

## EL EFECTO HIPOPROTROMBINEMICO DE DOS ANTICUAGULANTES DE LA SERIE CUMARINICA EN NUESTRO MEDIO

Por: CARLOS FORNO\*, CARLOS M. VIDURRIZAGA\*\* y MANUEL FIGALLO\*\*\*

Desde la introducción de los anticoagulantes cumarínicos en la práctica clínica en 1941 (1,2), complemento final a los trabajos experimentales de Karl Paul Link y su grupo (3,4), su uso se ha difundido extraordinariamente. En efecto; la protección que ofrecen estas drogas como antagonistas de los procesos tromboembólicos, les confiere valor singular en todos los casos, cuyo denominador común está dado por aquellos. Sin embargo, el control riguroso requerido para lograr una correcta dosificación que asegure simultáneamente un efecto antitrombótico óptimo y seguridad contra la hemorragia, ha sido quizás uno de los factores para que, entre nosotros, su empleo sea muy restringido.

El presente trabajo tuvo por objeto investigar a la vez que la verdadera incidencia de fenómenos hemorrágicos imputables a los cumarínicos en individuos perfectamente controlados, la dosificación inicial adecuada en nuestro medio para lograr un descenso del tiempo de protrombina hasta niveles terapéuticos, expresados por el método de Quick, así como su acción sobre uno de los elementos esenciales de

---

De los Departamentos de Cardiología\* y Hematología\*\*, \*\*\*; Hospital Arzobispo Loayza, Lima, Cátedra de Fisiopatología \*\* \*\*\*\* é Instituto de Biología Andino \*\*\*.

Este trabajo fué presentado al Primer Congreso Peruano de Cardiología, Lima, Noviembre de 1958. Ha sido realizado con la cooperacin del Fondo de Investigación de la Facultad de Medicina, Universidad de San Marcos y de los Laboratorios Geigy y Hoffmann-La Roche.

Deseamos agradecer a los Dres. Andrés Rotta y Dante Peñaloza del Departamento de Cardiología del Hospital Loayza; Dr. César Merino, Jefe del Departamento de Hematología del mismo Hospital y General F.A.P. Dr. Eduardo Souza Peixoto, Asesor del Servicio de Sonidad de Aeronáutica por las facilidades que nos brindaron.

la coagulación sanguínea, el Factor VII. Si bien es cierto que las respuestas individuales a los cumarínicos son variadas, es posible señalar en forma aproximada la dosis inicial requerida con tal fin. Un gran número de investigadores extranjeros, entre los cuales mencionaremos a Von Reinis y colaboradores (5), Burke y col. (6), Bourgain y col. (7) y M. Toohey (8), por encontrarse entre los que han empleado anticoagulantes similares a los usados por nosotros en el presente trabajo, han publicado los resultados de sus investigaciones a este respecto y, desde que entre nosotros no se ha efectuado ningún estudio, nos pareció de interés el determinar y comparar nuestros hallazgos con los de aquéllos. Como el éxito del tratamiento en estos procesos depende en gran parte de la rapidez de acción, se comprende la importancia que reviste la utilización de una dosis inicial efectiva.

### MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 39 sujetos del sexo masculino, miembros de las Fuerzas Aéreas Peruanas, cuyas edades fluctuaban entre los 17 y 23 años, con pesos de 53 a 75 Kg. Todos ellos se encontraban en excelente estado de salud.

Dos anticoagulantes del grupo cumarínico fueron empleados: el Bis-3-(4-hydroxycoumarinyl)ethylacete (Tromexán) y el 3-(1'-phenylpropyl)-4-hydroxycoumarin (Marcumar). La razón para la selección de estos anticoagulantes entre toda la familia de cumarínicos, fué su distinta velocidad de acción y eliminación que los coloca en posiciones opuestas, siendo el Tromexán el más rápido y más fácilmente eliminable, y el Marcumar el más lento, aunque de efecto más constante (9). El tiempo de protrombina fué controlado usando el método de Quick (one-stage). Para las determinaciones del Factor VII (convertina) se siguió el procedimiento de De Vries, Alexander y Goldstein (10). A fin de realizar una más rigurosa observación, todos los sujetos fueron internados en la enfermería durante cuatro días. Allí se les examinó diariamente en busca de manifestaciones hemorrágicas en piel y mucosas y se investigó la presencia de hematíes en la orina para descartar una posible hemorragia renal.

