hemorragias que por sus peculiaridades son resaltadas por varios autores. Corresponden a síndromes por parte del aparato digestivo, con frecuentes cuadros de obstrucción intestinal (7, 8, 40, 41,

CUADRO II
RELACION ENTRE NUMERO DE PACIENTES Y EDAD



CUADRO III
RELACION ENTRE NUMERO DE PACIENTES Y PERIODO DE TERAPEUTICA EN DIAS



44, 80, 83, 94). Sus causas se atribuyen fundamentalmente a dos elementos: los hematomas intramurales y las hemorragias digestivas independientes de tales hematomas (62). Cabe observar además hematomas laringofaríngeos, hemorragias sublinguales (9), hematomas retroperitoneales (67), púrpuras (17), hemorragias ováricas (74, 93), hemorragias fetales (53), necrosis cutáneas (24, 28, 52, 96), hematomas de los músculos rectos abdominales (5, 6, 11, 13, 25, 76), rara vez hemartro y hemopericardio (36, 51), necrosis mamarias (38, 56, 54, 63).

Mayor importancia revisten las hemorragias cerebromeningeas y los hematomas epidurales de raquis (72, 95), las hematurias (35, 91) y los hematomas de las suprarrenales, de pronóstico gravísimo (21, 60, 65, 73).

La terapéutica anticoagulante en las arteriopatías periféricas encuentra una convalidación en la teoría de la patogenia de la aterosclerosis (29, 30, 31): el espesor de la pared arterial parece ser resultado de sucesivos trombos murales que quedan gradualmente incorporados a la propia pared vascular, el primer error siendo presumiblemente ligado a una alteración de las tunicas vasculares, aún en el sentido de una sola disorosis.

En los últimos años se ha asistido a un aumento de los estudios y de las investigaciones sobre anticoagulantes indirectos en las arteriopatías periféricas, sobre todo en cuanto hace referencia a la terapéutica a largo plazo (3, 4, 12, 15, 16, 27, 37, 48, 57, 66, 69).

En la casuística de **Ejrup** (32), el 70 % de los enfermos presentó una mejoría, el 20 % quedó sin variación y un 10 % empeoró.

Según otros, las ventajas de tal terapéutica serían mínimas, eso sí, siendo marcadamente reducida la incidencia de amputaciones (90).

MATERIAL Y METODO

Hemos basado nuestra experiencia en un total de 66 pacientes, 60 de ellos hospitalizados y 6 vistos ambulatoriamente, afectos todos ellos de vasculopatía periférica y distribuidos de la forma siguiente: 55 con aterosclerosis, 3 con arteriopatía diabética, 4 con embolia, 1 con arteriopatía postraumática, 2 con fenómeno de Raynaud y 1 con tromboflebitis.

En 9 de ellos existían lesiones tróficas o gangrenosas antes del tratamiento, habiéndose practicado, precedentemente o durante la terapéutica, 15 gangliectomías mono o bilaterales, 1 gangliectomía cervical, 1 simpatectomía periarterial, 2 desobliteraciones con «patch», 1 «by-pass» femorofemoral. Además, entre grandes o pequeñas, nos vimos obligados a realizar 4 amputaciones.

Se trataba de 65 sujetos del sexo masculino y de una sola mujer. Todos fumadores. La edad media oscilaba entre los 30 y los 60 años, con algunos superiores a los 70; la mayor incidencia estaba comprendida entre los 50 y 60 años de edad (Cuadro II).

Se efectuaron un total de 698 valoraciones del complejo protrombínico, en tiempo variable desde pocos días hasta un máximo de 45 días, según los valores hallados cada vez.

El tratamiento se efectuó desde un mínimo de 30 días hasta un máximo de 990 días (Cuadro III).

Se intentó seleccionar los pacientes, escogiendo en particular aquellos que presentaban mayores características de colaboración, sin tener demasiado en cuenta su desarrollo intelectual, dado que la mayor parte de ellos eran sujetos procedentes de la clase agrícola. Por otra parte, además, hemos escogido de modo especial los que representaban una patología en la que era presumible una posible mejoría tras el tratamiento anticoagulante.

Se excluyeron todos aquellos en que existían motivos de contraindicación, practicando controles de laboratorio mono, bisemanales o mensuales según la situación del complejo protrombínico, analizando de vez en cuando la orina y realizando pruebas de funcionalismo hepático.

Se asoció, además, a menudo, una terapéutica con fármacos lipotrópicos y hepatoprotectores, naturalmente privados de vitaminas del grupo K.

Se puso particular interés en educar al enfermo mediante sesiones y coloquios efectuados personalmente, dándoles también, además de los datos sobre el comportamiento de la terapéutica y la posología, indicaciones para casos de hemorragias. Les rogamos nos tuvieran al corriente de posibles complicaciones, insistiendo en la necesidad de nuestra supervisión en casos de intervenciones. Por último, entre sus documentos de identidad hicimos figurar los datos relativos a la terapéutica que realizaban, ante la eventualidad de accidentes traumáticos con pérdida de conciencia.

