

## TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE PERMANENTE CON FENILINDANDIONA

### *Indicaciones y técnica*

J. DE NADAL, V. BROSSA

Los anticoagulantes, tanto los dicumarólicos como los heparínicos, vienen utilizándose cada vez más en la clínica a medida que se va conociendo mejor su manejo y se va comprobando su evidente eficacia; esto no significa que estén resueltos todos los problemas, pero sí que existen ya en la actualidad suficientes datos y experiencia para sentar sus indicaciones, ponderar las dosis y controlar los efectos. Sin embargo, todo el que los maneja habitualmente suele tropezar con dos aspectos sobre los cuales no existe unanimidad de criterio, ni bases clínicas sobre las que sustentar una decisión. Aludimos con esto en primer lugar a aquel momento en que hay que pensar en la suspensión del tratamiento aunque estemos convencidos de que el riesgo de una recidiva no ha sido eliminado y quizá no podrá eliminarse nunca más y en segundo lugar a aquellos enfermos que aún sin haber sufrido aún ningún fenómeno tromboembólico están amenazados de padecerlo debido a sus circunstancias circulatorias y humorales. Vista la eficacia de mantener una baja coagulación sanguínea para prevenir este tipo de episodios y mejorar considerablemente su evolución en caso de presentarse, hay que convenir en que el clínico se siente inclinado a mantener a perpetuidad el tratamiento anticoagulante una vez iniciado en ocasión de un episodio tromboembólico y a iniciarlo, para mantenerlo también de una manera indefinida en los pacientes "amenazados".

Ahora bien, dadas las características de los anticoagulantes de que actualmente disponemos ¿es, o no es, aconsejable este criterio de perpetuidad? La respuesta a este interrogante queda supeditada a dos cuestiones: 1.º la inocuidad del anticoagulante empleado y 2.º la posibilidad de un control eficaz y práctico de la regularidad de los efectos anticoagulantes logrados.

Nosotros venimos practicando tratamientos que iniciados en 1957 aún no han sido interrumpidos y el objeto de esta comunicación es exponer el método empleado y los resultados conseguidos.

Hemos elegido para llevarlos a cabo la fenilindandiona por la precisión con que es conocido su mecanismo de acción, por la regularidad de su efecto anticoagulante en cada paciente y por la seguridad del control de su efecto.

Las fenilindandionas actúan como inhibidoras de una serie de factores de la coagulación siendo bien conocido que su acción primordial se ejerce sobre el factor antihemofílico B, sobre la proconvertina, el llamado factor Stewart y la protombina. Su acción, sin embargo, no es coetánea sobre todos estos factores, sino que la acción sobre la pro convertina es ya muy intensa antes de que se haya manifestado sobre los otros factores. Esta circunstancia y la diversa función que ejercen sobre la coagulación los distintos factores inhibidos por la fenilindandiona dan razón de las oscilaciones que denuncian los controles durante los primeros días de tratamiento y que tanto han contribuido a desorientar y dificultar la fijación de las dosis óptimas, dando lugar a accidentes aparentemente inexplicables, pero que pueden ser evitados con toda seguridad. La acción inmediata sobre la proconvertina produce un descenso inmediato la coagulación con una falsa estabilización que irá seguida de un nuevo descenso sin aumentar la dosis cuando la acción sobre el resto de factores empiece a manifestarse o lo haga plenamente; el factor antihemofílico B es el acelerador de la transformación del factor plaquetario 3 en tromboplastina endógena y se comprende que el momento en que se inicia la inhibición indandiónica de este proceso se señale por un nuevo descenso de la coagulación que no puede ser precoz porque ya anteriormente habrá sido inhibida la transformación de la tromboplastina inactiva en tromboplastina activa. Estos detalles son de importancia práctica por cuanto explican el porqué no puede valorarse el efecto anticoagulante de estos fármacos en un paciente determinado hasta transcurrido un cierto tiempo durante el cual haya sido mantenida una concentración constante en sangre, pero también explican que una vez conocido el efecto "plenario" de una dosis determinada éste tenga tendencia a mantenerse notablemente constante y permita largas distancias de tiempo entre control y control.

Creemos que la aplicación práctica de estos principios y la utilización consiguiente de un método adecuado de inducción, estabilización y control de los tratamientos suprimen la mayor parte de las sorpresas desagradables y proporcionan la seguridad suficiente para mantener duraderamente el tratamiento.

