

4. BARTELS, E. C.—Med. Soc. Bull., 55, 897, Chicago, 1953.
5. BARRAQUER BORDÁS, L. y cols.—Medicina Clínica, 30, 1, 401, 1958.
6. BRESLAW, L. y cols.—Ann. Int. Med., 38, 338, 1953.
7. British Med. Journal, Editorial, 5.030, 1.300, 1957.
8. BUSTOS, F. M.—Bol. y Trab. Acad. Argent. Cir., 36, 779, 1952.
9. CASTILLO E. B. DEL, J. REFORZO, F. A. DE LA BALZE y C. GALLI MAININI.—Endocr. Clín., 1944.
10. COHEN, M.—Ann. Endocr., 14, 229, 1953.
11. CHAPMAN, E. M.—En el Tratado de Endocr. Clín. de J. C. M. Fournier.
12. DECOURT, J. y cols.—Presse Med., 65, 36, 858, 1957.
13. DEWIND, L. T., COMMONS, R. R. y STARR.—Geriatrics, 13, 67, 1958.
14. FLÓREZ TASCÓN, F. J.—Tiroides, 1957.
15. FLLIS, R. H., Jr.—Bull. Hopk. Hosp., 92, 405, 1953.
16. GARCIA AUSST, E. y cols.—IV Congrès Neurologic Int., vol. III, 77.
17. J. A. M. A., Editorial, 161, 930, 1956.
18. JOFFE, H. H.—Minnesota Med., 36, 145, 1953.
19. KLOTZ, — Neurothiroid concept. of Basedow's disease, 160, 1, 137.
20. LÓPEZ PINTO, C. A.—Bol. Inst. Pat. Med., 13, 9, 194, 1958.
21. MARAÑÓN, G.—Bol. del Inst. Pat. Méd., 11, 317, 1956.
22. MARAÑÓN, G.—Manual del Diagnóstico Etiológico.
23. MCEACHERN, D. y PARNELL, J.—J. Clin. Endocr., 8, 842, 1948.
24. NÄGELE, E.—Deutsch. Med. Wschr., 23, sept. 1955.
25. ORGAZ, J.—Rev. Med. Córdoba, 41, 14, 19, 1953.
26. PENDE, N.—Endocrinología, 1939.
27. PIULACHS, P. y CASADELL, J. M.—Enferm. del Tiroides, 1950.
28. ROP CARRALLO, J. y cols.—Bol. Inst. Pat. Med., 9, 53, 1954.
29. SELYE, H.—Endocrinología, 1952.
30. SUDZNE, K. y TAKAHASHI, P.—Japanese Med. J., número 1.531.
31. TRUCCO, E. y cols.—Medicina, Buenos Aires, 12, 271, 1952.
32. VARELA DE SEIJAS, J.—Rev. Clin. Esp., 41, 322, 1952.
33. WOLF, W.—Endocr. en la práctica moderna, 1943.
34. WOHL, M. G. y SHUMAN, C. R.—Ann. Int. Med., 46, 857, 1957.

ORIGINALES

NUESTRA EXPERIENCIA SOBRE EL CONTROL DE LA TERAPEUTICA ANTICOAGULANTE CON ESPECIAL REFERENCIA AL METODO DEL P-P (*)

D. ESPINÓS PÉREZ.

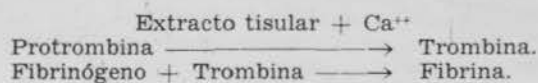
Médico Interno de la Clínica Médica Universitaria
del profesor V. GILSANZ.
Madrid.

Durante nuestra reciente estancia en el Departamento de Hematología Clínica del Royal Infirmary, de Glasgow, se nos encargó de la puesta en marcha, en la Sección del Control de los Anticoagulantes, de la técnica del P-P (Proconvertina-Protrombina) de Owren¹, con el único fin de adquirir práctica sobre ella y comprobar si efectivamente eran ciertas las excelencias del método afirmadas por los autores.

Nuestra intención en estas líneas es simplemente el dar cuenta, sin ninguna pretensión estadística ni bibliográfica, de la experiencia personal sobre esta nueva técnica, así como también hacer algunos comentarios comparativos con el más común método empleado de Quick o tiempo de protrombina en una fase. Serán expuestas las bases fisiológicas sobre las que se fundamentan.

El tiempo de protrombina.—En el año 1935, cuando QUICK describió su método, no existía dificultad alguna para su comprensión, ya que estaba basado en la teoría clásica de Morawitz sobre la coagulación de la sangre, teoría que imperó por casi la primera mitad de nuestro siglo. El concepto de ella definía que la protrombina, único factor plasmático de coagulación, era transformada a trombina por la acción enzimática

de la tromboplastina o trombokinasa de origen tisular en presencia de calcio iónico. Seguidamente la trombina actuaría sobre el fibrinógeno para originar la fibrina, producto último y específico del fenómeno de la coagulación.



En 1940, el aislamiento por LINK² del dicumarol abrió un nuevo y desconocido campo para la terapéutica tromboembólica. La aplicación clínica de esta droga descubrió que su acción se manifestaba por un alargamiento del tiempo de protrombina, y de acuerdo con los conocimientos de la época se determinó que su acción anticoagulante se debía a la hipoprotrombinemia a que daba origen.

Siguen los estudios por el campo de la coagulación, y en el 1947 OWREN³ describe un nuevo factor, al que llamó acelerina, y al que posteriormente se le han dado distintas denominaciones: Factor lábil (QUICK), Globulina aceleradora (W. SEEGER) y Factor V por KOLLER. La deficiencia de este nuevo factor se manifestaba por un alargamiento del tiempo de protrombina. Entre sus principales características se encontraban la de ser termolábil y la de consumirse completamente durante la coagulación^{4, 5}, no existiendo, pues, en el suero.

La sumación de este nuevo componente, necesario para la activación de la protrombina por los extractos tisulares, puso en tela de juicio el mecanismo hipoprotrombinémico como forma de acción del dicumarol.

