ANGIOLOGIA

VOL. VI SEPTIEMBRE-OCTUBRE 1954 N.º 5

ESTUDIO CLÍNICO DE LA FENILINDANIDIONA (DANILONE) EN EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES TROMBOEMBÓLICAS

BERNARDO MILANÉS LÓPEZ, ALFREDO L. HERNÁNDEZ, FERNANDO TOLEDO VALDIVIA, GUILLERMO NAVARRETE

Habana (Cuba)

La Fenilindanidiona fué señalada por primera vez, en 1944, por KABAT, STOHLMAN y SMITH (1) al hacer notar que varios derivados indanediónicos tenían un marcado efecto hipoprotrombinizante. En 1947, fué estudiada por MEUNIER, MENTZER y MOLHO (2), los cuales establecieron que la 2 phenylindane-1-3-dione (PID) era el derivado más activo de este grupo. Más tarde, en 1948, SOULIER y GUEGUEN (3) comprobaron que con este preparado se puede obtener una hipoprotrombinemia de alto grado, empleando una dosis de 10 mg. por kilogramo de peso tanto en el animal de experimentación como en el hombre. JACQUES, LEPP y GORDON (4), en 1950, estudiando la droga en experimentación animal, no la encontraron tóxica ni para el conejo ni para el perro a dosis de 50 mg. por kilo de peso administrándola durante varias semanas, aunque sí reportaron tendencia al sangramiento en estos animales por hipoprotrombinemia. Por otra parte, señalaron la ineficacia de la vitamina K para controlar las hemorragias producidas por la droga. Además de la hipoprotrombinemia reportaron una fuerte disminución del factor V de Owren, aunque este último dato no pudieron comprobarlo.

En amplia experimentación animal y en seres humanos con afecciones tromboembólicas, realizada por I. S. WRIGHT (5), la PID, a dosis de 10 a 20 miligramos por kilo de peso, se mostró muy constante en sus efectos hipoprotrombinizantes, y la suspensión de la droga fué siempre acompañada de una recuperación del nivel de protrombina que comenzando a las 12 horas se normalizaba totalmente a las 96. Reportó no haber tenido ningún accidente hemorrágico aun con dosis 10 veces mayores y situó la dosis letal en 60 mg. por kilo de peso. Este propio autor señala que a esas ventajas se opone la gran desventaja de la ineficacia de la vitamina K aún a altas dosis.

En un reportaje de 100 casos, BLAUSTEIN (1950) señala (6) las siguientes ventajas de la PID: 1.º Rápida acción, 2.º rápida eliminación y 3.º ausencia

de reacciones. Estima acertada como dosis inicial 200 mg. y como dosis de mantenimiento 55 mg. diarios para una persona que pese 150 libras. Encuentra con frecuencia resistencia al medicamento.

El objeto del presente trabajo es reportar la experiencia realizada por nosotros en 30 individuos no afectos de enfermedades tromboembólicas y por

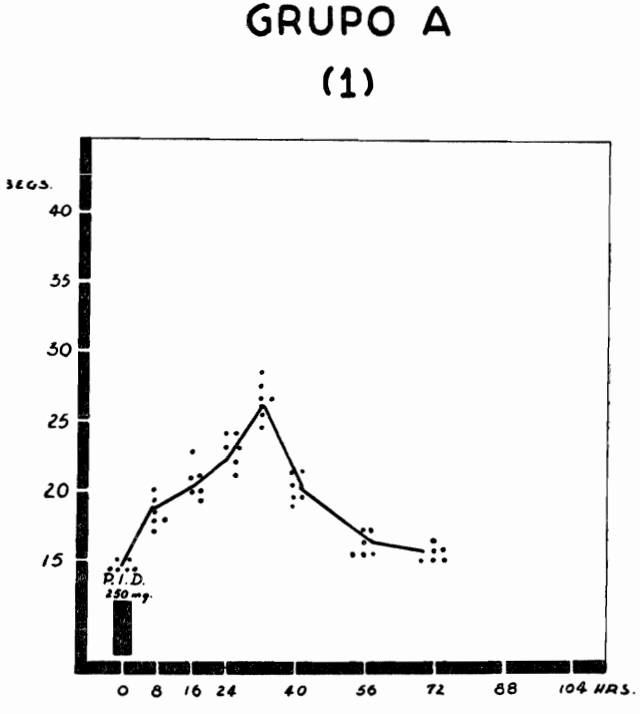

Fig. 1

otra parte, los resultados obtenidos en el tratamiento de 40 pacientes portadores de afecciones tromboembólicas.