Se favoreció, además, la formación de una «conciencia farmacológica», informando a nuestros pacientes de los peligros derivados de la asociación con otros fármacos; señalando también a sus médicos los inicios y progresividad del tratamiento.

Menos en algunos, en los cuales la terapéutica se inició con heparina, nos hemos servido de una sustancia monocumarínica, la 3-(-alfa-(4-nitrofenil-beta-acetil-etil)-4-hidroxicumarina, cuya experimentación clínica ha sido comprobada por diferentes autores, sobre todo en este caso en el campo de la patología vascular (32, 3, 34, 43, 84).

Atendiendo a todo ello, efectuamos el ataque terapéutico con 8 mg del producto, lo que corresponde a dos comprimidos el primer día. La misma dosis el segundo día. El tercer día 4 mg, lo que corresponde a un comprimido; efectuando entonces un nuevo control para verificar los valores obtenidos y para iniciar el mantenimiento con dosis oscilantes según los casos entre 1 y 4 mg (1/4 a 1 comprimido). Así hemos obtenido por lo común valores deseados, sin exponernos demasiado a posibles hemorragias.

En la valoración del complejo protrombínico durante la terapéutica ambulatoria nos hemos confiado a un nuevo micrométodo que ofrece la ventaja de una extrema rapidez, unida a la tasación en sangre total y no sólo sobre el plasma, usufruyendo de la tromboquinasis G 23787, que parece obviar las desventajas de las tromboplastinas comunes en el comercio (23, 39).

Los resultados así obtenidos han sido expuestos cada vez sobre gráficas de simple factura, basadas en coordenadas cartesianas. Sobre las abscisas hemos reflejado el período de tratamiento en días y sobre las ordenadas los valores del complejo protrombínico sólo en relación al tanto por ciento. Para mayor facilidad, hemos señalado la posología en comprimidos o fracciones de ellos; y también los

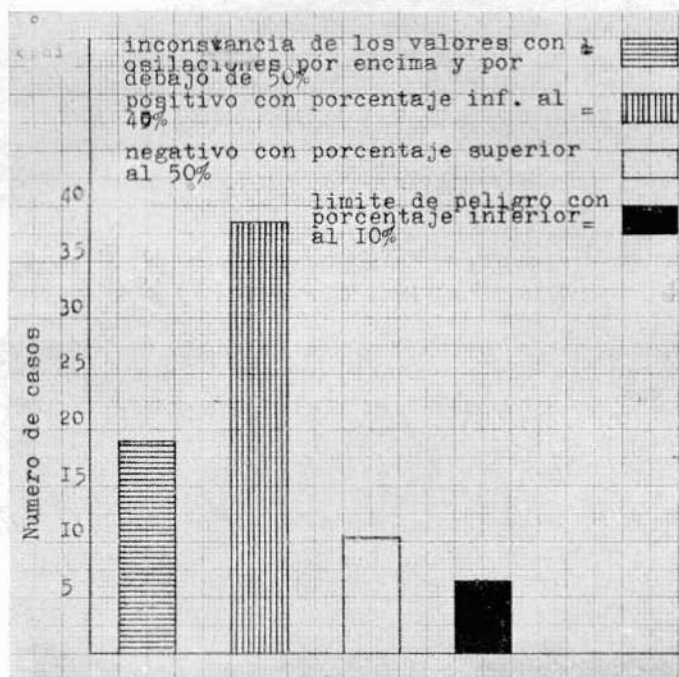
eventuales incidentes durante el tratamiento. En caso de necesitar suspender el tratamiento, lo hemos hecho de modo gradual a fin de evitar posibles efectos de rebote.

RESULTADOS Y CONSIDERACIONES PERSONALES

En la valoración de los resultados nos hemos basado en tres parámetros: 1.º Valores del complejo protrombínico, 2.º incidencia de las complicaciones y 3.º modificaciones clínicas, subjetivas, y el examen objetivo mediante semiología instrumental y sobre todo en eventuales intervenciones quirúrgicas, índice de un empeoramiento de la situación local.

CUADRO IV

RESULTADOS TERAPEUTICOS BASADOS EN DATOS DEL COMPLEJO PROTROMBINICO



En relación al primer punto, es de cierto interés observar como en el momento de la «inducción terapéutica» se ha manifestado a menudo un particular efecto de rebote, relativo a la instauración de la dosis de mantenimiento. Dosis que, continuada, permitía conseguir en general en breve plazo los valores pseudo-optimales. Tal dato ha sido explicado por la falta inicial por parte del paciente de

una adaptación inmediata en el equilibrio de los propios sistemas hemocoagulantes.