Plasma viejo (24 horas a 37°) carente de Factor V, dada su termolabilidad, añadido a plasma de un enfermo tratado con dicumarina, acortaba el alargamiento del tiempo de Quick. Por consiguiente, este nuevo activador de la protrom-

(*) Este trabajo fue realizado en el Departamento de Medicina del Royal Infirmary, de Glasgow, durante el disfrute de la Beca Stevenson 1957-58.

bina no era el responsable de la citada acción anticoagulante.

Siguiendo por este camino, en 1948⁶ se vio que la adición de suero en la proporción de un 10 por 100 a plasma de enfermo tratado por el anticoagulante acortaba casi por entero el tiempo de protrombina. Como se sabía que la protrombina era completamente consumida durante la coagulación, concepto recopilado y ampliado por MERSKEY con la descripción del test del consumo de la protrombina⁷, se pensó en la necesidad de la existencia de un nuevo factor, no consumido durante la coagulación, termoestable, y que sería alterado por las drogas dicumarínicas. A este nuevo factor se le llamó VII por KOELER, proconvertina por OWREN y acelerador sérico de la conversión de la protrombina (S. P. C. A.) por W. SEEGER.

A la vista de estos nuevos hechos, la concepción del test de Quick, y con él el del mecanismo de la coagulación, cambiaba: los extractos tisulares, con la acción aceleradora del factor V y VII en presencia de calcio iónico, daban lugar a una sustancia o producto final (único o complejo) que era capaz de activar la protrombina a trombina, es decir, tenía actividad tromboplástica.

Extractos tisulares..	{	Sustancia de acción tromboplástica	→ Protrombina
Factor V			
Factor VII			
Calcio			↓
			Trombina

Las drogas dicumarínicas que prolongan el tiempo de protrombina lo hacen actuando sobre el factor VII y en menor cuantía sobre la protrombina (DOUGLAS¹⁰). Esto es lo que en este trabajo nos interesa saber de la forma de acción de estos anticoagulantes sobre cuyo control terapéutico pretendemos tratar. Después de esto, ya comprendemos por qué los alargamientos del tiempo de protrombina pueden servirnos para conocer el grado de acción de los anticoagulantes. Ahora bien, el test de Quick tiene una serie de inconvenientes que enumeraremos a continuación:

1.º Alteraciones posibles en el enfermo de su factor V, que condicionarían alargamientos de la coagulación sin relación a la acción específica de los anticoagulantes.

2.º Cuando la sangre ha sido extraída empleando el oxalato como anticoagulante, la actividad del factor V es rápidamente destruida, y si el test se realiza a las pocas horas de la extracción los resultados serán falsos, fruto directo de esta deteriorización.

3.º Cuando el anticoagulante empleado es el citrato, al tiempo de la extracción hay una hiperactividad de función del factor VII que dura por espacio de varias horas, sin posibilidad de predecir la intensidad de esta hiperreactivación ni la dureza de la misma. En el test que nos ocupa, esto se manifestará por un acortamiento del

tiempo con la consiguiente desvirtuación del resultado.

4.º El tiempo de protrombina en una fase solamente da alargamiento manifiestos cuando el factor VII ha disminuido a un 20 por 100 ó cuando en plasma ha sido convenientemente diluido.

5.º Las tromboplastinas o extractos tisulares aquí empleados no tienen una actividad constante, por lo cual no se pueden emplear resultados o valores absolutos y siempre se necesita de un control obtenido con las mismas características que el problema y a ser posible dentro de una misma fracción de tiempo.

OWREN, tratando de evitar las inexactitudes previamente enumeradas, ideó una modificación al método, que llamó test del P-P ó de la protrombina-proconvertina. En esencia, el test del P-P consiste en la obtención de una tromboplastina de acción constante, con lo cual los resultados de un día fuesen reproducibles a los de los otros. Con esto se conseguía una mejor forma de interpretación y se evitaba la molesta tarea de tener todos los días un plasma verdaderamente control. La técnica tiene además la innovación de añadir al plasma problema, en el mismo momento de la determinación, de plasma rico en factor V y carente en absoluto de factor VII y de protrombina, con lo cual los resultados obtenidos eran dependientes de las alteraciones de los dos últimos componentes plasmáticos, que, como sabemos, son los únicos alterados por las dicumarinas y que podemos detectar por este método. Además se emplea un anticoagulante especial que impide los cambios de actividad de la proconvertina. En la realización de la técnica el plasma es diluido y con lo cual las pequeñas variaciones de los factores se detectan con mayor facilidad.

DETALLES TÉCNICOS Y PREPARACIÓN DE LOS REACTIVOS.

A) Test de Quick o tiempo de protrombina en una fase.

Material necesario:

- 1.º Baño a 37°.
- 2.º Citrato sódico al 3,8 por 100.
- 3.º Cloruro cálcico M/40.
- 4.º Tromboplastina o extracto tisular preparado según técnica de Quick⁸:

Un cerebro humano es desprovisto de las cubiertas y vasos. Se lava a la fuente y es triturado en un mortero con tres volúmenes de acetona. Esta maniobra se repite tres veces, procurando no pulverizar mucho la masa encefálica, pues altera los resultados finales. La emulsión es puesta en un papel de filtro y finalmente en un Büchner, donde es lavado repetidas veces con acetona y secado, primero por succión y después en estufa a 37° durante treinta minutos. El serrín de cerebro, empleando frase comparativa, es almacenado en ampollas cerradas al vacío teniendo una cantidad constante. Generalmente, 0,2 gr. En estas condiciones pueden conservarse activas, por espacio de seis meses, a la temperatura del ambiente. Para preparar el extracto líquido que se tiene que usar en la técnica, el contenido de una ampolla se mezcla con un volumen de 5 c. c. de suero salino y es puesto a incubación a 50° por espacio de veinte minutos. Después de ello es colocado a 37° (en el baño), siendo ya apto para el uso inmediato.

