

TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES TROMBOEMBOLICAS POR EL SINTROM (G-23350)

PEDRO CARRILLO, FERNANDO B. TOLEDO, BERNARDO MILANÉS
y MANUEL PÉREZ
La Habana (Cuba)

El Sintrom es un anticoagulante tipo coumarínico cuya composición química es el 3-(a-(4'-nitrofenil)-B-acetil-etil)-4-oxicumarina. Se presenta en forma de polvo amorfo carmelita, soluble en medio alcalino, poco soluble en alcohol e insoluble en los solventes de las grasas.

Tomando la experimentación animal descrita por PRATT, el cual hace referencia a SCARDIGLI y a SOULIER, comenzamos el ensayo clínico de la droga siguiendo una pauta similar a la que hemos empleado en el ensayo de otros anticoagulantes.

MATERIAL, MÉTODO Y RESULTADOS

I. ENFERMOS NO AFECTOS DE AFECCIONES TROMBOEMBOLICAS.

Se emplearon 18 sujetos los cuales fueron ingresados para tener absoluto control sobre los mismos. Se les practicaron todos los exámenes de rutina, prueba de función hepática y pruebas de coagulación (tromboelastografía, prueba de tolerancia heparínica, adhesividad de plaquetas, fibrinógeno B, antitrombina circulante). El comenzar los ensayos se hicieron plasma total y plasma diluido al 12.5 % a las 8 a. m., 2 p. m. y 8 p. m. La droga anticoagulante con motivo de este trabajo se administró siempre en la misma hora, antes de hacer el primer tiempo de protrombina.

Al ensayar la acción de la vitamina K sobre este anticoagulante se emplearon dos tipos: una natural, suministrada por el laboratorio Merck-Sharp & Dohme, cuyo nombre comercial es el Mephyton, y otra sintética, suministrada por los Laboratorios Maggioni. Ambas se emplearon por vía endovenosa en dosis de 50 mg. cada cuatro horas y cuando el tiempo de protrombina estaba en límites terapéuticos o por encima de éstos.

En otros ensayos se administraron también los dos tipos de vitamina K, pero se siguió administrando la droga anticoagulante al mismo tiempo.

En todos estos casos se dosificó periódicamente el factor VII.

Grupo A:

Figura 1. — A tres pacientes se les administró una sola tableta, la cual no logró modificar apenas el tiempo de protrombina del plasma total y del plasma diluido.

Figura 2. — A dos enfermos se les administraron dos tabletas. A las 28 horas el tiempo de protrombina promedio fué de 18 segundos en plasma total y 36 en plasma diluido.

Figura 3. — A tres pacientes se les administraron tres tabletas. El tiempo de protrombina promedio comenzó a ascender a las 6 horas y continuó progresivamente ascendiendo hasta las 28 horas, en que alcanzó un tiempo de protrombina de 23 segundos en plasma total y 38 segundos en plasma diluido. Cuatro horas después hay un pequeño descenso, para volver a ascender a las 72 horas a 27 segundos en plasma total y 45 en plasma diluido como tiempos de protrombina promedios. A partir de este momento comienza el descenso del tiempo de protrombina, tanto en plasma total como en plasma diluido, para volver a alcanzar sus límites normales 4 días después.

Figura 4. — A dos pacientes se les administran cinco tabletas. A las 6 horas comienza el ascenso del tiempo de protrombina, tanto en plasma total como en plasma diluido, llegando a las 24 horas a 20 segundos en plasma total y 48 en plasma diluido. A partir de este momento comienza el descenso, para normalizarse a las 76 horas.

Figura 5. — A tres pacientes se les administraron seis tabletas. El tiempo de protrombina promedio comenzó su ascenso en plasma total y a las 6 horas en plasma diluido, alcanzando el acmé a las 28 horas con 27 segundos en plasma total y 65 en plasma diluido; el factor VII en este momento no se afectó. A partir de este momento comenzó el descenso del tiempo de protrombina, que llegó a la normalidad a las 96 horas.

Figura 6. — A cuatro pacientes se les administraron siete tabletas. Igual que en los anteriores el tiempo de protrombina comenzó a ascender a las 4 horas, alcanzando su acmé a las 48 horas con 27 segundos en plasma total y 70 en plasma diluido; comenzando su descenso que se prolonga durante 100 horas.