Material y métodos

Se tomaron un grupo de pacientes que concurrieron a las Consultas Externas del Hospital «Lila Hidalgo» por síntomas ajenos a afecciones tromboembólicas. Estos pacientes fueron recluídos practicándoseles las siguientes investigaciones de Laboratorio: Hemogramas con Hematocrito, Orina, Urea, Glicemia, Kahn, Meinicke, Eritrosedimentación, Tiempo de Protrombina, Tiempo de Coagulación (Lee White modificado), Tiempo de Sangramiento

(Duke), Estudio del Coágulo (Aggeler y Hirshboeck), Coagulación en tubos siliconados, Adhesividad de Plaquetas, Fibrinógeno B y pruebas de función hepática (Hanger y Mclagan). Los resultados de estas pruebas fueron normales, considerándose como tales las siguientes cifras: Lee White modificado hasta 15 minutos. Tiempo de sangramiento hasta 3 minutos, Estudio del

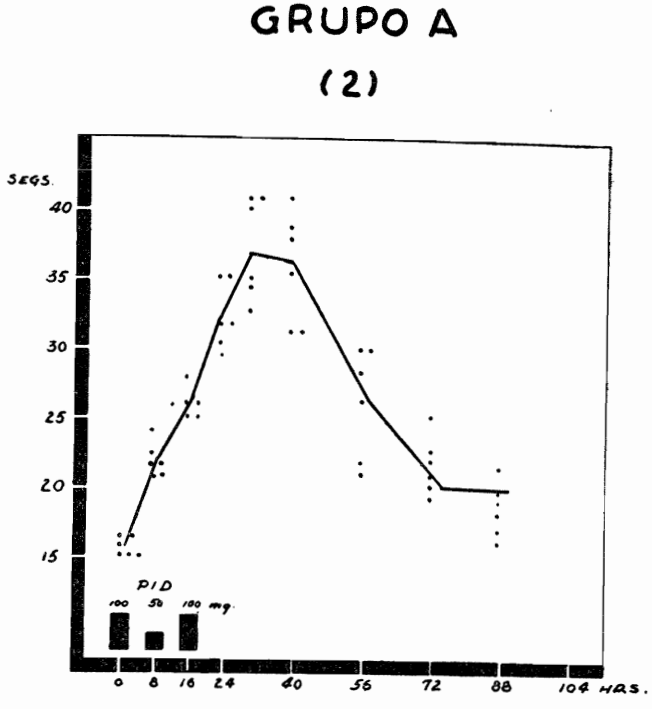

Fig. 2

Coágulo (Aggeler) 6 por ciento como mínimo y 18 por ciento como máximo, Hirshboeck de 20 a 30 minutos. La coagulación en tubos siliconados hasta 45 minutos. El Índice de Adhesividad hasta 1,4 con 90,000 plaquetas adheridas. Ausencia del Fibrinógeno B. Hanger de 1 a las 48 horas y hasta 4 U. de turbidez a los 30 minutos. Los tiempos de Protrombina se hicieron por la técnica de Quick, modificación de Link-Shapiro empleando Tromboplastina de la Maltine, la cual fué controlada utilizando solamente aquellas que coagulaban el plasma normal hasta los 14 segundos. La determinación se hizo sobre plasmas recién extraídos, con el anticoagulante en la propia jeringuilla de extracción, haciendo punciones únicas en venas periféricas.

Los 30 sujetos normales se distribuyen para la experimentacióón en la siguiente forma:

Grupo A. (fig. 1). Seis pacientes

1) Se les administró : 250 mg. de Danilone a las 8 a. m. Tiempo de Protrombina cada 8 horas, hasta obtener las cifras iniciales.
A las 48 horas :