Hemos observado la falta de interferencias farmacológicas en sujetos diabéticos y, como tales, bajo terapéutica causal asociada a los dicumarólicos.

Hemos observado una «inconstancia» de los tantos por ciento y de los tiempos de protrombina, sobre todo en el inicio de la terapéutica, en 18 pacientes, con restos de los valores por encima y por debajo del 50 %.

Han sido consideradas «negativas» las terapéuticas en las cuales los valores se mantenían, aun de modo variable, sobre el 50 %. Tal hecho se verificó en 11 pacientes.

Han sido considerados «peligrosos» los sujetos en los cuales los valores del complejo protrombínico han descendido algunas veces por debajo del 10 %: 8 pacientes.

Por el contrario, han sido «positivos» los resultados con valores inferiores al 40 %, después de un «rodeje» inicial: un total de 37 (Cuadro IV).

En 9 casos hemos preferido suspender al tratamiento. La mayor parte de ellos eran ajenos a cualquier forma de colaboración activa, afirmándolo «a priori» y no manteniendo lo que se les había prescrito.

El valor de 40 % en el porcentaje de protrombina sostenido por nosotros como límite máximo de positividad parece ser particularmente elevado, estando los autores de acuerdo sobre porcentajes óptimos de un 15 a 30 %.

Es necesario, eso sí, considerar el tipo de tratamiento practicado por nosotros, es decir ambulatorio. El límite máximo ha asumido muy a menudo el solo significado de saltuarios «spikes», en relación también al momento en que se ha obtenido la sangre y a todas las otras causas posibles de error, por parte nuestra o del paciente, el cual no siempre se ha preocupado de señalarnos intemperancias, intolerancias o incidentes.

Las determinaciones del complejo protrombínico se han efectuado siempre personalmente por dos de nosotros, con la misma técnica y conocimiento de los problemas.

Entendemos por terapéutica ambulatoria a largo plazo los tratamientos protraídos por un período de tiempo superior al usual. Partimos por lo tanto de la presuposición de que los cumarínicos si por una parte no pueden reducir un hecho trombótico activo, por otra, poseen una acción profiláctica en relación a las posibles manifestaciones embólicas o a la tendencia clásica a la extensión del propio proceso trombótico.

Desde el momento en que los miembros inferiores no representan otra cosa que una sede particular de una enfermedad de carácter generalizado, pensamos que tales fármacos pueden ejercer su actividad propia también a nivel del sector coronario y cerebral. Esto parece convalidado no sólo por el efecto hipoprotrombinémico de los dicumarólicos sino también por su acción sobre el metabolismo del colesterol, de los ácidos grasos y del ácido úrico.

En relación a las modificaciones subjetivas y objetivas de la sintomatología, nos hemos basado sobre un estricto criterio clínico. Y hemos tenido que intervenir quirúrgicamente 8 pacientes que presentaban, a distancia media de dos años, un empeoramiento de la sintomatología, efectuando 5 gangliectomías lum-

bares mono o bilaterales, 2 desobstrucciones con «pach», 1 «by-pass» femoro-femoral y 4 amputaciones mayores o menores.

En conjunto, hemos observado una mejoría en la sintomatología subjetiva y objetiva en 34 casos, permaneciendo estacionarios 12, mientras suspendimos el tratamiento en 9 pacientes. En uno solo de estos últimos se presentó una melena en relación con un neoplasma de colón que había pasado inadvertido precedentemente. En este caso, la manifestación, dependiente de una hiperdosificación determinada por ignorancia o superficialidad del paciente, adquirió carácter diagnóstico (25).

El último parámetro valorable queda representado por la incidencia de las complicaciones, sobre todo de carácter hemorrágico. No queremos reportar los factores que pueden llevar a tal estado, pero sí hacer algunas consideraciones sobre lo que hemos definido como «ineducación terapéutica», que vale tanto para el paciente como para el sanitario que la dirige. En relación a lo expuesto, ya hemos citado los posibles homicidios o suicidios con tales fármacos y que pueden asumir el mismo significado, ya legal, ya clínico, que los barbitúricos, mejor conocidos por la población.

Entre las contraindicaciones hemos señalado los estados psicóticos y psico-neuróticos, ya que, propio de estos sujetos, se han observado fenómenos de autosuministración (Dicoumarol-eaters, de los autores norteamericanos).

Se trata, así, de escoger entre los futuros pacientes no sólo aquellos de una posible mejoría, o en los cuales no cabe instaurar una terapéutica fibrinolítica o quirúrgica, sino también aquellos que presenten garantías suficientes de comprensión en relación a esta modalidad terapéutica. No obstante, conviene no exagerar las recomendaciones para evitar crear estados de temor o negativismo que induzcan al sujeto a una baja dosificación.