Grupo B:

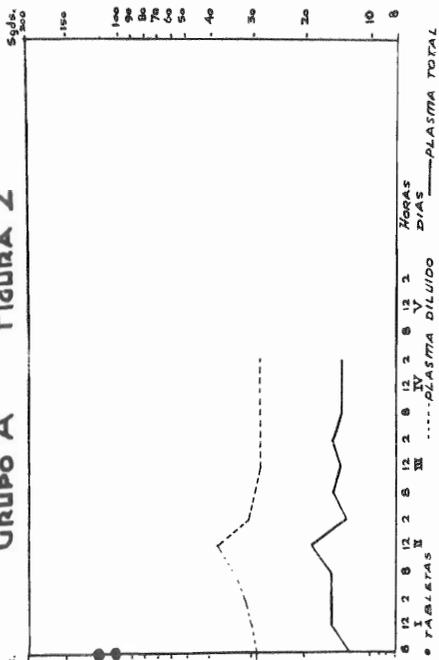
A estos pacientes se les administró la droga en dosis diarias hasta alcanzar los límites terapéuticos. Una vez alcanzados éstos se suspende la droga. En este grupo se ensaya la absorción y eliminación del medicamento.

Figura 7. — A tres pacientes se les administraron siete tabletas el primer día, seis el segundo, seis el tercero, cuatro el cuarto y seis el quinto. Los límites terapéuticos se alcanzaron el cuarto día, y después de la próxima dosis de seis tabletas alcanza el sexto día una hipoprotrombinemia de 40 segundos en plasma total y 120 en plasma diluido, habiéndose afectado en este día el factor VII que fué de un 60 %. Tres días después de la última dosis se eliminó totalmente la droga.

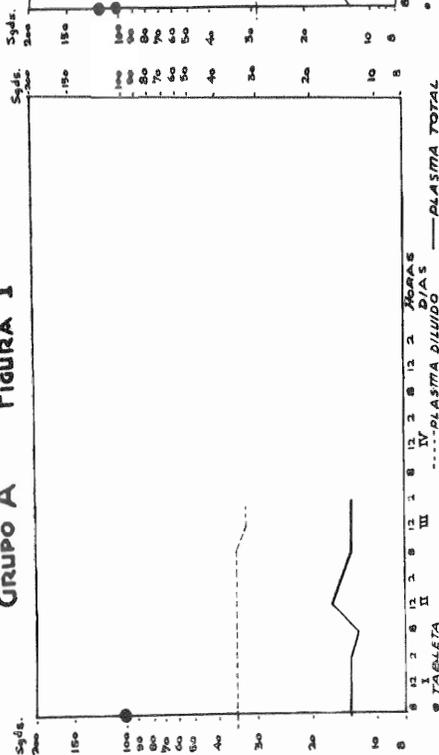
Grupo C:

Figura 8. — Se llevan a dos pacientes con sobredosis a límites de 46 segundos en plasma total y 140 en plasma diluido. En este momento, que es al sexto día, se administra una ampolla de vitamina K sintética de los