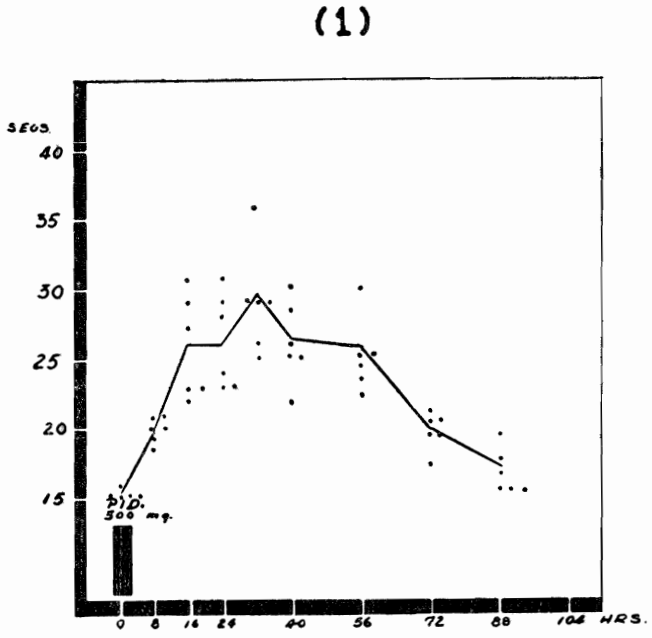

Fig. 3

2) Se les administró : (fig. 2) 250 mg. de Danilone fraccionada (100 mg. a las 8 a. m., 50 a las 4 p. m. y 100 mg. a las 12 m.). Tiempo de Protrombina cada 8 horas, hasta obtener las cifras iniciales.

Grupo B. (fig. 3) Seis pacientes

1) Se les administró : 300 mg. de Danilone a las 8 a. m. Tiempos de Protrombina cada 8 horas, hasta obtener las cifras iniciales.
A las 48 horas :
2) Se les administró : (fig. 4) 300 mg. de Danilone fraccionada (100 mg. a las 8 a. m., 100 a las 4 p. m. y 100 a las 12 m.). Tiempos de Protrombina cada 8 horas, hasta obtener las cifras iniciales.

Grupo C. (fig. 5) Seis pacientes

Se les administró : 250 mg. de Danilone en dosis fraccionada (100 mg. a las 8 a. m., 50 a iae 4 p. m. y 100 a las 12 m.). Vitamina K sintética endovenosa cada 8 horas (50 miligramos) durante 24 horas.

Tiempos de Protrombina cada 8 horas, hasta obtener las cifras iniciales.

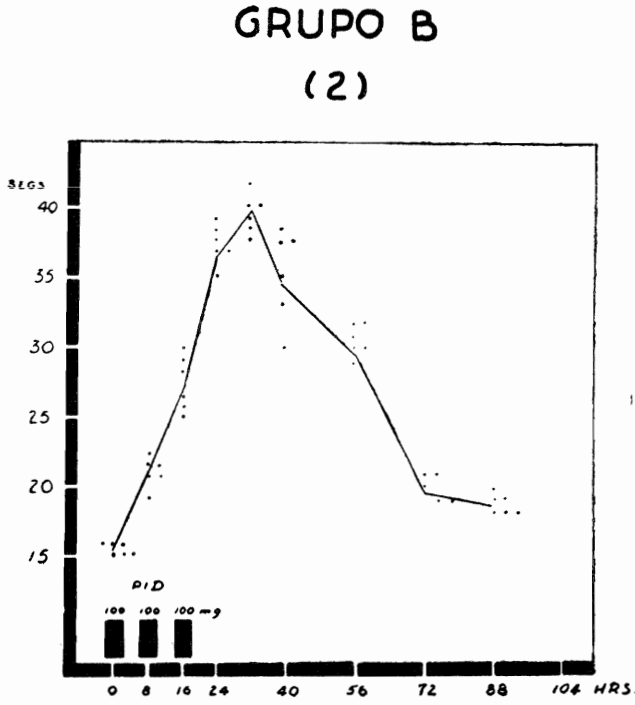

Fig. 4

Grupo D. (fig. 6) Seis pacientes

1) Se les administró : 300 mg. de Danilone a las 8 a. m. Vitamina K sintética (50 miligramos) endovenosa cada 8 horas durante 24 horas.
   Tiempos de Protrombina cada 8 horas, hasta obtención de límites iniciales.
2) A las 48 horas : (fig. 7). Igual dosis.
   Vitamina K sintética (50 mg.) endovenosa cada 8 horas, durante 3 días.
   Tiempos de Protrombina cada 8 horas, hasta obtención de límites iniciales.