5.º *Plasma*. Se obtiene por punción venosa, que procurará hacerse lo más limpia posible, y rápidamente la sangre es mezclada con el anticoagulante en la proporción de 9/1. El plasma es separado por centrifugación a 500 r. p. m. durante media hora o a 3.000 r. p. m. durante diez minutos. También sirve el simple método de dejar sedimentar a los elementos formes por la acción del reposo, a ser posible en la nevera.

Realización de la técnica.—En uno de los tubos destinados para coagulación se coloca 0,2 c. c. de plasma al que se le añade 0,2 c. c. del extracto tisular. Se coloca en el baño el tiempo necesario para alcanzar la temperatura de 37º (aproximadamente un minuto) y se le añade 0,2 c. c. de cloruro cálcico previamente calentado a la misma temperatura. En este mismo momento es puesto en marcha un cronómetro, y sucesivamente, a un ritmo de una vez por dos segundos, el tubo es suavemente inclinado hasta que la mezcla problema no se deslice, momento que pararemos el cronómetro y el tiempo por él señalado será el de protrombina. La prueba es hecha por triplicado y la media de ellas es la que se tomará como definitiva. Con esta tromboplastina los valores normales van de 12" a 18" (*).

EXPRESIÓN DE LOS RESULTADOS.

La dificultad fundamental estriba en la falta de relación de los resultados obtenidos en distintos laboratorios y aun en el mismo, dada la variabilidad de acción, no predecible, de las diversas tromboplastinas. Dado este inconveniente, los resultados tienen que ser comparativos.

Una de las formas de expresión es la de realizar una curva de dilución con un plasma control.⁹ Los valores dados por el problema eran fácilmente transformados en concentraciones simplemente mirando su valor de correspondencia sobre la curva de dilución. El método es engorroso dada la variabilidad de la tromboplastina, que obliga a la preparación de una curva control diaria.

Otra manera de expresión es la del índice o porcentaje de protrombina. Es el más empleado en nuestro país, y consiste en dividir el tiempo del control por el dado por el problema, y multiplicado por 100 quedará expresado en 100. Esta forma no guarda relación con la curva y no expresa realmente la cantidad de protrombina, concepto tan difusamente extendido.

Finalmente, la mejor forma de expresión es la que se refiere a la relación directa entre el tiempo de coagulación del control con el del problema.

Tiempo del problema/Tiempo control = 1 ó mayor de 1.

Los valores terapéuticos apetecibles van de 1,5 a 2,5.

B) Método o test del P-P.

Material necesario:

1.º Baño a 37º.

2.º Anticoagulante especial:

Citrato sódico al 3,13 por 100..... 250 c. c.

Heparina 25 mg.

Mertiolate 25 mg.

(*) Las tromboplastinas comerciales dan tiempos más largos, pero los resultados son satisfactorios. Deben de descartarse si el tiempo es bastante mayor de 45". No emplear el "veneno de serpiente" (RUSSEL) para el control de anticoagulantes, pues no detecta deficiencias del Factor VII.

La heparina evita las alteraciones en el tiempo de coagulación de las muestras extraídas de tiempo. El Merthiolate evita la alteración orgánica de la sangre.

Es conveniente guardar la mezcla en nevera.

3.º Cloruro cálcico M/20.

4.º Búffer de Owren:

Dietil barbiturato sódico.... 11,75 gr.

Cloruro sódico 14,67 gr.

Acido clorhídrico N/10..... 430 c. c.

Agua destilada c. s. p. 2.000 c. c.

La mezcla debe de tener un pH de 7,35. Conservar en nevera.

5.º Líquido diluyente I:

Citrato sódico al 3,13 por 100 ... 100 c. c.

Solución salina al 0,9 por 100 ... 600 c. c.

6.º Líquido diluyente II:

Búffer de Owren 200 c. c.

Citrato sódico al 0,754 por 100... 200 c. c.

Solución salina al 0,9 por 100... 600 c. c.

7.º Tromboplastina de acción constante:

Los extractos secos de cerebro no sirven para ello y hay que hacer un extracto líquido en solución salina.

Un cerebro humano entero se lava en la fuente e inmediatamente es liberado de todas sus cubiertas y de las posibles zonas de infiltración sanguínea. Así limpio y lavado es emulsionado en solución salina al 0,9 por 100, previamente calentada a 50º, en un volumen aproximadamente de 2-3 litros. Nosotros empleamos 2.000 c. c., OWREN emplea 1.500 c. c. y TOOHEY, 3.000 c. c.¹⁴. Para este proceso nos servimos de una batidora, empleando mezclas proporcionales de cerebro y solución salina cada vez.

Basta con llegar a una masa líquida homogénea, no siendo conveniente llegar a fragmentos muy pequeños, pues después dificultan las operaciones de centrifugación.

Una vez mezcladas homogéneamente las distintas muestras de emulsión son dejadas en reposo, y a la temperatura ambiente, hasta que la temperatura del líquido caiga a 20º. Durante este período se produce la verdadera extracción de la tromboplastina, y a lo largo de ella las partículas más groseras se van depositando en el fondo, de tal manera que al final de todo este tiempo la emulsión ha perdido su carácter homogéneo y se observan diversas capas difusamente delimitadas.

Decantar cuidadosamente para no verter las gruesas partículas francamente depositadas en el fondo. El líquido de decantación es centrifugado a 2.000 r. p. m. durante veinte-veinticinco minutos y toda la zona supernadante es separada con extremo cuidado, pues el fino material particulado es arrastrado con gran facilidad.

Seguidamente se realiza un tiempo de protrombina, empleando este líquido como tromboplastina, que debe de dar entre 12" y 16". En nuestro caso el resultado fue de 14". TOOHEY recomienda 12" y a lo sumo 13". Si el tiempo sobrepasa los 16" hay que preparar un extracto nuevo haciendo una centrifugación menos intensa. Si, por el contrario, el tiempo es inferior a 12" se realiza una dilución con solución salina hasta llegar al resultado apetecido. Finalmente, se ajusta el pH a 7,35 con Na (OH) N/2 y se añade búffer de Owren en la proporción de 1/10 al volumen total.