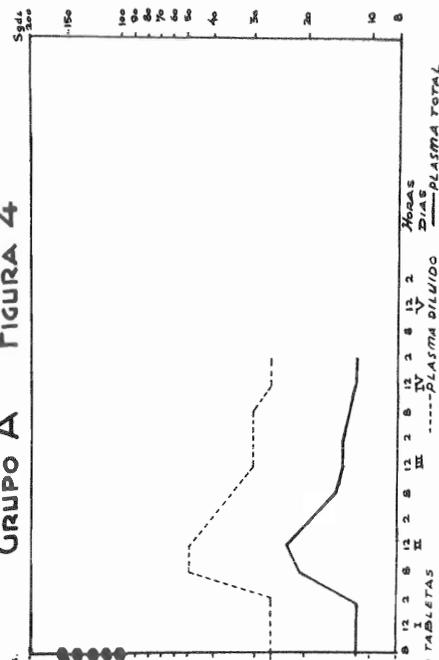
GRUPO A FIGURA 2



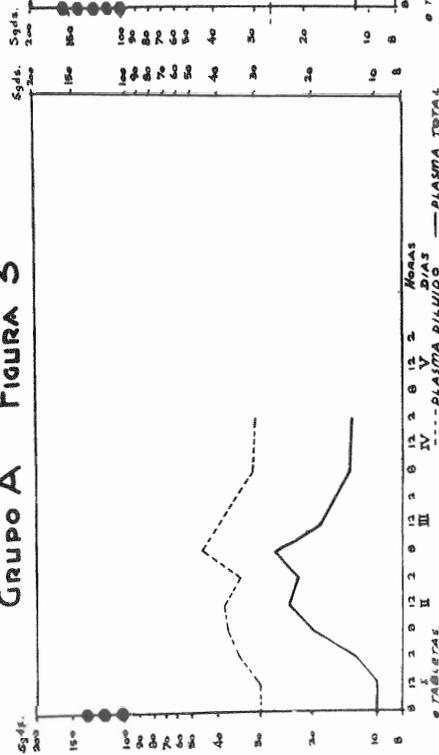
GRUPO A FIGURA 1



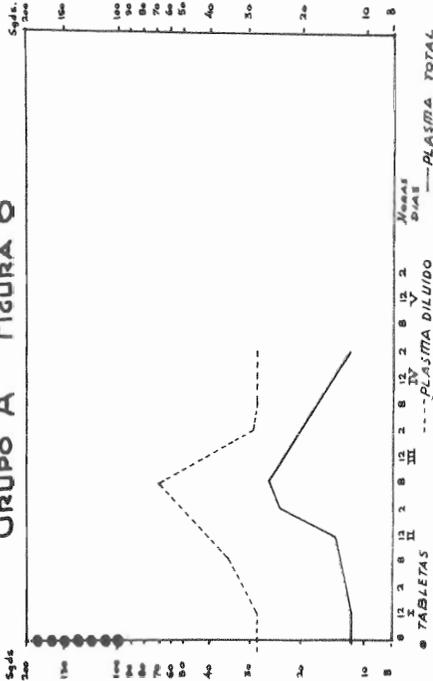
GRUPO A FIGURA 4



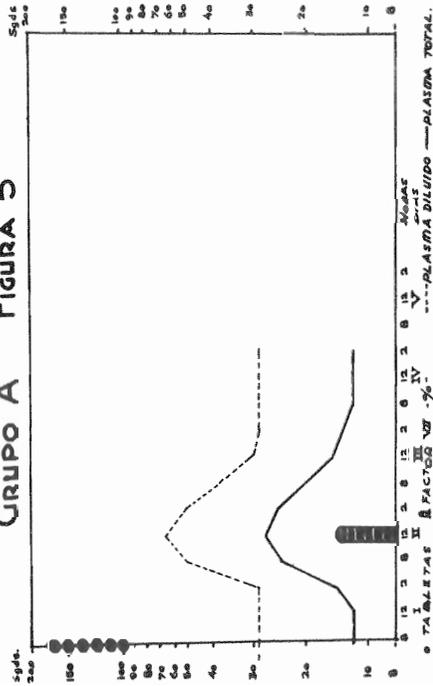
GRUPO A FIGURA 3



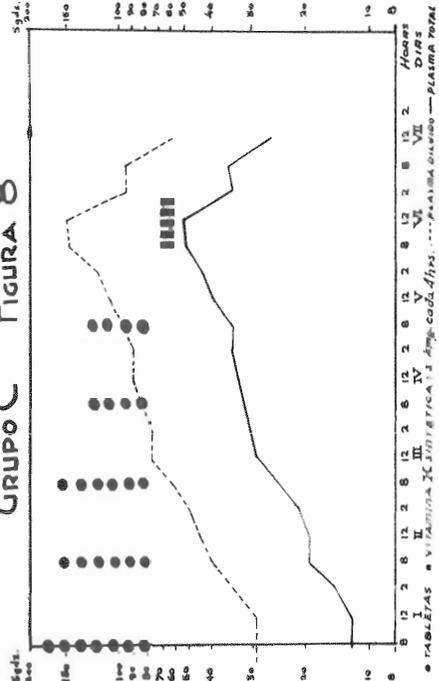
GRUPO A FIGURA 6



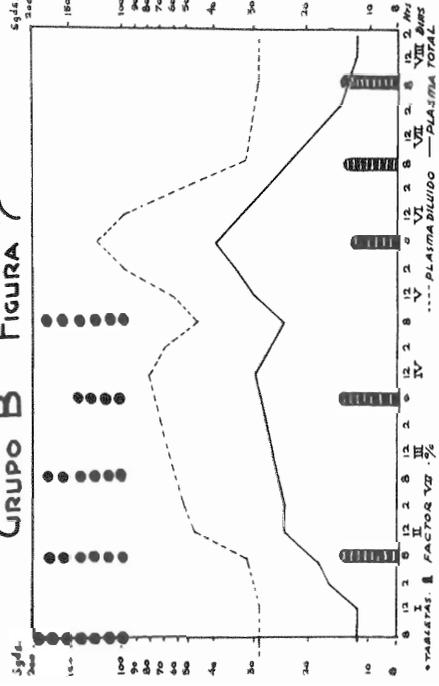
GRUPO A FIGURA 5



GRUPO C FIGURA 8



GRUPO B FIGURA 7



Laboratorios Maggioni cada cuatro horas hasta administrar un total de cinco ampollas. Aún después de administradas las tres primeras dosis de vitamina K, el tiempo de protrombina continuó en ascenso hasta 50 segundos en plasma total y 150 en plasma diluido.