Con objeto de escoger el método de control ideal — o por lo menos el más eficaz — hemos llevado a cabo numerosos controles simultáneos con el método de Quick y con la determinación del índice de Soulier, habiéndonos decidido finalmente por el segundo método, 1.º por haber observado un estricto paralelismo entre las dosis de anticoagulantes y los índices de Soulier, mientras obteníamos resultados mucho menos regulares con la determinación del tiempo de protrombina; 2.º porque alcanzado y sostenido el índice de Soulier ideal — que se considera el valor 1,5, expresión del cociente de dividir el tiempo de coagulación del paciente por el del control empleando sangre adicionada de una unidad de heparina — los tiempos de protrombina alcanzaban cifras muy dispares y 3.º porque para controlar el efecto de un fármaco que influye sucesivamente en diversos factores de la coagulación nos ha parecido más adecuado un método que determina el valor global de la acción anticoagulante lograda al incrementar una acción fisiológica como es la de la heparina — lo que podríamos llamar susceptibilidad a la heparina — que otro método que sólo refleja la acción sobre uno de los factores inhibidos y cuya inhibición, además, no es precoz cuando se utilizan las fenilindandionas.

MÉTODO. — Sistematizaremos el método empleado en tres fases: inducción, estabilización de la dosis y fijación ulterior de la misma. Iniciamos el tratamiento con una dosis diaria standard de 75 mgr. divididos en tres dosis de 25 mgr. administradas cada ocho horas, con vigilancia de la orina desde el primer momento, puesto que el síntoma más precoz de hiperdosificación es la hematuria microscópica. Una primera determinación del índice de Soulier a las 48 horas obligará a disminuir la dosis si su valor es igual o superior a 1,5, puesto que es de esperar que esta primera determinación refleje ya el efecto completo de la fenilindandiona sobre la proconvertina, pero aún no el que todavía irá ejerciendo con mayor latencia sobre los otros factores de la coagulación. Para asegurarnos contra las oscilaciones que tienen lugar durante los primeros días de una nueva dosis sólo aumentamos de 25 en 25 mgr. la fenilindandiona administrada cada ocho días, previo control del índice de Soulier y siempre que éste sea inferior a 1,5. Este procedimiento, un poco lento, si se quiere, tiene en cambio la ventaja de eliminar los accidentes hemorrágicos por acumulación, la de obtener un perfecto paralelismo entre los incrementos de dosis y la prolongación del cociente y la de que, una vez determinada la dosis óptima, puede considerarse estabilizada, ya que los controles sucesivos demuestran una constancia muy aceptable, pudiendo distanciarse satisfactoriamente hasta llegar a practicarlos cada mes, o quizá, más distanciados todavía. Alguna vez hemos tenido que introducir ligeras variaciones en la dosis cotidiana — en más o en menos —, al cabo de un año o más de haber establecido la dosis óptima.

Generalmente el cociente de 1,5 que damos como satisfactorio coincide con tiempos de protrombina superiores a los que suelen considerarse ideales en los tratamientos anticoagulantes. Sin embargo consideramos que el mantenerse dentro de este límite es una ventaja indudable en tratamientos ambulatorios tan prolongados sin que represente una merma valorable en su eficacia. Nunca hemos visto una complicación hemorrágica con un índice de Soulier, en tratamientos estabilizados, inferior a 1,60, y sí los hemos tenido, aunque sumamente leves, por encima de esta cifra. Insistimos nuevamente en que al dar este dato numérico nos referimos siempre a pacientes estabilizados, es decir bajo el efecto "plenario" de la dosis cotidiana. La mayor parte de los accidentes que se refieren, ocurridos con tiempos de control discretos, son debidos a que lo que realmente se ha determinado es la coagulación "de tránsito" en un momento en que la dosis administrada no había extendido aún su efecto sobre todos los factores influidos, y por lo tanto continuó descendiendo después de la toma de sangre para control. Por otra parte la protección lograda dentro de los límites medianos de hipocoagulación no debe ser muy inferior a la que se obtiene con medidas más severas y es, sin duda, radicalmente superior a la ausencia de tratamiento. Además la comodidad del control dentro de estos límites amplia y extiende la posibilidad de estos tratamientos a una gran cantidad

de enfermos que no sería posible someter al rígido control necesario para mantener hipocoagulaciones más severas.