Terminado todo el proceso el volumen total es repartido en pequeños lotes de 5 c. c. y puestos (tienen que estar tapados) en la nevera a -20º. El fin de estas pequeñas particiones estriba en el hecho importante de que una vez el extracto cerebral ha sido descongelado debe ser usado inmediatamente y desechado para futuras determinaciones, ya que pierde rápidamente su actividad a la temperatura ambiente. Congelando y descongelando repetidamente se pierde también la actividad. La tromboplastina así conservada (-20º) conserva su actividad por más de un año.

Siempre que se prepare una tromboplastina es conveniente comprobar su actividad durante unos pocos días para estar seguros que fue bien preparada (pH, búffer, suspensión, etc.).

8.º Plasma rico en factor V:

Se obtiene este plasma del buey por ser muy rico en esta actividad. Para su preparación lo fundamental es

privarle en lo posible de factor VII y protrombina, ya que de no hacerlo así, al añadirlo al plasma problema, compensaría las deficiencias de estas dos sustancias dándonos resultados equívocos.

La sangre es retirada en el matadero, advirtiéndole al matarife de la necesidad de tomarla lo más rápidamente posible después del disparo y a partir de la yugular. Se recoge en frasco de boca ancha, en el que previamente se había echado la cantidad necesaria de oxalato potásico al 2 por 100, necesaria para quedar en la proporción de 10 por 100. Mezclar la sangre homogéneamente con el anticoagulante.

Inmediatamente (tardar el tiempo mínimo, 0) hay que obtener el plasma por centrifugación. Nosotros obtuvimos un punto óptimo haciéndolo a 1.500 r. p. m. durante cincuenta-sesenta minutos. Téngase en cuenta que las condiciones de viscosidad y masa de los corpúsculos bovinos son distintas a las del hombre. Seguidamente se realiza la absorción de los factores VII y protrombina¹², para lo cual nos valemos del sulfato bárico (el empleado para exámenes radiológicos sirve), 2 gr. de sulfato bárico por cada 100 c. c. de plasma son mezclados y agitados suavemente durante treinta minutos. Centrifugación a 2.000 r. p. m. por espacio de treinta minutos. En el plasma supernadante se determina un tiempo de Quick, que debe de dar más de treinta minutos; si el resultado es menor se repite una nueva absorción y aun una tercera.

Además de dar más de treinta minutos de tiempo de Quick, este plasma, así absorbido, mezclado a partes iguales con suero (rico en factor VII), debe de dar un tiempo algo mayor de 80", y para controlar la posible sobreabsorción la mezcla a partes iguales con plasma viejo (carente de factor V) debe dar un tiempo menor de 18".

Nosotros aconsejamos hacer un tiempo de Quick después de cada absorción, pues si bien algunos autores¹¹ aconsejan hacerlo después de la segunda, se corre el riesgo de sobreabsorción. Interviene en ello la pureza y grado de fragmentación del sulfato bárico, así como también la frecuencia con que la mezcla es agitada.

Si el plasma ha sido sobreabsorbido hay que desecharlo y preparar uno nuevo (en la preparación del plasma que nos sirvió para nuestras experiencias tuvimos que obtenerlo tres veces).

Después de llegar al punto satisfactorio, el pH es adaptado a 7,35 con ácido clorhídrico N/2. Se almacena, al igual que la tromboplastina, en pequeños lotes a -20°. Para cada serie de determinaciones usaremos uno de éstos, que ya no volverá a emplearse.

Los resultados con la técnica del P-P son expresados en concentraciones leídas sobre una curva de dilución standard realizada con una mezcla de diferentes plasmas controles y cuya aplicación nos servirá durante todo el tiempo que empleemos los mismos reactivos (tromboplastina y plasma de buey). La preparación de una curva standard requiere cuidado, pues de la exactitud de ella dependerá en gran parte la exactitud de los controles de anticoagulantes que sobre ella determinemos.

Preparación de la curva.—Se toma sangre de diez sanos, empleando el anticoagulante especial, antes indicado, en la proporción de 1/10. Los plasmas se obtienen por centrifugación y en cantidades iguales se mezclan. Esto es realizado con el fin de evitar las pequeñas alteraciones individuales. Con el plasma mezcla se realizan una serie de diluciones empleando el líquido diluyente I. Se procura obtener diluciones dobles del plasma en el líquido diluyente: 100 por 100, — 50 por 100, — 25 por 100, — 12,5 por 100, — 6,25 por 100 y — 3,12 por 100. En la práctica

bastan solamente las cuatro primeras diluciones.

Seguidamente con las diluciones anteriores se vuelve a hacer una segunda dilución, pero empleando el líquido diluyente II. La dilución es igualmente hecha en todas las muestras anteriores en la proporción del 10 por 100. Con esto, lo que va a ser 100 por 100 será en realidad 10 por 100.

La idea fundamental de hacer todas estas diluciones con los líquidos especiales está basada en la necesidad de mantener constante la concentración iónica, que de suyo podría alterar los resultados (éste es uno de los principales inconvenientes del simple método de dilución de Ware¹⁵).

Con las distintas muestras de dilución se determina el tiempo de coagulación de la misma manera que en el común método de Quick, pero empleando la tromboplastina de acción constante de Owren.

Con cada una de las muestras se realizan como mínimo cinco determinaciones y se tomará el valor medio.

La curva se construye colocando en un eje las concentraciones y en el otro los tiempos de parábola (fig. 1). Para leer con mayor exactitud

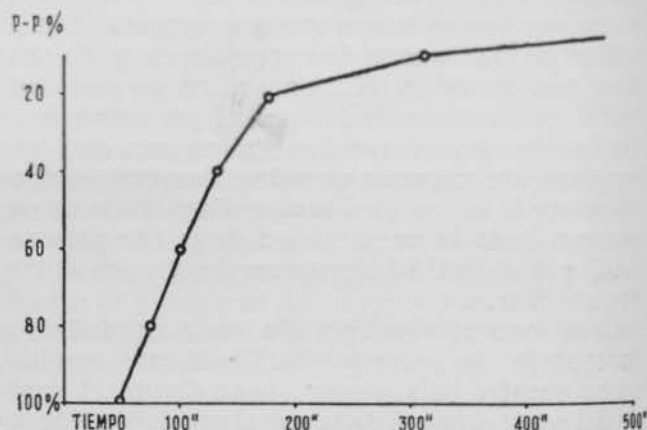


Fig. 1.—Curva parabólica de relación entre los tiempos de coagulación y la concentración de proconvertina-protrombina. Test del P-P de Owren.

se construye sobre papel con escalas logarítmicas, con lo que se obtiene una línea recta. En la figura 2 está reproducida la curva empleada por nosotros.