Previo control basal del tiempo de Quick y del Factor VII y una vez constatada la normalidad de los mismos, se administraron 900 mgs. de Tromexán a 20 individuos y 15 mgs. de Marcumar a los 19 restantes por una sola vez. Las determinaciones del Quick se realizaron 24, 48

y 72 horas más tarde. El Factor VII fué controlado a las 24 horas en el caso del Tromexán y a las 48 horas en el caso del Marcumar, es decir, coincidiendo con el momento de mayor actividad de cada droga.

FIG. 1 — VARIACIONES DEL TIEMPO DE PROTROMBINA Y DEL FACTOR VII EN 20 SUJETOS NORMALES BAJO LA INFLUENCIA DE UNA DOSIS ÚNICA DE TROMEXAN

A.—Tiempo de Protrombina

Tromexan : 900 mgs.

T de P%	Sujetos	Sujetos	Sujetos
100 ó más	19	—	4
90—100	—	—	6
80—90	1	—	3
70—80	—	—	2
60—70	—	—	2
50—60	—	3	—
40—50	—	3	2
30—40	—	3	1
20—30	—	11	—
10—20	—	—	—
0—10	—	—	—
	<b>Determinación basal</b>	<b>24 h.</b>	<b>48 h.</b>

B.—Factor VII

F. VII%

100 ó más	16	—
90—100	4	—
60—90	—	—
30—60	—	—
20—30	—	—
10—20	—	13
0—10	—	7

## RESULTADOS

La máxima acción del Tromexán fué observada a las 24 horas (Fig. 1). En 11 individuos se obtuvieron descensos del complejo protrombínico hasta cifras inferiores al 30%, mientras que en los 9 restantes aquellas oscilaron entre 30 y 50% de lo normal. En la segunda determinación efectuada a las 48 horas, el complejo protrombínico mostró notable tendencia a retornar a sus valores normales, pues alcanzó cifras por encima del 70% en más de la mitad de los sujetos, obteniéndose análogos resultados a las 72 horas en todos aquellos que en la determinación anterior aún no habían llegado a dicho porcentaje. Bajo la influencia del Tromexán se observó igualmente notable depresión del Factor VII, que registró cifras hasta por debajo del 20% en la totalidad de individuos estudiados.

El Marcumar produjo su mayor efecto hipoprotrombinémico a las 48 horas, aunque sólo un número muy pequeño de casos lograron descensos hasta el 30% o menos del complejo protrombínico (Fig. 2). A las 72 horas hubo tendencia del mismo al ascenso aunque con lentitud. Aparentemente la cantidad de Marcumar que se administró en este estudio fué insuficiente, ya que en la práctica clínica hemos observado respuestas iniciales satisfactorias a mayores dosis (Fig. 3). El Factor VII disminuyó hasta niveles inferiores al 40% en la gran mayoría de sujetos. Como en el caso del Tromexán, la curva de descenso de la convertina fué mucho más pronunciada que la del complejo protrombínico.

Estos resultados demuestran la relativa rapidez del Tromexán para actuar sobre el complejo protrombínico y el Factor VII, así como el pronto retorno del complejo a valores normales al cesar su administración. La dosis única de 900 mgs. fué efectiva en la gran mayoría de casos.

Con el Marcumar, se confirma su mayor tiempo de latencia y lentitud de recuperación. La dosis de 15 mgs. fué insuficiente para lograr, en la mayoría de sujetos, descensos significativos del complejo protrombínico.

Estos resultados demuestran la relativa rapidez del Tromexán para actuar sobre el complejo protrombínico y el Factor VII, así como el pronto retorno del complejo a valores normales al cesar su administración. La dosis única de 900 mgs. fué efectiva en la gran mayoría de casos.

FIG. 2 — VARIACIONES DEL TIEMPO DE PROTROMBINA Y DEL FACTOR VII EN 19 SUJETOS NORMALES BAJO LA INFLUENCIA DE UNA DOSIS UNICA DE MARCUMAR

A.—Tiempo de Protrombina

Marcumar : 15 mgs.

T de P%	Sujetos	Sujetos	Sujetos	Sujetos
100 ó más	18	—	—	—
90—100	—	4	—	—
80—90	1	7	4	5
70—80	—	4	3	3
60—70	—	3	4	3
50—60	—	1	3	4
40—50	—	—	2	3
30—40	—	—	—	—
20—30	—	—	3	1
10—20	—	—	—	—
0—10	—	—	—	—
Determinación basal		24 h.	48 h.	72 h.