En 8 casos nos encontramos con una hipocoagulabilidad no acompañada de signos objetivos, probablemente imputable a errores de parte del observador o a causas técnicas e incluso a errores posológicos por parte del paciente.

Sólo en un caso se observó hematuria, que fue controlada con rapidez por disminución de la dosis; y en 3 pacientes aparecieron equimosis cutáneas y conjuntivales (Cuadro V).

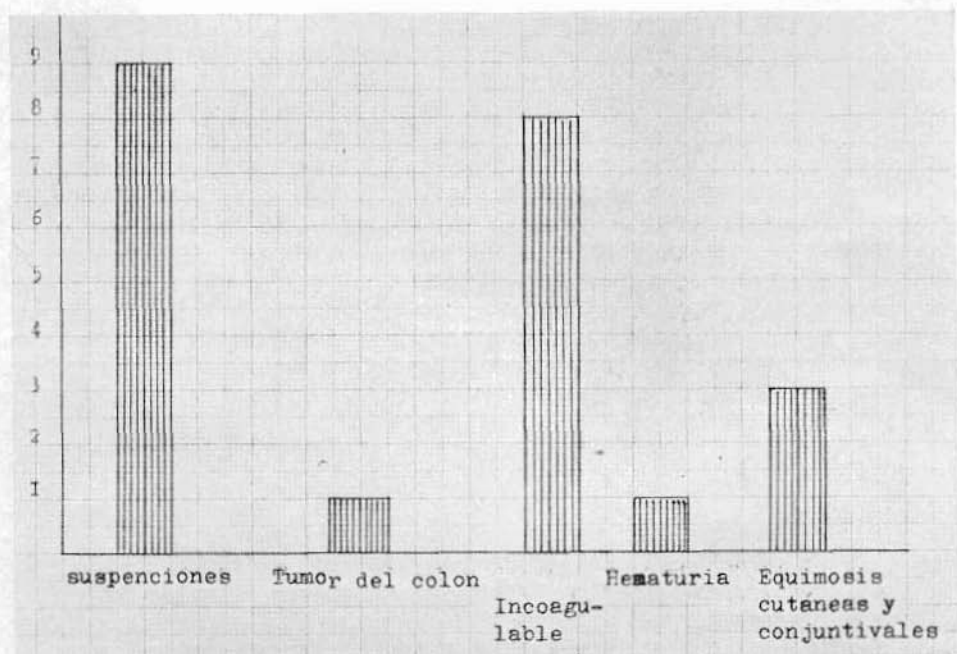
En último análisis, hemos efectuado una comparación de los tres distintos parámetros valorables (Cuadro VI). De ella se deduce un cierto equilibrio entre los resultados del complejo protrombínico y la valoración clínica, mientras que en relación a la negatividad existe una cierta discrepancia: 11 casos a la observación del primer factor y 20 en el segundo. En tal caso el laboratorio no ha sido coherente con los datos clínicos.

Debemos considerar, por otra parte, que en 9 casos nos hemos visto obligados a suspender la terapéutica por numerosos factores como son pequeñas intervenciones, avulsiones dentarias, falta de posible observación, etc.

De cuanto hemos tomado brevemente en consideración, resulta la importancia que asumen los distintos criterios de valoración y las modalidades de laboratorio de la propia valoración. En este sentido, nosotros retenemos positiva nuestra experiencia a la luz de las observaciones durante tres años de tratamiento ambulatorio con fármacos dicumarólicos.

CUADRO V

COMPLICACIONES EN EL TRATAMIENTO AMBULATORIO A LARGO PLAZO



CUADRO VI

COMPARACION DE LOS DIFERENTES PARAMETROS VALORABLES

Constancia del complejo protrombínico (Cuadro IV)	Complicaciones (Cuadro V)	Valoración clínica
Positividad: 37 casos	Incoagulabilidad: 8 casos	Mejoría subjetiva y objetiva: 34 casos
Negatividad: 11 casos	Hematuria: 1 caso	Estacionarios: 12 casos
Inconstancia: 18 casos	Equimosis cutáneas y conjuntivales: 3 casos	Intervenciones: 8 casos
En estos hubo momentos de peligro, con descenso por debajo del 10 % en 8 casos.	Evidenciación de un neoplasma de colon: 1 caso	Amputaciones: 4 casos
		Empeoramiento subjetivo y objetivo: 8 casos.

Queremos, pues, subrayar brevemente la importancia de las interrelaciones farmacológicas, por las varias acciones potenciadoras o inhibidoras que de ello pueden nacer.

Es interesante, además, resaltar que los dicumarólicos tienen que ser usados con cierta cautela, no sólo en pacientes con leve insuficiencia hepática sino también en sujetos que habitan localidades donde se ha manifestado la existencia de focos de hepatitis viral.