Figura 9. — Dos pacientes se tratan igual que los anteriores. Al alcanzar límites terapéuticos se les administran cada cuatro horas una ampolla de Mephyton de 50 mg. La primera ampolla se puso cuando el tiempo de protrombina promedio era de 34 segundos en plasma total, seis horas después de la primera dosis el tiempo de protrombina vuelve a límites normales.

Figura 10. — A un grupo de tres pacientes se les administran dosis terapéuticas, y una vez alcanzados estos niveles se les comenzó a administrar vitamina K sintética, una ampolla cada cuatro horas, continuándose la administración del anticoagulante para mantener estos límites terapéuticos. El tiempo de protrombina no sufrió variación alguna; al contrario, pudo continuar el ascenso por la administración del anticoagulante.

Figura 11. — Tres pacientes se llevaron a límites terapéuticos, alcanzando un tiempo de protrombina promedio de 40 y 120 segundos. En este momento se le administra una ampolla de Mephyton cada cuatro horas hasta un total de 500 mg., continuándose la administración del anticoagulante al mismo tiempo. A las cuatro horas de la primera dosis el tiempo de protrombina alcanzó casi límites normales, los cuales se restablecieron normalmente a las 96 horas.

Grupo D.

II. PACIENTES AFECTOS DE ENFERMEDADES TROMBOEMBOLICAS.

Se trataron con Sintrom 40 enfermos portadores de distintas afecciones tromboembólicas, encontrando que la dosificación más conveniente fué la siguiente: primer día siete tabletas, segundo día cinco tabletas, tercer día cuatro tabletas; las dosis subsiguientes estaban supeditadas al tiempo de protrombina.

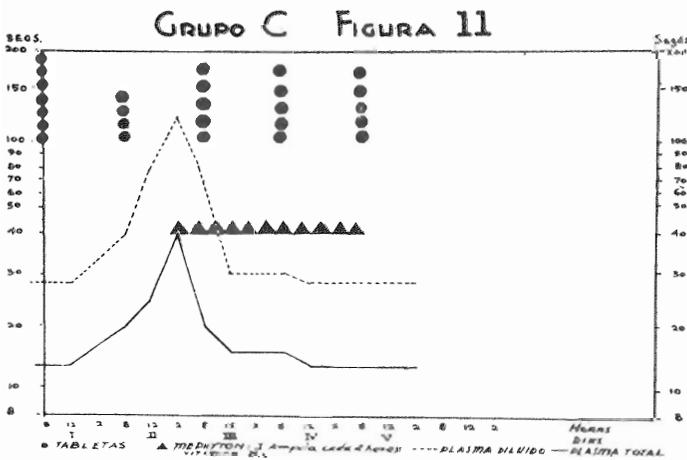
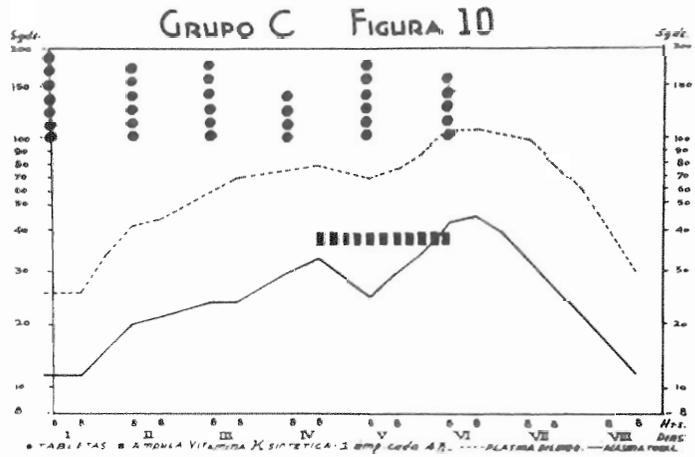
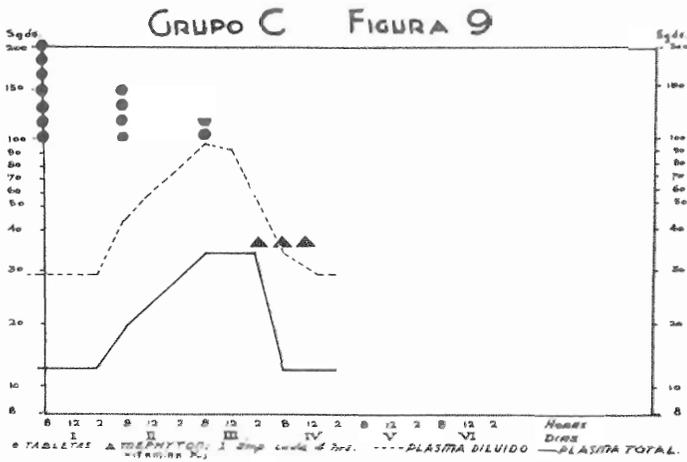
En cuatro casos observamos resistencia a la droga; aumentando la dosis se venció dicho fenómeno en tres casos y en uno hubo necesidad de cambiar el anticoagulante.