Grupo E. (fig. 8) Seis pacientes

1) Se les administró : 300 mg. de Danilone fraccionada (100 mg. a las 8 a. m., 100 miligramos a las 4 p. m. y 100 mg. a las 12 m.).

Vitamina K sintética (50 mg.) endovenosa cada 8 horas durante 24 horas.
48 horas después :

21 Se les administró : (fig. 9) 300 mg. de Danilone fraccionados.
Vitamina K sintética (50 mg.) endovenosa cada 8 horas, durante 3 días.
Tiempo de Protrombina cada 8 horas, hasta obtener las cifras iniciales.

GRUPO C

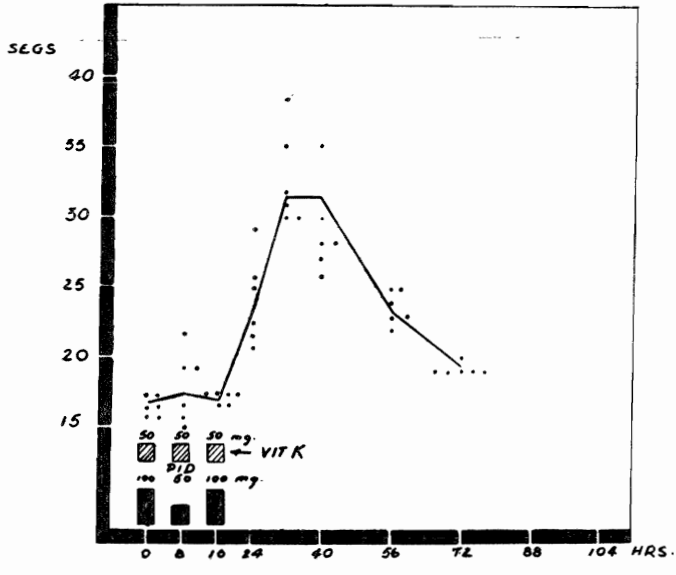

Fig. 5

Una vez comenzada la experiencia anterior se le practicaron dosificaciones de Danilone en el plasma y en la orina por una técnica nuestra cuya descripción será motivo de otra comunicación.

Como en el curso de la experimentación se observaron orinas rojizas en algunos enfermos, se pacticaron exámenes minuciosos de orina en busca de hematuria. Se comprobó que el color rojo era debido a la eliminación de la droga y que aparecía cuando el pH de la orina era mayor de 5'8 al Nitrazine. La acidificación de las orinas rojizas les hacía tomar un color normal (amarillento) y la alcalinización de orinas amarillas las volvía rojizas. Con estas observaciones y para hacer una experimentación más amplia se tomaron un grupo de enfemos a los cuales se les acidificó la orina mediante la ingestión de 8 tabletas diarias de Cloruro de Amonio y Ácido Mandélico durante tres

días. Después de tres días de descanso se les administró Creta, Bicarbonato y Citrato de Sodio, con jugos de frutas para alcalinizar sus orinas. Se obtuvieron resultados exactos a los que se observaron cuando la acidificación y la alcalinización se llevó a cabo en el laboratorio.

Durante el transcurso de la investigación se repitieron las investigaciones

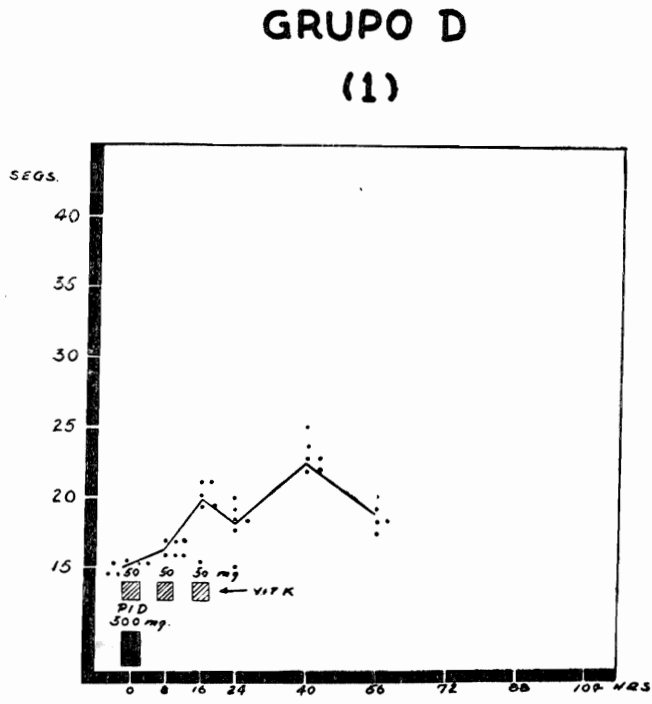

Fig. 6

originales a todos los pacientes en tres ocasiones distintas, con excepción, como ya se hizo notar, de los exámenes de orina que fueron diarios en muchos de ellos.