Hay que tener en cuenta que una terapéutica antidotica, basada en el uso de la vitamina K, de la fracción PPSB, transfusiones sanguíneas, etc., aunque puede combatir los fenómenos hemorrágicos, su acción no se manifiesta de inmediato, como sucede por ejemplo entre la heparina y el sulfato de protamina; su acción tiene lugar transcurrido un cierto tiempo de latencia, lo que depone con claridad en favor de un efecto tóxico de las antivitaminas K no sólo sobre el parénquima hepático sino también sobre otros y los vasos de menor calibre.

No es posible valorar de un modo general la oportunidad de iniciar una terapéutica anticoagulante en sujetos que presenten contraindicaciones relativas. Cada vez será necesaria una valoración subjetiva profunda tanto desde el punto de vista clínico como de laboratorio.

A nuestro parecer, podemos por lo tanto concluir que la terapéutica anticoagulante dicumarólica a largo plazo ambulatoria puede ofrecer resultados positivos, sobre todo más en el sentido profiláctico que terapéutico, siempre y cuando se observen algunas normas fundamentales y los pacientes sean seguidos continuamente, aun desde un punto de vista hético-renal.

De esta terapéutica obtienen beneficio en modo particular los sujetos de edad avanzada en los cuales no es oportuno proceder a intervenciones quirúrgicas y los arteriopáticos de base aterosclerótica con procesos trombóticos antiguos.

La terapéutica anticoagulante, por último, permite, dado el probable impedimento a la evolución trombótica, un mayor movimiento activo de las masas musculares, favoreciendo así el desarrollo de una circulación colateral, lo que en parte explicaría las mejorías subjetivas y objetivas resaltadas por nosotros.

RESUMEN

Después de las experiencias efectuadas en 66 enfermos tratados por terapéutica anticoagulante durante un período de tres años, los autores exponen los resultados obtenidos junto a unas observaciones de carácter no sólo teórico sino práctico. Concluyen que dicha terapéutica es positiva en particulares sujetos, si bien bajo la necesidad absoluta de un continuo control clínico y de laboratorio.

SUMMARY

The experience of the authors about anticoagulant therapy on 66 patients, during a period of three years, is presented. The results, theories and practical observations are related. The authors conclude that their action, in particular cases, is positive. However, a clinical and a continuous laboratory control is absolutely necessary.

BIBLIOGRAFIA

1. Adlercreutz, E. y Petersson, T.: Anticoagulants et système reticuloendothelial. «Lancet», 1:470,1963.
2. Allen, E. V.; Hines, E. A.; Kvala, W. F.; Barker, N. W.: The use of dicoumarol as an anticoagulant: experience in 2.307 cases. «Ann. Int. Med.», 27:371,1947.
3. Audier, M.: Limites et difficultés du traitement anticoagulant dans les angiopathies périphériques. «Coeur et Med. Int.», 3:355,1966.
4. Audier, M. y colaboradores: Must routine anticoagulant treatment be used in arteritis of the extremities? «Marseille Med.», 103:211,1966.
5. Axelrod, M. y Kleinfeld, M.: Unusual complications in dicoumarol therapy. «New York State J. Med.», 51:2789,1951.
6. Babb R. R.; Spittel, J. A.; Bartolomew, L. G.: Rectus abdominis haematoma from anticoagulant. «Mayo Clinic Proc.», 40:760,1965.
7. Beamosh, R. E.: «Lancet», pág. 390, 19 agosto 1961.
8. Benedetti-Valentini, S.: Síndrome addominale acuta a tipo occlusione intestinale nella intossicazione dicumarolica. «Min. Chir.», 9:1.179,1954.
9. Bertocchi, L. y Borio, P.: Grave emorragia sottolinguale secondaria ad un trattamento con anticoagulanti. «Min. Otolaring.», 16:113,1966.
10. Blake, T. M.; Wood, E. G. Jr.; O'Moore, D.; Neel, R. G.: L'action vasodilatatrice des dérivés de la coumarine. «Am. J. Med. Sc.», 243:598,1962.
11. Boltansky, E.; Neyer-Heine, A.; Dubois, J.; Sebire, C.: Hématome du grand droit à forme tumorale au cours de la cure anticoagulante d'un infarctus du myocarde. «Arch. Mal. App. Dig.», 47:1.232,1958.
12. Borchgrevich, C. F.: Long-term anticoagulant therapy in angina pectoris. A follow-up study. «Lancet» 1:449,1962.
13. Borkovich, K. H. y Stafford, E. S.: Acute anemia and abdominal tumor due to haemorrhage in rectus abdominis sheath, following anticoagulant therapy. «Arch. Int. Med.», 117:103,1966.
14. Bowie, E. J. W. y Todd, M.: Anticoagulant malingerers (The dicoumarol-Eaters). «Am. J. Med.», 39:855,1965.
15. Bradley, M. H.: Long-term anticoagulant therapy. Practical approach. «J. Florida Med. Ass.», 54:569,1967.
16. Buser, P.: Profilassi delle trombosi ed embolie. «Schweiz. Med. Wschr.», 87:1.020,1957.
17. Cahan, A.: Hemorrhage and purpura caused by Dicoumarin. «New Engl. J. Med.», 228:820,1943.
18. Castiglioni, G. y Tamborini, G.: Terapia anticoagulante protratta dell'arterio e venopatico a tendenza trombo-embolica. «Chirurgia Italiana», 10, fasc. 3,1958.
19. Cavallini, A. y Serio, G.: L'ematoma spontaneo del muscolo retto addominale in corso di terapia anticoagulante. «Gazz. Int. Med. Chir.», 68:254,1963.
20. Gosgriff, S. W.: Hemorrhage due to self-medication with bishydroxycoumarin. «J. A. M. A.», 153:547,1953.
21. Coury, Ch.; Thibault, Ph.; Bourdarias, J. P.: Hématomes bilatéraux des capsules surrénales. «Coeur et Med. Int.», 4:15,1965.
22. Cucinell, S. A. y colaboradores: Drug interaction in man: 1.º Lowering effect of phenobarbital on plasma levels of bishydroxycoumarin (Dicoumaron) and diphenylhydantoin (Dilantin). «Clin. Pharm. Ther.», 6:420,1965.
23. De Benedetti, V. y Limone, G.: Esperienze su tromboplastine del comercio per la determinazione del tempo di protrombina. «Progr. Med.», 7:272,1951.
24. De Geeter, L. y Sluys, Ch.: Nécrose cutanée due aux anticoagulants. «Acta Chir. Belg.», 64:850,1965.
25. De Laurentis, D. A. y Rosemond, G. P.: Hematoma of the rectus abdominalis muscle complicated by anticoagulation therapy. «Am. J. Surg.», 112:859,1966.
26. De Soldati, L. y Castro, C. M.: Diez años de experiencia con la medicación anticoagulante. «Angiopatías», 5:14, 1965.
27. Deutsch, E.: Anticoagulants in the therapy of peripheral arterial circulation disorders. «Wien. Klin. Wschr.», 76: 151,1964.