La determinación rutinaria de los tiempos de coagulación en los enfermos bajo la acción de los anticoagulantes se hace de la siguiente manera: La sangre es extraída y rápidamente mezclada con el anticoagulante en la proporción de 10/1 (sangre a anticoagulante). El plasma obtenido por cualquiera de los métodos antes reseñados es diluido al 10 por 100 con el líquido diluyente II y con él se realiza las determinaciones:

Plasma diluido	0,2 c. c.
Plasma de buey	0,2 c. c.
Tromboplastina	0,2 c. c.

Mezclados en el tubo de coagulación son puestos a incubar a 37° durante tres minutos o cin-

co e inmediatamente se añade 0,2 c. c. de la solución de cloruro cálcico. Desde este mismo tiempo se determina lo que tarda en coagular. Es conveniente el esperar en la incubación tres minutos, pues si lo hacemos antes los tiempos

coagulación, los corpúsculos son incluidos en las primeras mallas de fibrina. Posiblemente la naturaleza de estos elementos particulados sea en gran parte plaquetas, siendo la heparina posiblemente responsable de ello (DOUGLAS, comunicación personal).

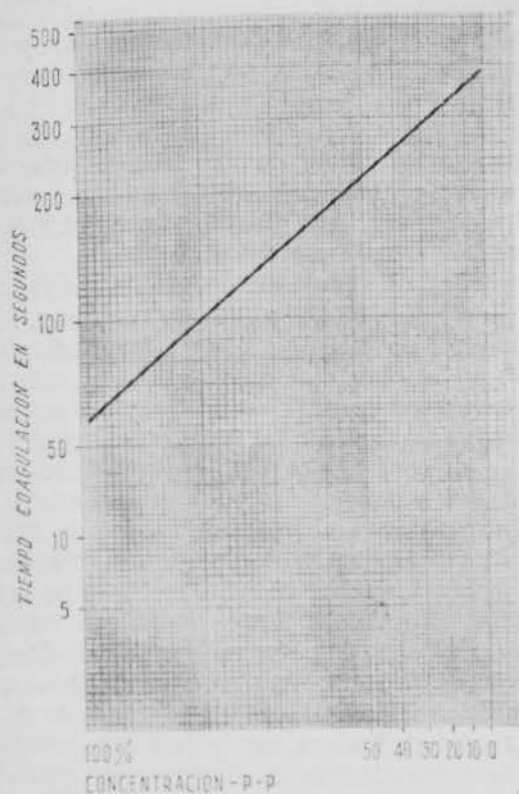


Fig. 2.

obtenidos son más largos. A continuación reseñamos los tiempos de coagulación de dos muestras de plasma tomados a distintos tiempos de incubación:

Tiempo de incubación	1'	2'	3'	4'
Plasma 1.....	110"	100"	92"	90"
Plasma 2.....	300"	285"	280"	283"

Las distintas muestras de plasma problema deben de determinarse por duplicado o triplicado y tomarse la media como valor definitivo. Obtenido el resultado en segundos, basta mirar en su correspondiente lugar de la curva standard para expresarlo en concentraciones.

Los valores terapéuticos apetecibles están entre el 25 por 100 y 10 por 100. Cuando el proceso trombótico está en la fase aguda son convenientes niveles bajos (9 por 100 a 13 por 100), y si el proceso es crónico y va a estar bajo un largo curso de anticoagulantes bastan niveles medios de 15 por 100-20 por 100.

Fruto de nuestra experiencia es esta observación que creemos de utilidad hacer. Después de añadir el cloruro cálcico, bastante antes de producirse la coagulación, la mezcla problema, homogénea y turbia, cambia de aspecto por la aparición de unos finos corpúsculos que poco a poco crecen al tiempo que el líquido va haciéndose transparente. Finalmente, al producirse la

EXPERIENCIA DE LOS RESULTADOS.

En la figura 3 está la representación del comienzo de una cura por anticoagulantes seguida por el método de Quick. Obsérvese que para alcanzar el nivel deseado hace falta tres días y para el control de la dosis de sostén de cuatro a cinco y algunas veces más.

En la figura 4 están los resultados obtenidos con la técnica del P-P. Obsérvese que el nivel deseado se alcanza en cuarenta y ocho horas y que la dosis de sostén es controlada en tres días.

En la representación gráfica de la figura 5 está parte del curso de tratamiento de un enfermo cuyo control se fue haciendo a la par con ambas técnicas. En ella vemos que la flecha A, señalando sobreactividad, aparece en fecha anterior que la B de la gráfica correspondiente al test de Quick. Es interesante también el ver lo

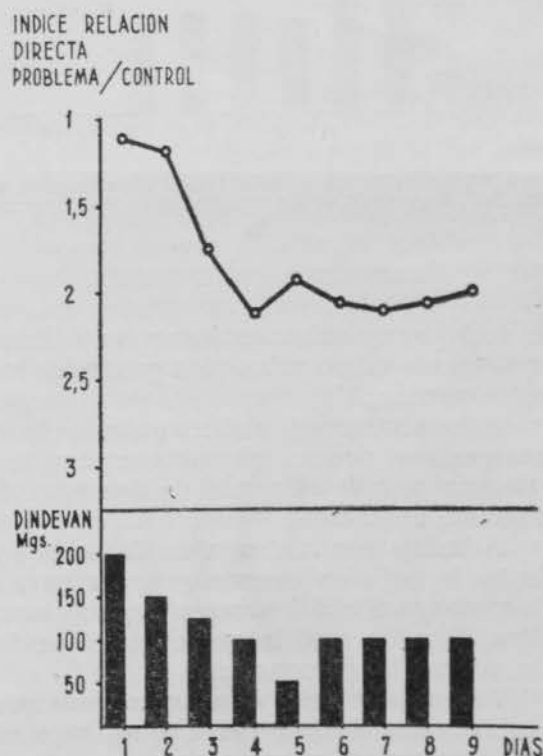


Fig. 3.—Iniciación de un control terapéutico con el test de Quick. Los resultados están expresados en relación directa del problema sobre el control. Enfermo tratado por medio de Dindovan (Phenylindanedione).