Resultado

En los enfermos del grupo (A-1) la hipoprotrombinemia máxima promedio fué de 26 segundos, que alcanzó a las 30 horas, regresando a las cifras iniciales a las 72 horas.

Cuando la droga fué administrada en dosis fraccionada (Grupo A-2) se

alcanzaron límites terapéuticos en los seis enfermos con un promedio de hipoprotrombinemia de 41 segundos. El acmé de la curva fué a las 24 horas, habiendo regresado a las cifras iniciales a las 88 horas.

En los enfermos del Grupo (B-1) la hipoprotrombinemia máxima promedio fué de 29 segundos que se alcanzó a las 32 horas. Se regresó a los límites iniciales a las 88 horas.

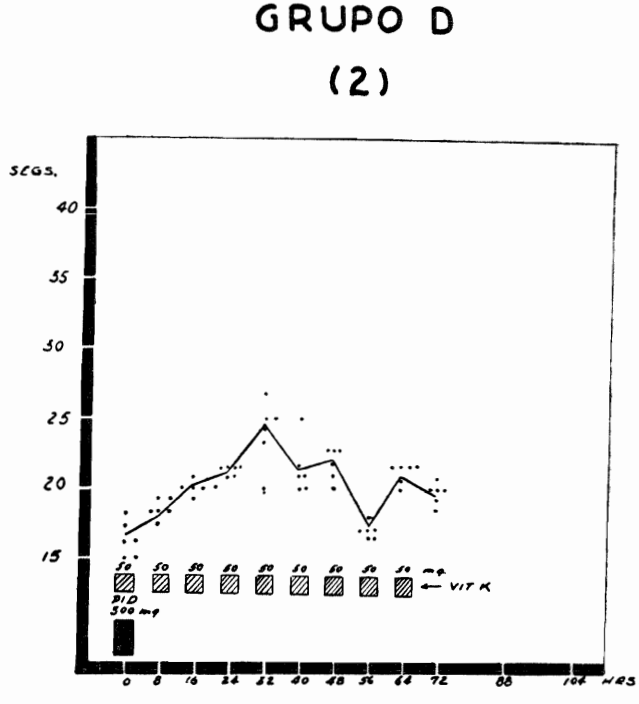

Fig. 7

Cuando la droga fué administrada en dosis fraccionada (Grupo B-2) todos los pacientes llegaron a límites terapéuticos siendo la hipoprotrombinemia máxima promedio de 39 segundos, la cual se alcanzó a las 32 horas. Se alcanzaron las cifras iniciales a las 88 horas.

Los seis pacientes del Grupo C llegaron a límites terapéuticos, pero durante las 24 horas que se administró vitamina K se observó como dato interesante que las cifras de protrombina se mantuvieron prácticamente inalterables.

Ninguno de los enfermos del Grupo D alcanzaron cifras terapéuticas, no logrando ascender la curva promedio de hipoprotrombinemia a más de 22 se-

gundos. El acmé se alcanzó a las 40 horas y regresó a cifras semejantes a las iniciales a las 56 horas.

Cuando se administró vitamina K durante tres días se observó (Grupo D-2) que los tiempos de protrombina eran casi iguales a las cifras de inicio no lográndose un mayor ascenso de 18 segundos.