28. Doczy, P. y Mühle-Aldea, M.: Haemorrhagic cutaneous necrosis. A severe complication of dicoumarin therapy. «Rum. Med. Rev.», 19:29;1965.
29. Duguid, J. B.: «J. Path. Bact.», 60:57;1948.
30. Duguid, J. B.: «J. Path. Bact.», 67:207;1954.
31. Duguid, J. B.: «Lancet», 1,891;1954.
32. Ejrup, B.: Il Sintrom nel trattamento prolungato delle turbe periferiche dell'irrorazione sanguigna. «V Kongress d. Europ. Ges. Haemat.», p. 468;1955.
33. Ejrup, B.: Experience with Sintroma «Geigy» as an anticoagulant used mainly in the long-term treatment of peripheral arterial obliteration; II The therapeutic effect of long-term treatment. «Svensk. Lakartion», 58:426;1961.
34. Ejrup, B.: Experience with Sintroma «Geigy» as an anticoagulant, especially in the long-term treatment of peripheral arterial obliterations. «Svensk. Lakartion», 58:257;1961.
35. Faivre, G.; Gilgenkrantz, J. M.; Cherrier, F.; Fauchier, J. P.; Rebeix, G.: Les hématuries révélatrices des néphropathies lors des traitements anticoagulants. «Ann. Med. Nancy», 4:561;1965.
36. Fell, C. S.; Rubin, I. L.; Elsenberg, C. D.; Hurtwitt, S. E.: Anticoagulant-induced hemopericardium with tamponade: its occurrence with absence of myocardial infarction or pericarditis. «New Engl. J. Med.», 272:670;1965.
37. Fialko, V. A.: Early diagnosis and anticoagulant therapy of thrombosis and embolism of the arteries of the extremities in a first aid service. «Klin. Med. (Moskva)», 43:146;1965.
38. Flood, E. P.; Redish, M. H.; Bocick, S. J.; Shapiro, S.: Thrombophlebitis migrans disseminata: Report of case in which gangrene of the breast occurred; observation on therapeutic use of dicoumarol. «N. Y. St. J. Med.», 43:1.121;1943.
39. Ganglio, M.: Sull'utilità pratica della sospensione de trombocinasi G-23787 nella determinazione del tempo di protrombina. «Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.», 28:fasc. 1;1952.
40. Gilbert, A. y Jorgenson, N.: Small bowel obstruction due to hemorrhage to anticoagulant therapy. «Am. J. Surg.», 90:945;1960.
41. Goldfarb, W. B.: Coumarin-induced intestinal obstruction. «Ann. Surg.», 161:27;1965.
42. Goss, J. E. y Dickhaus, D. W.: Increased bishydroxycoumarin requirements in patients receiving phenobarbital. «New Engl. J. Med.», 273:1.094;1965.
43. Goossens, N. y colaboradores: Azione profilattica del nuovo derivato cumarinico «Sintrom» sulle tromboembolie. «Die Medizinische», 49:1.1715;1955.
44. Hafner, C. D.; Grandley, J. J.; Krause, R. J.; Strasser, E. S.: Anticoagulant ileus. «J. A. M. A.», 182:947;1962.
45. Hansen, O. E. y Holten, C.: Uricosuric effect of dicoumarol. «Lancet», 7,029:1.047;1958.
46. Hansen, L.; Kristensen, M.; Skousyed, L.; Korsgaard; Christensen, L.: Dicoumarol-induced diphenylhydantoin intoxication. «Lancet», 2:25;1966.
47. Holmes, R. W. y Love, J.: Suicide attempt with Warfarin a bishydroxycoumarin-like rodenticide. «J. A. M. A.», 148:935;1952.
48. Hördecill, H. y colaboradores: Long-term anticoagulant treatment (short remarks on personal experience). «Thromb. Diath. Haemorrh.», suppl. 12:203;1964.
49. Hugues, J.: Incidenti legati alla terapia con anticoagulanti. «Rev. Med. Liège», 21:551;1964.
50. Introzzi, P.; De Nicola, P.; Frandoli, G.; Gibelli, A.: Terapia medica generale con particolare riguardo alla terapia anticoagulante e fibrinolitica. «Atti Simposio sui recenti progressi in tema di Terapia Angiologica», p. 35, Milano 1966.
51. Izzo, P. A.; Stevens, R. C.; Tomsylosky, A. J.; Rodriguez, C. E.: Hemopericardium associated with anticoagulant therapy. «Arch. Int. Med.», 92:350;1953.
52. Iordal, R.: Necrosing cutaneous hemorrhages as a complication in dicoumarol treatment. «Acta Med. Scand.», 154:477;1956.
53. Joseph, R.; Ribierre, M.; Hemery, G.; Mizzi: Les hémorragies foetales provoqués par la administration d'anticoagulants à la femme enceinte. «Sem. Hôp. Paris», 37:359;1961.
54. Jovino, R.; Santangelo, M.; Schoauer, H. B.: Una rara complicanza della terapia anticoagulante: la gangrena emorragica della mammella. «Policlin., sez. Pratica», 6:214;1964.