que ocurre en las gráficas de la figura 6. El control va llevándose a un nivel bastante alto por tratarse de un enfermo con gran facilidad para la hemorragia. Obsérvese cómo las oscilaciones de la curva de Quick son mucho más marcadas que las del P-P.

Determinaciones hechas sobre el mismo plasma, en fechas sucesivas, pusieron de manifiesto

que el tiempo de protrombina en una fase se alarga con los días, mientras que los resultados obtenidos con el P-P son casi reproducibles en los días siguientes a la extracción.

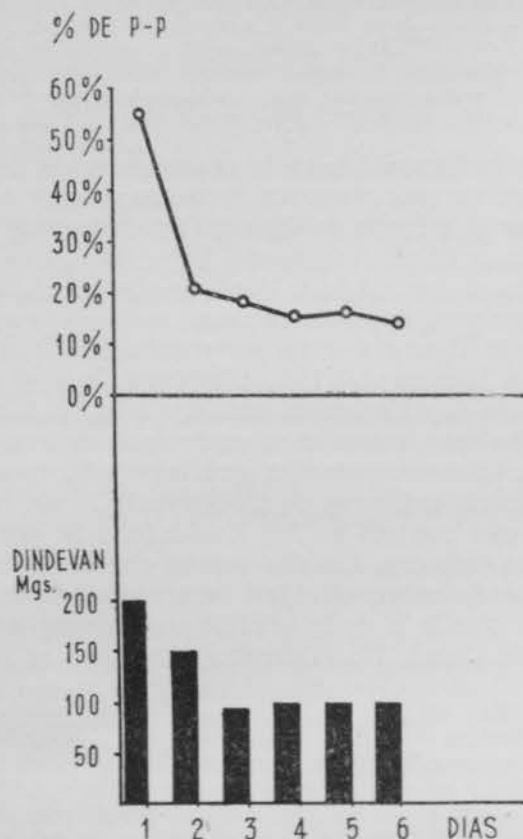


Fig. 4.—Iniciación de un control terapéutico seguido por el test del P-P. Expresión de los resultados en tanto por ciento.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS.

En toda terapéutica anticoagulante interesa tener presente como principios generales los siguientes puntos:

1.º Administrar el anticoagulante lo más pronto posible, procurando obtener con el menor tiempo posible el grado de descenso de la coagulación apetecible.

2.º Administrar la droga en dosis de sostenimiento lo suficientemente grandes para evitar la propagación del proceso trombótico o su recidiva. Para lo cual interesa que el grado de acción se mantenga constante.

3.º Al mismo tiempo que procuramos que las concentraciones de P-P estén a un bajo nivel, hay que evitar el sobrepasarse con el consiguiente peligro de hemorragia, procurando predecir, en lo posible, cuándo existe peligro inminente de su producción.

4.º Saber en lo posible lo contrario al caso anterior, es decir, cuándo el efecto del anticoagulante sea inferior al apetecible. Desviaciones en este sentido son peligrosas por la facilidad con que aparecen los fenómenos trombóticos.

Después de esto, y a la vista de los resultados obtenidos, podemos deducir datos de interés.

Como se ve, el tiempo de protrombina en una

fase, de fácil realización en medios regularmente dotados, es de sensibilidad menor que la del P-P. Con este último se alcanzan más rápidamente (de 24 a 48 horas antes que el primero) los niveles apetecibles y las dosis de sostenimiento son, por lo tanto, de más pronta determinación.

La respuesta a los anticoagulantes varía de unos individuos a otros, pero la propia ocurre en el mismo individuo de unos días a otros. Las consecuencias que antes señalábamos no son beneficiosas y, por consiguiente, interesa una forma de detectarlo lo más rápidamente posible. Como ha quedado bien claro, el test del P-P es más sensible a estos cambios.

La falsedad de resultados son más frecuentes con el tiempo de protrombina en una fase. Nos basamos para decir esto en lo ya reseñado y comentado en la figura 6. La gran oscilación del test de Quick se debe al hecho de estar las concentraciones de P-P en las proximidades del 20 por 100. Como el citado test da resultados casi normales para concentraciones superiores a 20 por 100, resulta que al pasar de mayor de 20 por 100 a menor, la sensibilidad de reacción aumenta y se produce un fuerte escalón fuera de la lógica proporcionalidad. Este hecho no tendría importancia de no ser que nosotros, al obtener un tiempo de protrombina corto, pensamos que la dosis del anticoagulante está separada de la que en realidad debiera ser, y con esta creencia en mente aumentamos la dosis; pero como al día siguiente el test de Quick, dado su retardo en respuesta, posiblemente no nos habrá aún