B.—Factor VII

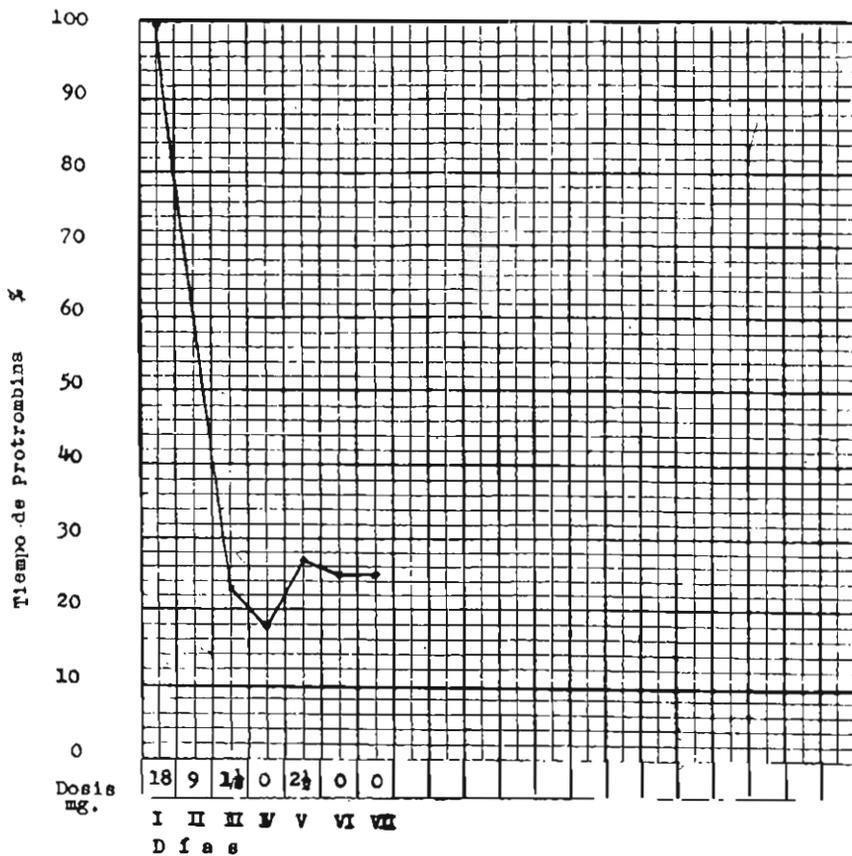
F. VII

100 ó más	7	—
90—100	7	—
80—90	5	—
70—80	—	—
60—70	—	2
50—60	—	2
40—50	—	—
30—40	—	2
20—30	—	3
10—20	—	5
0—10	—	5

DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA  
Hospital Arzobispo Loayza

Control de Anticoagulantes

Nombre: Z.R. Pabellón: 4 - I Droga usada: MARCUMAR



Complicaciones: Ninguna

FIG. 3

Ninguno de los 39 sujetos estudiados presentó complicaciones hemorrágicas, siendo la investigación de hematíes en la orina negativa en todos los casos..

## DISCUSION

La respuesta individual que se observa a la administración oral de una cantidad determinada de anticoagulantes, sean estos del grupo cumarínico o indandiónico, no es uniforme como es bien conocido. Aquí radica su dificultad de administración. El fundamento de esta divergencia de respuesta no está bien esclarecido, habiéndose explicado como debida a variaciones en su absorción del tracto intestinal, o tal vez a factores desconocidos, o bien a susceptibilidad inherente a la sangre del sujeto (11). Estos compuestos actúan inhibiendo la elaboración de la proconvertina y de la protrombina sanguínea. El efecto de estas drogas se ha pensado que se ejerza fundamentalmente sobre la célula hepática a la cual deprimirían en sus funciones generadoras de Factor VII y protrombina. Tal acción se realizaría por un mecanismo de competencia con la vitamina K a través de las variadas fases de demolición metabólica del anticoagulante (12). Existe, de otro lado, evidencia experimental que prueba tal efecto inhibitor hepático (13).

Si bien el tiempo de protrombina determinado por el método de Quick, no es únicamente expresión de la protrombina sanguínea, sino que en sus valores finales influyen además otros factores, su fácil determinación hace que se le use universalmente como método práctico de evaluación de la terapia anticoagulante (14). Es por ello que nosotros hemos adoptado ese procedimiento en el presente trabajo, aunque haciendo la salvedad correspondiente. Los resultados que hemos obtenido corroboran la acción anticoagulante de los cumarínicos a través de su efecto inhibitor del complejo protrombínico y del Factor VII, conforme se ha de mostrado en las determinaciones efectuadas.