55. Kaufmann, G.; Bachmann, F.; Streuli, F.; Wegmann, T.: Der Gerinnungsdefekt bei Marcoumar-Abusus. «Helvet. Med. Acta», 25:470;1958.
56. Kipen, C. S.: Gangrene of the breast: a complication of anticoagulant therapy: report of two cases. «New Engl. J. Med.», 265:638;1961.
57. Kopp, M. y colaboradores: Clinical experience with long-term anticoagulant therapy. «Med. Welt.», 27:1.492;1965.
58. Kronsberger, L. y colaboradores: On the absolute contraindications of anticoagulant therapy in pancreatitis and its thromboembolic complications. «Deutsch. Med. J.», 17:223;1966.
59. Labram, C.: Le danger de certaines associations médicamenteuses. «Concours Méd.», 87:4.983;1965.
60. Labram, C.: Les accidents des anticoagulants. «Conc. Méd.», 24:5:567;1966.
61. Lange, P. F. y Perveer, J.: Warfarin poisoning: report of fourteen cases. «U. S. Armed Forces M. J.», 5:872;1954.
62. Leymarios, J.: Les hémorragies du tube digestif au cours des traitements anticoagulants. «Presse Med.», 75:207;1967.
63. Lowenstein: Citado por Kipen.
64. Lyford, C. L.; Connor, W. E.; Hoak, J. C.; Warner, E. D.: The coagulant and thrombogenic properties of human atheroma. «Circulation», 36:284;1967.
65. Mc Donald, F.: Trente et un cas d'hématome surrénaux après traitement anticoagulant. «J. A. M. A.», 198:1.052;1966.
66. Mc Michael, J.: Long-term anticoagulant therapy. «Brit. M. J.», 1:970;1959.
67. Magendie, J.; Brun, G.; Ducav, P.: Hématome rétropéritonéal et traitement anticoagulant. «Bordeaux Chir.», 4:163;1964.
68. Marchal, G. y Samama, M.: Résistance aux coumariniques. «Ann. Anesth. Franç.», 5:123;1964.
69. Markson, V. I.: Long-term anticoagulant therapy as an office procedure. «Angiology», 15:51;1964.
70. Martorell, F. y Martorell, A.: Riesgo del empleo de los anticoagulantes tipo cumarínico. «Actas del Inst. Policlínico de Barcelona», 10:101;1966.
71. Martorell, A.: Accidentes por el empleo de anticoagulantes tipo cumarínico. «Rev. Brasil. Cardiovascular», 2:7;1966.
72. Mazars, G. y colaboradores: Intracranial haemorrhage during anticoagulant treatment: study of 31 operated cases. «Rev. Neurol. Paris», 114:386;1966.
73. Merz, R. W. y Aufdermann, A.: Nebennierenapoplexie bei Heparinverabreichung. «Schweiz. Med. Wschr.», 82:590;1952.
74. Mieszczeriski, J.: Ovarian haemorrhage in the course of uncontrolled dicoumarol therapy. «Zbl. Gynaek.», 87:1.005;1965.
75. Müller, G. y Zollinger, W.: Indométhacine et coagulation sanguine. «Praxis», 55:1.462;1966.
76. Murray, S. D. y Buerger, R. E.: Rupture of the inferior epigastric vessels. «Ann. Surg.», 139:90;1954.
77. Nilsson, I. M.: Recurrent hypoprothrombinemia due to poisoning with a Dicoumarol-containing rat-killer. «Acta Haemat.», 17:176;1957.
78. O'Reilly, R. A.; Aggeler, P. M.; Gibbs, J. O.: Hemorrhagic state due to surreptitious ingestion of bishydroxycoumarin. «New Engl. J. Med.», 267:19;1962.
79. O'Reilly, R. A. y colaboradores: Transmission héréditaire de la résistance exceptionnelle aux anticoagulants coumariniques. La première fratrie observée. «New Engl. J. Med.», 271:809;1964.
80. Parrish, R. A.: Intestinal obstruction: a complication of anticoagulant therapy. «Am. J. Surg.», 97:787;1959.
81. Pastor, B. H.; Resnick, M. E.; Rodman, T.: Serious hemorrhagic complications of anticoagulant therapy. «J. A. M. A.», 180:747;1962.
82. Pavlovskii, D. P.: Izmenie vjazkosti krovi, skorosti krvotoka i kapilljarskopiceskoi kartiny podvlijaniem anticoagulantov. «Terapevticeski Archiv», 37:56;1965.
83. Pérez-Mesa, C.: Paralytic ileus associated with prolonged bishydroxycoumarin (Dicoumarol) therapy. «Surgery», 48:351;1960.
84. Perretta, A.; Guido, J. J.; Parano, J. R.; Rascovan, S.; Sansuste, A.: L'emploi des dérivés dicoumaroliques en pathologie vasculaire. «Prensa Méd. Argentina», 44:1.879;1957.