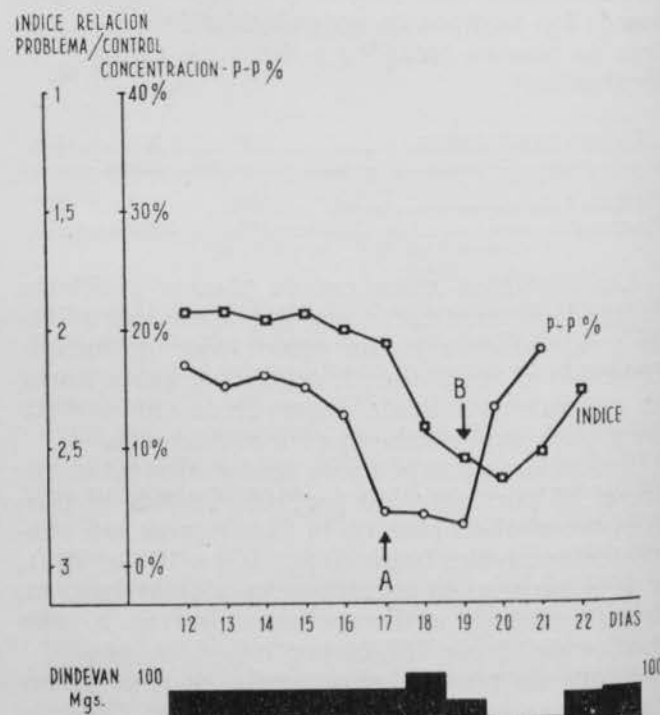


Fig. 5.—Curvas comparativas de control en un mismo enfermo, expresadas según el test de Quick y el de P-P. Las flechas indican sobredosisificación. Véase la diferente sensibilidad.

Enfermo en pleno curso de tratamiento con el Dindevan.
 ○—○ Curva correspondiente al test del P-P.
 ◇—◇ Curva del test de Quick.

detectado un alargamiento apreciable, seguiremos administrando una dosis alta sin darnos cuenta que posiblemente estamos llegando a una sobredosificación engañados por los resultados del laboratorio. Como se ve, esto no ocurre con el test de Owren, dada la constante proporcionalidad de sus resultados con la concentración de P-P en sangre.

Ya en páginas anteriores citábamos los inconvenientes del tiempo de protrombina en una fase. Recordemos aquí simplemente que eran las po-

tina, de acción constante, nos evita la necesidad de un control diario y nos permite una expresión de los resultados más exacta.

Como posibles desventajas del método del P-P están la necesidad de una nevera de -20° y la relativa laboriosidad de la técnica. La solución a la primera es obvia, y en cuanto a la segunda diremos que no es tan laboriosa como parece después de tener preparados la tromboplastina y el plasma de buey, que de suyo nos durarán por todo el año.

* * *

No queremos que después de la lectura de las páginas que preceden se obtenga la equívoca conclusión de que el test de Quick no sirve para nada y que de su empleo pueden obtenerse resultados nefastos. El tiempo de protrombina ha sido y sigue siendo el medio de controlar en muchas clínicas mundiales, y de una forma satisfactoria, la terapéutica anticoagulante diariamente más en boga; ahora bien, el test de la proconvertina-protrombina es un paso más hacia un control perfecto y su empleo reporta más seguridad y beneficios^{1, 15}.

El éxito del control, ya sea una técnica u otra, depende de tener en cuenta las siguientes normas:

1.º La dosis del primero y segundo día son ciegas con el test de Quick; con el P-P, solamente el primer día; pero el tercero o el segundo, respectivamente a la técnica, debe de ser administrada de acuerdo con el resultado del laboratorio.

2.º Durante los primeros días (8-10) se harán tomas de sangre diarias para llevar inteligentemente la dosis de sostenimiento de acuerdo con los resultados. ¡Pedir el resultado al laboratorio en la misma mañana de la extracción!

3.º Llevar una tabla de expresión gráfica en la que diariamente conste la dosis, los valores de laboratorio, el número de deposiciones, así como también alteraciones del estado general que pueden repercutir sobre el grado de sensibilidad al anticoagulante. Cambios dietéticos, alteraciones intestinales e ingestión de alcohol pueden actuar en este sentido, así como también la fiebre y las infecciones. La aspirina potencia la acción de las drogas y la butazolidina retarda su eliminación.

De esta manera podremos llevar un estrecho control como el que se tiene de los diabéticos sobre dosis, glucosuria, glucemia e ingestión de hidrocarbonados.

4.º Con el test de Quick hay que procurar expresar los resultados en relación directa del plasma problema al control: 1, 1,5, 2, 2,5 y 3, sabiendo que tenemos que mantenerlo entre 1, 5 y 2,5.

5.º Si aparece una hemorragia, la simple supresión por ese día de la droga puede resolver el problema. De no ser así, piénsese que la vitamina K₁ (Konakion) vuelve los tiempos de coagulación a cifras no hemorrágicas en pocas horas.

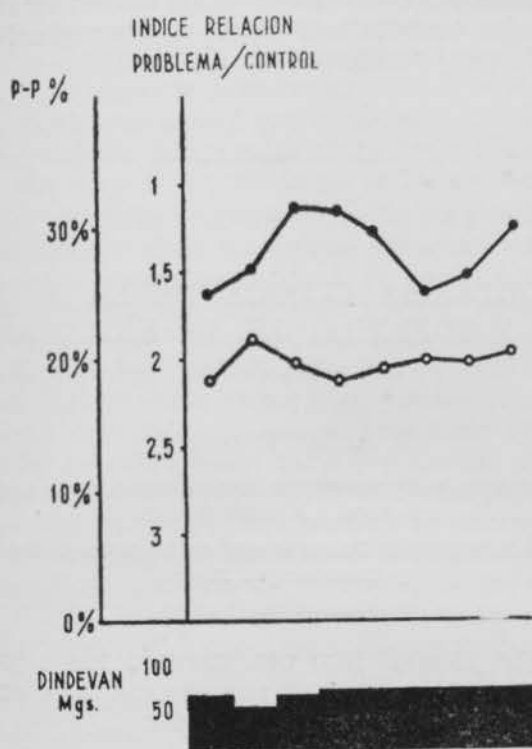


Fig. 6.—Enfermo con gran tendencia hemorrágica. El control es mantenido alto. Obsérvese las grandes oscilaciones de la curva correspondiente al test de Quick.

○—○ Curva representativa del test del P-P.
●—● Curva del tiempo de protrombina en una fase.

sibles alteraciones del factor V en el enfermo, las alteraciones de este mismo factor con el tiempo de extracción, la hiperreactividad del factor VII después de la extracción, la poca sensibilidad a disminuciones pequeñas de los factores P-P y la necesidad de tener un plasma diario control.