ACCIDENTES Y COMPLICACIONES

No hemos tenido que lamentar ninguna complicación con el Sintrom, excepto ligera intolerancia digestiva y un «rash» cutáneo que desapareció con la administración de antihistamínicos.

CONCLUSIONES.

- 1) El Sintrom es una droga de gran tolerancia.
- 2) Tiene un período de latencia que fluctúa entre 24 y 36 horas.
- 3) Su eliminación es muy rápida y se realiza por excreción.
- 4) Los efectos hipoprotrombinémicos de la droga desaparecen rápidamente después de suspendida la misma (acumulación muy pobre).



GRUPO D. FIG. 12

"SINTROM"					
Caso	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO	EVOLUCION	COMPLI- CACION
1	55	M	A.E.O. SIND. DE LERICHE	FAVORABLE	
2	51	M	VARICOFLEBITIS M. INF. IZQ.	?	
3	41	M	TROMBOANGEITIS OBLIT.	?	
4	33	M	TROMBOANGEITIS OBLIT.	?	
5	60	M	A.E.O.	?	
6	79	M	FLEBITIS MIEMBRO INF.	?	
7	48	M	FLEBITIS M. INF. IZQ.	?	
8	65	F	FLEBITIS	?	
9	28	F	TROMBOSIS ILIACA EXT.	?	
10	53	M	A.E.O. SIND. DE LERICHE	?	
11	48	M	A.E.O. SIND. DE LERICHE	?	NAUSEAS VOMITOS
12	35	F	VARICOFLEBITIS	?	
13	9	F	FLEBITIS	?	
14	61	F	VARICOFLEBITIS	?	NAUSEAS VOMITOS
15	50	F	A.E.O. TROMBOSIS AGUDA	?	
16	80	M	A.E.O.	?	
17	70	M	A.E.O. SIND. DE LERICHE	?	
18	54	M	A.E.O.	?	
19	40	M	TROMBOANGEITIS OBLIT.	?	
20	33	M	POST-INJERTO HOMOLOGO FEMORAL	?	
21	48	F	A.E.O.	?	
22	58	M	A.E.O.	?	RASH CUTANEO
23	56	M	A.E.O.	?	
24	50	M	A.E.O.	?	
25	57	M	A.E.O.	?	
26	40	M	A.E.O.	?	
27	38	M	TROMBOANGEITIS OBLIT.	?	RASH CUTANEO
28	54	M	A.E.O.	?	
29	34	F	FLEBITIS	?	
30	45	M	FLEBITIS M. INF. IZQ.	?	
31	39	M	FLEBITIS M. INF. IZQ.	?	
32	54	M	A.E.O.	?	
33	60	M	A.E.O. SIND. DE LERICHE	?	NAUSEAS VOMITOS
34	48	M	FLEBITIS M. INF. DER.	?	
35	66	M	A.E.O.	?	
36	70	M	INFARTO DEL MIOCARDIO	?	
37	61	M	TROMBOSIS VENA C. RETINA	?	
38	40	M	TROMBOANGEITIS OBLIT.	?	
39	45	M	A.E.O.	?	
40	37	F	FLEBITIS M. INF. IZQ.	?	