85. Popkin, Z.: «So much blood.» Philadelphia, 1944, Lippincott C.º.
86. Poucher, R. L. y Vecchio, T. J.: Absence of Tolbutamide effect on anticoagulant therapy. «J. A. M. A.», 197:121;1966.
87. Quick, A. J.: Control of anticoagulant therapy. «Arch. Int. Med.», 111:234;1963.
88. Raynaud, R.; Brochier, M.; Tadei, A.: Les hypercoagulabilités au cours des traitements anticoagulants. «Presse Med.», 67:1.733;1959.
89. Reverchon, F. y Sapir, M.: Constatations cliniques d'un antagonisme entre barbituriques et anticoagulants. «Presse Med.», 69:1.570;1961.
90. Richards, R. L. y Begg, T. B.: Long-term anticoagulant therapy in atherosclerotic peripheral arterial diseases. «Vas. Dis.», 4:27;1967.
91. Rioja-Padilla, L.: Un caso de hematuria grave provocada por el dicumarol. «Clín. y Lab.», 50:137;1959.
92. Silvestrini, P.; Marchesi, L.; Fontana, D.: Tumore del colon rivelato da un errore di terapia anticoagulante. «Riv. Gen. Ital. Chir.», 6:35;1965.
93. Simon, G. Cl.: Hémorragies ovariennes par anticoagulants. «Soc. Chir. Paris», 54:6;1964.
94. Spencer, R.; Bateman, J.; Horn, D.: Intramural hematoma of the intestine, a rare cause of intestinal obstruction. «Surgery», 41:794;1957.
95. Spurny, O. M.; Rubin, S.; Wolf, J. M.; Wu, W. Q.: Spinal epidural hematoma during anticoagulant therapy. «Arch. Inr. Med.», 114:103;1964.
96. Stacher, A.: Necrosis cutánea con tratamiento anticoagulante. «Wien Z. Inn. Med.», 45:47;1964.
97. Stafne, W. A. y Moe, A. E.: Hypoprothrombinemia due to Dicumarol in a malingerer. A case report. «Ann. Int. Med.», 35:910;1951.
98. Van Cauwenberge, H. y Jaques, L. B.: Hemorrhagic effect of ACTH with anticoagulants. «Canad. Med Ass. J.», 79:536;1958.
99. Verstraete, M. y Van der Brouche, J.: «Acta Med. Scand.», 155:37;1958.