El efecto inhibitor de los anticoagulantes es mucho más marcado sobre el Factor VII, que sobre la protrombina propiamente dicha (15). Al respecto mencionaremos que la adición de suero humano de 24 horas (rico en Factor VII y desprovisto de protrombina) a estos plasmas cumarinizados, es suficiente para hacer retornar el complejo de Quick a sus valores normales. Esto probaría el efecto casi selectivo del cu-

marínico sobre el Factor VII a que hemos hecho mención. La acción cumarínica sobre la protrombina sólo se ejercería cuando el Quick ha descendido a niveles apreciables. Así en un trabajo realizado por uno de nosotros (16) con plasmas a niveles de aún 26, 25, y 23% de actividad, pudo constatarse el efecto restaurador ad-integrum del suero viejo, lo que demostraría que es por debajo de estas cifras que se inicia la acción depresiva del anticoagulante sobre la protrombina.

### CONCLUSIONES

1.—En nuestro medio, dosis iniciales no menores de 900 mgs. de Tromexán y por encima de 15 mgs. de Marcumar son necesarias cuando se desee utilizarlos, a fin de llevar el tiempo de Quick a niveles terapéuticos (10 a 30%).

2.—La acción fundamental de los anticoagulantes cumarínicos se ejerce sobre el Factor VII y secundariamente sobre la protrombina. El tiempo de Quick que engloba a ambos, es eficaz por sí solo para adecuado control.

3.—Queda demostrado el amplio margen de seguridad que existe cuando se emplean anticoagulantes con controles cuidadosos del tiempo de Quick.

### REFERENCIAS

- 1.—BUTT, H. R., ALLEN, E. V. AND BOLLMAN, J. L. : Preparation from spoiled sweet clover 3,3'-methylenebis (4-hydroxycoumarin) which prolongs coagulation and prothrombin time of blood. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* 16: 388, 1941.
- 2.—BINGHAM, J. B., MEYER, O., AND POHLE, F. J. : Studies on the hemorrhagic agent 3,3'-methylenebis (4-hydroxycoumarin I. Its effect on the prothrombin and coagulation time of the blood of dogs and humans. *Am. J. Med. Sc.* 202:563, 1941.
- 3.—CAMPBELL, H. A., AND LIMK, K. P. : Studies on hemorrhagic sweet clover disease: Isolation and crystallization of hemorrhagic agent. *J. Biol. Chem.* 138:21, 1941.
- 4.—STARMANN, N. A., HUHANER, C. F., AND LINK, K. P. : Studies on hemorrhagic agent. *J. Biol. Chem.* 138:513, 1941.
- 5.—VON REINIS, Z., AND KUBIK, M. : Clinical experiences with a new preparation of the coumarin series. *Schweiz med. Wchnschr.* 78:785, 1948.

- 6.—BURKE, G. E., AND WRIGHT, I. : Tromexan 3,3'-carboxymethylenebis (4-hydroxy coumarin) ethyl ester. Experimental and clinical properties. *Circulation* 3:164, 1951.
- 7.—BOURGANI, R., AND WRIGHT, I. S. : Marcumar, a new anticoagulant. *Rev. Hematol.* 10:387, 1955.
- 8.—TOOHEY, M. : Phenylpropyl-hydroxycoumarin as an anticoagulant. *British Med. J.* 1:9, 1956.
- 9.—WRIGHT, HELEN P. : A comparison of actions of five commonly used oral anticoagulants. *Rev. Hematol.* 10:390, 1955.
- 10.—DE VRIES, A., ALEXANDER, B., AND GOLDSTEIN, R. : A factor in serum which accelerates the conversion of prothrombin to thrombin; its determination and some physiologic and biochemical properties. *Blood* 4:247, 1949.
- 11.—WELLMAN, W. E., AND ALLEN, E. V. : The variable effects of identical amounts of dicumarol on the prothrombin values of different persons. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* 26:257, 1951.
- 12.—BASERGA A. CITADO POR INTROZZI P. Y DE NICOLA P. EN "LA TERAPIA DEI DIFETTI DI COAGULAZIONE". Ed. di Haematologica. P. 148-Pavia, 1955.
- 13.—LUPTON, A. N. : The effect of perfusion through the isolated liver on the prothrombin activity of blood from normal and dicumarol-treated rats. *J. Pharmacology* 89:306, 1947.
- 14.—Panel Discussion — Thrombose und Embolie. I Internationale Tagung P. 1211 Basel 1954. Benno Schwabe & Co., Basel, 1955.
- 15.—DOUGLAS, A. S. : Mode of action of coumarin drugs. *Brit. Med. J.* 11:39, 1955.
- 16.—VIDURRIZAGA, C. M. : Diagnóstico diferencial de las enfermedades hemorrágicas por los exámenes de laboratorio. Tesis de Bachillerato, Facultad de Medicina de Lima, 1958.