- 5) Su mejor forma de administración son las dosis diarias únicas.
- 6) La vitamina K-1 (natural) tiene un efecto muy marcado sobre la hipoprotrombinemia provocada por el sintrom.
- 7) La vitamina K (sintética) no tiene ningún efecto sobre la hipoprotrombinemia provocada por el Sintrom.
- 8) El descenso del factor VII no guarda relación con la hipoprotrombinemia, ya que es mucho menos marcado que esta última.

RESUMEN

Del ensayo del Sintrom (G-23350), anticoagulante del tipo cumarínico, los autores llegan a las siguientes conclusiones: es bien tolerado, su período de latencia oscila entre 24-36 horas y se elimina con rapidez; su efecto hipoprotrombínico cede también con rapidez al suspender la medicación, siendo su acumulación escasa; la mejor forma de administración es a dosis diarias únicas; mientras la Vitamina K natural tiene un efecto muy marcado sobre la hipoprotrombinemia provocada por el Sintrom, la vitamina sintética carece de él; el descenso del factor VII no es proporcional al de la protrombina, siendo mucho menor.

SUMMARY

Clinical experiences with a new anticoagulant of the coumarin group (G-23350) administered on 18 hospitalized patients are presented.

BIBLIOGRAFIA

- MILANÉS, B.; HERNÁNDEZ, A.; PÉREZ-STABLE, E. — *Ensayos clínicos con un nuevo anti-coagulante: Tromexan "Geigy"*. "Rev. Cubana Cardiología", XII, 141; 1952.
- MILANÉS, B.; HERNÁNDEZ, A.; TOLEDO, F. B.; NAVARRETE, G. — *Estudio clínico de la fenilindanidiona (Danilone) en el tratamiento de las enfermedades tromboembólicas*. "Rev. Cubana Cardiología", XIV, 181; 1953.
- AEPPLI, H.; RUBELI, P. — "Klinische versuche mit einem neuen 4-Oxycoumarin-Derivat: Geigy 23350 (Sintrom)". Première Conférence Internationale sur les Thromboses et Embolies, Bale 1954. Editions Benno Schwabe & Co., Bale 1955. Página 265.
- BELLER, F. K. — Untersuchungen über ein neues Kurzzeitcoumarin, Sintrom. "Aztl. Wschr.", 11, 78; 1956.
- GUIDI, G.; SCARDIGLI, G. — *Ricerche clinico-sperimentali su di un nuovo anticoagulante di sintesi: il G-23350*. "Clin. e Ter." (S. Paulo), 8, 24; 1955.
- HOFMANN, P. — *Sintrom in der Chirurgie*. "Praxis", 45, 81; 1956.
- JURGENS, J. — *Anticoagulantes Sintrom*. "Arch. Int. Pharmacodyn.", 105, 1; 1956.
- LEROUX, M.; JAMAIN, B. — *Utilisation d'un nouveau dérivé de la coumarine: la 3-a-(4'-nitrophényl)-B-acétyléthyl-4-hydroxycoumarine. Produit G-23350 ou Sintrom*. "Sem. Hop. Paris", 32, 257; 1956.
- WEINER, M.; JIMÉNEZ, M.; KATZKA, I. — *An evaluation of a new anticoagulant, acenocoumarin (Sintrom)*. "Circulation" N. Y., 13, 400; 1956.

- WRIGHT, I. S. — "Comments on the present status of anticoagulants with a report of new studies dealing with Marcoumar (3-(1'phenyl-propyl-4-hydroxycoumarin), phosphorylated hesperidin and the use of anticoagulant therapy for the treatment of cerebral vascular thrombosis and embolism". *Première Conférence Internationale sur les Thromboses et Embolies*, Bale 1954. Editions Benno Schwabe & Co., Bale 1955. Página 694.
- RONCALLO, E.; BOGGERO, C. — *Un nuovo derivato cumarinico nel trattamento dell' infarto miocardico*. "Minerva Medica", XLVII, vol. I; 1956.
- PRATT, G. — *Clinical experience with a new antithrombotic substance*. "J. Med., N. Y.", 56, 1945; 1956.
- SCHILLING, F. J.; KRUESI, O. — *Clinical evaluation of acenocoumarin, a new 4-hydroxycoumarin anticoagulant*. "Amer. J. Med. Sci.", 231, 558; 1956.
- MAYER, G.; FORD CORNELL, W. — *The anticoagulant effect of a new coumarin derivative —Sintrom (Geigy)— and its control by standardized clotting time*. "Canad. med. Ass. J.", 76, 272; 1957.