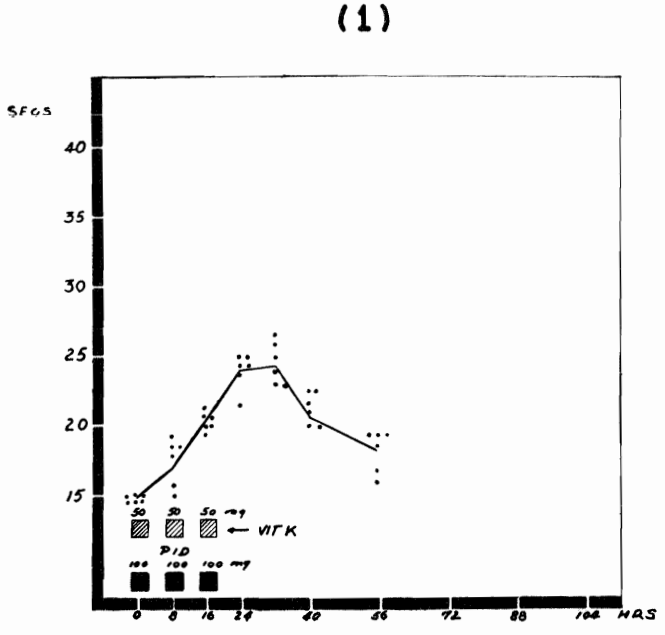

Fig. 8

En el Grupo E, al igual que en el anterior, no se logró alcanzar con ninguno de los seis pacientes cifras terapéuticas con 300 mg. de Danilone en dosis fraccionadas y vitamina K durante 24 horas. La curva durante las primeras 24 horas se mantuvo casi plana lográndose a las 40 horas un ascenso de promedio de 25 segundos.

A los mismos enfermos cuando se les administró vitamina K durante tres días los tiempos de protrombina se mantuvieron casi inalterables, haciendo un tipo de curva plana con tiempo máximo promedio de 21 segundos a las 32 horas.

GRUPO DE PACIENTES PORTADORES DE AFECCIONES TROMBOEMBÓLICAS

Fueron tratados con Danilone 40 enfermos portadores de distintas afecciones tromboembólicas, encontrándose que de todas las dosis iniciales probadas la más apropiada fué la de 100 mg. cada 8 horas. Las dosis subsiguien-

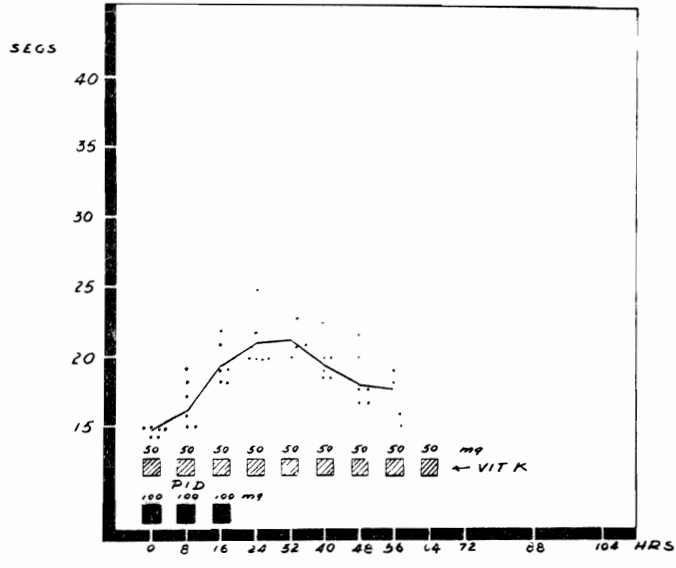

Fig. 9

tes estaban sujetas a la determinación del Tiempo de Protrombina. Es de hacer notar que estas dosis eran bastante fijas para cada individuo.

Lamentamos una sola complicación hemorrágica en un paciente portador de una ulceración de la pierna por Tromboangeítis Obliterante, y fué yugulada con vitamina K sintética y transfusión de 40 c. c. de sangre fresca.

En algunos casos observamos resistencia a la droga como puede verse en el enfermo correspondiente a la figura 12; aumentando la dosis se venció el fenómeno las más de las veces; sin embargo, en algunos casos hubo necesidad de cambiar la droga.

Sumario y conclusiones

1.º Presentamos nuestra experiencia clínica en 30 pacientes no portadores de afecciones tromboembólicas sometidos a distintas pruebas, así como en el tratamiento de 40 enfermos de afecccciones tromboembólicas tratados con Danilone.