Todas estas dificultades o inconvenientes están vencidos en el test del P-P, pues la adición de plasma de buey soluciona las dos primeras: el empleo de un anticoagulante heparínico permite el hacer determinaciones aun después de pasadas veinticuatro horas. (La constancia de los resultados en la misma muestra quedó de manifiesto en el apartado de los resultados. Esto tiene la ventaja de poder ser enviadas las sangres por correo.) Las diluciones con los diferentes líquidos le dan gran sensibilidad, manteniendo constante al mismo tiempo las concentraciones iónicas y, finalmente, la tromboplas-

Una creencia excesivamente difundida en nuestro país es la de pensar que la heparina es infinitamente mejor que las dicumarinas y que éstas últimas son muy peligrosas en su manejo. La heparina ciertamente es muy útil en los procesos agudos, pero en los crónicos no lo es tanto, condicionado en parte por lo molesto de su administración. Las dicumarinas muchas veces no son beneficiosas por ser dadas a dosis insuficientes dado el temor a la hemorragia. Este accidente, en la gran mayoría de los casos puede ser evitado por el médico de seguir las pautas generales antes mencionadas. Pensar que la hemorragia es un accidente transitorio fácilmente vencible y de pronóstico infinitamente mejor que el de una recidiva del proceso trombótico o de su propagación, cosas que pueden ocurrir de una insuficiente dosificación.

RESUMEN.

Se compara el clásico test de Quick con el que mide la proconvertina-protrombina (P-P) como medio de control de la terapéutica anticoagulante. Se hace resaltar la mayor especificidad y rapidez de este último y se indican consejos técnicos y normas para el empleo de esta técnica.

Yo quiero agradecer al doctor A. S. DOUGLAS su dirección y consejo, sin los cuales este trabajo no hubiere podido salir a la luz.

BIBLIOGRAFIA

1. OWREN, P. A. y AAS, K.—Scand. J. Clin. Lab. Invest., 3, 201, 1951.
2. LINK, K. P.—Harvey Lectures, 39, 126, 1944.
3. OWREN, P. A.—Acta Med. Scand. Supl. 1947.
4. ALEXANDER, B., GOLDSTEIN, R. y LANDWEHR, G.—J. Clin. Invest. 30, 252, 1951.
5. DOUGLAS, A. S. y BIGGS, R.—Glasgow Med. J., 34, 329, 1953.
6. McMILLAN, R. L.—Science, 108, 416, 1948.
7. MERSKEY, C.—J. Clin. Path., 3, 130, 1950.
8. QUICK, A. J.—The physiology and pathology of haemostasis. London. Kimpton.
9. ALEXANDER, B. y DOUGLAS, A. S.—Glasgow Med. J., 33, 225, 1952.
10. DOUGLAS, A. S.—Clinical Science, 14, 601, 1955.
11. TOOHEY, M.—J. Clin. Path., 11, 56, 1958.
12. BIGGS, R. y MACFARLANE, R. G.—Human Blood coagulation and its disorders. Blackwell S. Publications.
13. ILLINWORTH.—Comentado por DOUGLAS, A. S.
14. WARE, A. S. y STRAGNELL, R.—Amer. J. Clin. Path., 22, 791, 1952 (cit. TOOHEY).

SUMMARY

Quick's classical test is compared with that measuring pro-convertin-prothrombin (P-P), as a means of anticoagulant therapy control. Emphasis is laid on the greater specificity and rapidity of the latter. Technical advice and instructions for the use of this method are given.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird der klassische Quick-Test mit der Probe verglichen, welche sich zur Kontrolle der gerinnungshemmenden Therapie der Bestimmung von Proconvertin-Prothrombin (P-P) be-

dient. Es werden technische Ratschläge und Richtlinien für letzteres Verfahren angegeben und die rascheren und mehr spezifischen Ergebnisse dieser Methode besonders hervorgehoben.

RÉSUMÉ

On compare le test classique de Quick avec celui qui mesure la proconvertineprotrombine (P-P), comme moyen de contrôle de la thérapeutique anticoagulante. On fait ressortir la plus grande spécificité et rapidité de ce dernier et on offre des conseils techniques et des règles l'emploi de cette technique.

IMPORTANCIA CLINICA DE LA ACTIVIDAD Y TOXICIDAD DE LA ESTROFANTINA-K- β

T. ALDAY REDONNET.

Catedrático de Farmacología Experimental, Terapéutica General y Materia Médica.

Jefe de la Sección de Farmacología del Instituto de Biología y Sueroterapia. Madrid.

INTERÉS TERAPÉUTICO DEL ESTUDIO FARMACOLÓGICO Y TOXICOLÓGICO DE LOS NUEVOS GLUCÓSIDOS DEL GRUPO DE LA DIGITAL.

En la Ponencia que leímos en el III Congreso Español de Cardiología¹⁰, referente al tratamiento de la insuficiencia cardíaca por los medicamentos digitálicos, decíamos: "Nosotros creemos que el número de medicamentos que debe usar el médico general debe ser limitado con objeto de que puedan ser bien recordados y, especialmente, sus dosis. Los especialistas del aparato circulatorio deben conocer, en cambio, numerosos fármacos del grupo de los tónico-cardíacos, ya que se emplean casi siempre en enfermos crónicos en los que, en numerosas ocasiones, se consigue la normalización de su aparato circulatorio y, por tanto, la vuelta a su vida normal. Cuando, por diversas causas, sufren una recaída en su dolencia, es conveniente administrarles fármacos de este grupo que todavía no hayan recibido, pues si ven que se les trata como otras veces, llegan a desconfiar de la eficacia terapéutica del medicamento, no obstante ser, casi siempre, uno de los más activos del grupo."

De lo expuesto se puede deducir la enorme importancia terapéutica que tiene encontrar fármacos de este grupo que sean más activos, menos tóxicos y, en ocasiones, más baratos que los hasta ahora empleados.