INDICACIONES Y RESULTADOS.—La necesidad de seleccionar a los pacientes no sólo en cuanto a la indicación terapéutica, sino también por sus condiciones personales de capacidad de disciplina y sujeción al tratamiento y al control no nos ha permitido por el momento recoger una experiencia suficientemente amplia que permita llegar a conclusiones definitivas, aunque la ausencia de nuevas manifestaciones tromboembólicas en la casi totalidad de los enfermos tratados durante tres años inducen a creer con certeza en la eficacia protectora de los tratamientos ininterrumpidos. De todos los enfermos tratados, seis de ellos, se han sometido con regularidad al tratamiento y control — desde 1957 alguno de ellos — y el que entre todos sólo hayamos observado un nuevo episodio trombótico en este transcurso de tiempo es indudablemente mucho menos de lo previsible en pacientes no sólo predispuestos, sino que habían ya padecido una o más trombosis. La eficacia de mantener la sangre en hipocoagulabilidad permanente queda, pues, demostrada, aún sin llegar a cifras peligrosas o que exijan serios controles y este hecho inclina a sentar la indicación de estos tratamientos no sólo cuando el accidente ya se ha presentado, sino también en los pacientes amenazados. En cuanto a la tolerancia no hemos podido comprobar efectos deprimentes sobre la fórmula leucocitaria, ni sobre la función hepática y creemos que aparte de la hemopatías y trastornos de la permeabilidad vascular la única contraindicación formal es la insuficiencia renal que al imposibilitar la eliminación regular de la fenilindandiona expone a riesgos de acumulación.

Admitida la posibilidad de mantener permanentemente los tratamientos anticoagulantes y admitida asimismo su eficacia profiláctica es evidente que debieran prodigarse mucho más de lo que se hace actualmente y de que los pequeños inconvenientes que representan su instauración y control no son motivo para prescindir de ellos en muchas ocasiones en espera de nuevos medicamentos de más fácil manejo. Sus indicaciones pueden resumirse muy brevemente: "el riesgo permanente de tromboembolia debe ser tratado permanentemente con anticoagulantes siempre que lo permitan las condiciones del paciente". De este modo la indicación queda supeditada a la valoración clínica del riesgo. Ésta a su vez tiene tres firmes puntos de apoyo. Uno de ellos es el hecho empírico de la reiteración de fenómenos tromboembólicos en un mismo paciente, circunstancia que debe considerarse como una indicación absoluta de tratamiento permanente, a menos que la causa pueda ser suprimida. El otro criterio es el basado en las condiciones circulatorias del paciente, haya o no haya sido ya víctima de un proceso tromboembólico; no es posible entrar en detalles en este lugar pero sabido es lo especialmente predispuestos que se hallan los enfermos vasculares y sobre todo los que se encuentran en condiciones de compen-

sación cambiantes, estenosis mitrales, arritmias o fibrilaciones de vaivén, trombosis venosas, etc., cuyo riesgo puede además verse incrementado por la tendencia espontánea a la hipercoagulación. Queremos señalar que en ocasión de revisiones preventivas en sujetos arterioesclerosos que no habían presentado accidentes vasculares hemos podido convencernos de la significación peyorativa que tiene el índice de Soulier cuando su valor es inferior a la unidad sobre todo si coincide con coágulo hiper-retráctil. Esta observación varias veces repetida nos ha decidido a iniciar tratamientos anticoagulantes preventivos en sujetos sin antecedentes vasculares trombóticos con el fin de corregir su tendencia trombótica.

En resumen creemos que la experiencia adquirida en el manejo de las fenilindandionas nos permite afirmar que nos hallamos en condiciones de beneficiar a muchos enfermos con el tratamiento preventivo permanente mientras duren las condiciones circulatorias o humorales del riesgo; que deben tomarse en consideración estos tratamientos aun antes de que se haya producido ningún accidente vascular tromboembólico; que la fenilindandiona reúne suficientes condiciones de inocuidad y regularidad para el fin mencionado, que los accidentes hemorrágicos pueden ser evitados mediante una inducción cuidadosa del tratamiento y la determinación precisa de la dosis óptima; que el método de Soulier es el preferente para el control de la hipocoagulabilidad de estos pacientes y, finalmente que el cociente de Soulier de 1,5 es el que ofrece el máximo de garantía para el mínimo de peligrosidad.

*Instituto Esquermo de Patología Médica. (Director: Doctor A. ROCHA).*

---

*Sesión del 13 de junio de 1960*

## INCIDENCIA FAMILIAR DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

J. TRÍAS DE BES, P. NAVARRO

La etiopatogenia de las cardiopatías congénitas es desconocida en la mayoría de los casos. Pero es indudable, que la herencia parece desempeñar un papel de importancia en el origen de muchas cardiopatías.

Diversos son los factores etiológicos que se citan:

1. Infecciones maternas durante el embarazo: rubeola, sífilis, focos sépticos.
2. Deficiencias metabólicas, dietéticas, avitaminosis.
3. Edad avanzada de los padres.