2.º Fué fijada, como dosis más adecuada, la dosis inicial de 300 mg. en

Ca. 30	EDAD	Sc. 30	DIAGNOSTICO	EVOLUCION	COMPLICACION
1	66 años	M	Flebitis femoroiliaca	Favorable	Ninguna
2	43 "	M	Flebitis Miembro Inferior	"	"
3	68 "	M	Flebitis Miembro Inferior	"	"
4	51 "	M	Trombosis Art. Carótida Interna	"	"
5	39 "	F	Flebitis de esfuerzo miembro inferior	"	"
6	22 "	M	Varicoflebitis	"	"
7	32 "	M	Flebitis miembro Inferior	"	"
8	63 "	M	Flebitis miembro inferior	"	"
9	46 "	F	Sindrome Post-flebitico	"	"
10	38 "	M	Tromboangeitis Obliterante	"	"
11	45 "	M	Tromboangeitis Obliterante	"	"
12	38 "	M	Tromboangeitis Obliterante	"	"
13	26 "	M	Tromboangeitis Obliterante	"	"
14	66 "	F	Flebitis miembro inferior	"	"
15	43 "	F	Flebitis miembro inferior	"	"
16	48 "	F	Varicoflebitis	"	"
17	38 "	M	Tromboangeitis Obliterante	"	"
18	36 "	F	Varicoflebitis	"	"
19	43 "	F	Flebitis Miembro Inferior	"	"
20	72 "	F	Flebitis femoroiliaca	"	"
21	34 "	F	Flebotrombosis y embolia pulmonar	"	"
22	49 "	M	Varicoflebitis	"	"
23	48 "	M	Embolia pulmonar	"	"
24	47 "	F	Sindrome post-flebitico	"	"
25	39 "	F	Trombosis Vena central de la retina	"	"
26	88 "	F	Embolia pulmonar	"	"
27	24 "	M	Tromboangeitis Obliterante	"	"
28	37 "	M	Sindrome post-flebitico	"	"
29	31 "	M	Flebitis miembro inferior	"	"
30	38 años	M	Flebitis miembro inferior	"	"
31	32 "	F	Flebitis miembro inferior	"	"
32	50 "	M	Trombosis Vena central de la retina	"	"
33	44 "	M	Flebitis miembro Inferior	"	"
34	33 "	M	Flebitis miembro inferior	"	"
35	45 "	F	Sindrome post-flebitico	"	"
36	38 "	F	Profilaxis post-operatoria	"	"
37	60 "	M	Trombosis Arterial	"	"
38	27 "	F	Flebitis miembro inferior	"	"
39	48 "	M	Profilaxis post-operatoria	"	"
40	32 "	F	Flebitis miembro inferior	"	"

Fig. 10

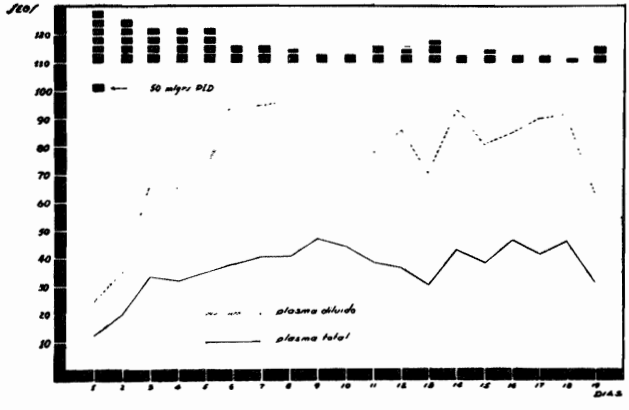

Fig. 11. — *Tromboflebitis de la pierna izquierda en una niña de 15 años tratada con Danilone. La línea continuada representa el Tiempo de Protrombina realizado con Plasma Entero y la de puntos el realizado con Plasma Diluido al 12,5 por ciento. La dosis inicial empleada fué de 300 mg.*

forma fraccionada. Las dosis subsiguientes estuvieron sujetas a los resultados del Tiempo de Protrombina.

3.° El límite de hipoprotrombinemia se alcanzó en la mayoría de los casos a las 32 horas, observándose la regresión de los tiempos de protrombina a las cifras iniciales a las 88 horas.

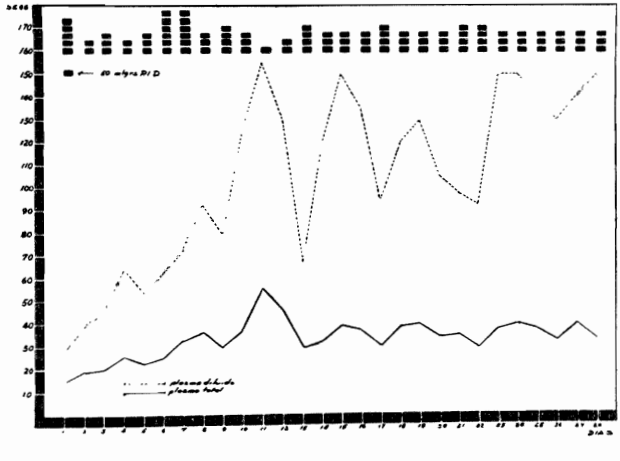

Fig. 12. — *Caso de Tromboflebitis de la pierna derecha tratado con Danilone. Obsérvese la regularidad de las dosis diarias, característico en el empleo de esta droga*

4.° Hemos recalcado la ausencia de complicaciones en el curso de nuestra experimentación clínica, así como en los enfermos sometidos a tratamiento con excepción de un sangramiento menor.

5.° Se demuestra la eficacia de la vitamina K sintética (bisulfito de Menadione) tanto en la experimentación clínica como en un caso de sangra-

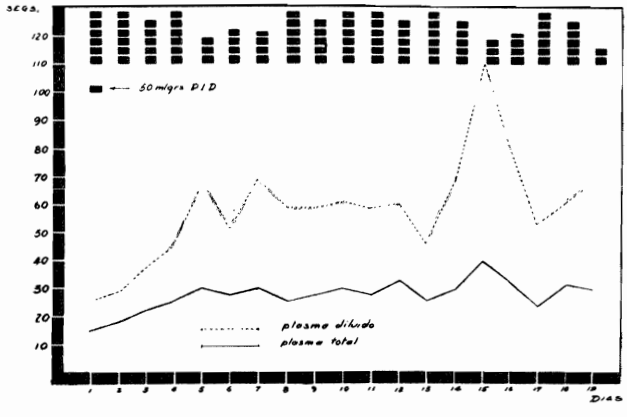

Fig. 13. — *Tromboangeitis Obliterante en un individuo de 28 años al que se le administró Danilone por 19 días. Esta gráfica es típica de resistencia al medicamento. Hubo necesidad de administrar 300 mg. casi todos los días sin lograr alcanzar límites terapéuticos*

miento por hipoprotrombinemia marcada de acuerdo con algunos investigadores (7, 8), aunque negado por la mayoría de ellos (5).

6.° Demostramos que la aparición de coloración rojiza en las orinas cuando se administraba Danilone era debido a la manifestación de la droga en medio alcalino, ya que cuando se acidificaban las mismas la coloración amarilla normal de la orina aparece.

SUMMARY

Danilone was safetly administered to thirty patients without thromboembolic disease and to forty patients with thromboembolic disease. Danilone was effective in producing hypoprothrombinemia in all of them. The hypoprothrombinemia reached the therapeutic range within the twenty-two, after administration of Danilone. Vitamina K was efective in correcting rapidly hypoprothrombinemia caused by Danilone in one patient on whom it was used.

BIBLIOGRAFÍA

1. KABAT, H., STOHLAM, E. F., SMITH, M. I. — J. Pharmacol. & Exper Therap., 80, 160, 1944.
2. MEUNIER, P., MENTZER, C. & MOLHO, D. — Compt. Rend. Acad. d. Sc., 224, 1666, 1947.
3. SOULIER, J. P. & GUEGUEN, J. — Rev. d'Hematologie, 3, 180. 1948.
4. JAQUES, L. B. — *Danedione*. Blood Clotting and Allied Problems, Josiah Macy, Jr. Found. 1950.
5. MARPLE, C. D. & WIRHT, I. S. — *Thromboembolic Diseases and Their Treatment with Anticoagulants*. Charles C. Thomas, Ed. 1950.
6. BLAUSTEIN, A. U. — *Clinical Aspects of the Anticoagulant, Phenylindanedione*. Blood Clotting and Allied Problems. Josiah Macy, Jr. Found. 1950.
7. BJERKELUND CHR., J — *The effect of Phenylindanedione on Plasma Prothrombin and Factor V Levels and a comparison with the effect of Dicumarol*. The Scand. Jour. of Clin. & Lab. Invest., 82-2-1950.
8. BROWN, K. W. G. & MAC MILLAN, R. L. — *The Anticoagulant effect of Phenylindanedione in Thromboembolic Disorders*. The Am. Jour. of the Med. Sciences, 495-225-1953.