



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico para sus graduados en provincia**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

INTRODUCCION

Al revisar la indicación de terapia anti coagulante, uno se encuentra con que lo más debatido es su indicación en la enfermedad coronaria y el infarto del miocardio; algo más claro parece estar su utilidad en la enfermedad vascular cerebral.

Sin embargo, lo que más llama la atención es que el mecanismo de acción de los anticoagulantes y la coagulación misma, no estén del todo entendidos y teniendo éstos una aplicación clínica más amplia, primero me referiré a ellos.

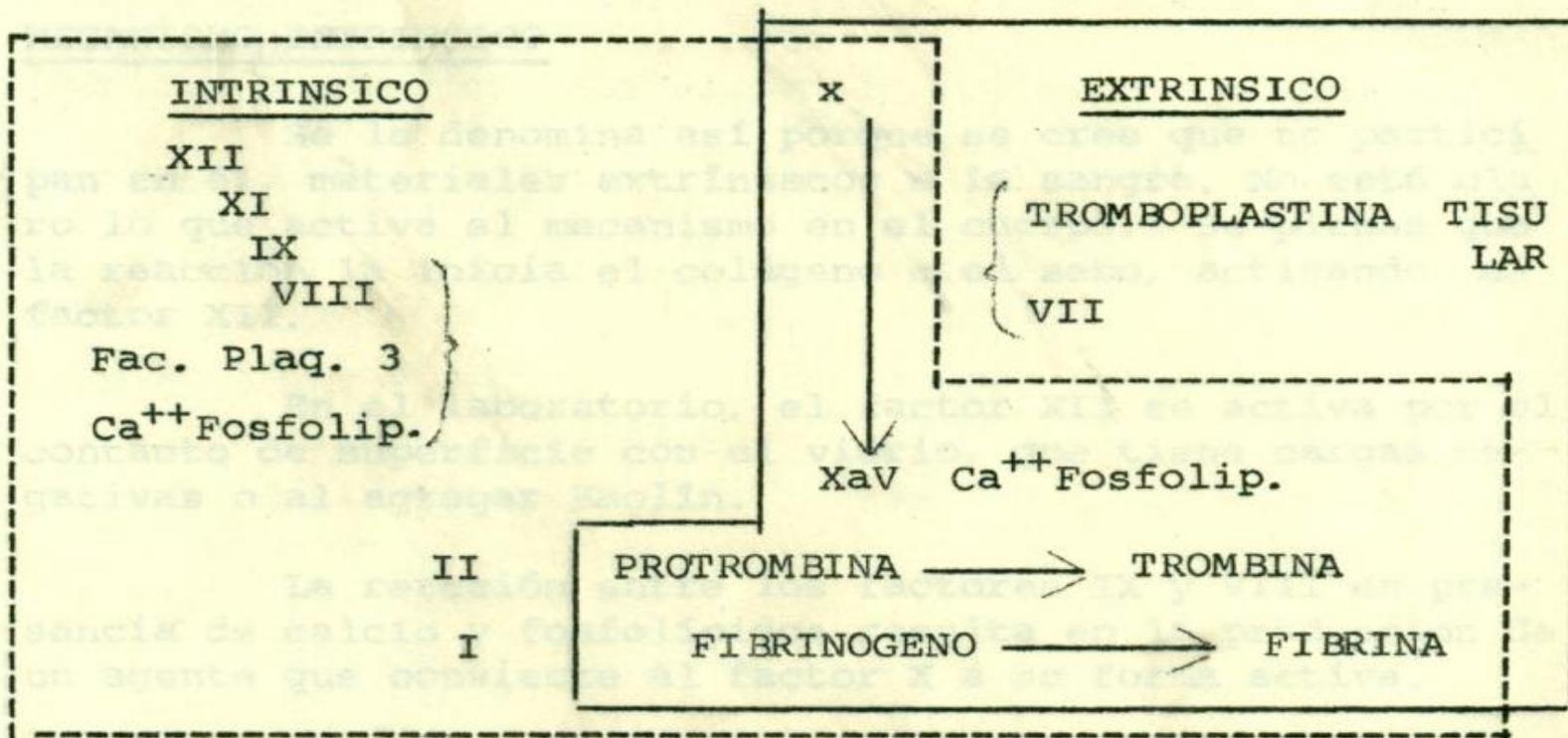
o o o o o o o o o o

I. MECANISMO NORMAL DE LA COAGULACION

Debido a la politerminología que había para los diferentes componentes de la coagulación, el Comité Internacional de Hemostasis les asignó números romanos con el fin de estandarizar la nomenclatura.

Esencialmente hay dos interpretaciones:

- Mc. Farlane la explica como una reacción en serie, llamada "cascada".
- Reegers expuso la teoría denominada "protrombina-auto protrombinas", en la cual la protrombina es una molécula madre de un número de "autoprotrombinas (VII, IX, X)



Exámenes de laboratorio han identificado dos caminos principales que llevan a la transformación de Pro - trombina en Trombina.

El rol que juega cada uno de ellos en forma independiente en el organismo no está definido.

MECANISMO EXTRINSECO

Se designa con este nombre a la serie de reacciones que ocurren al mezclar plasma con calcio y extracto de tejido (que es el material extrínseco a la sangre y se le denomina tromboplastina), lo que lleva a la formación de un coágulo.

La tromboplastina interactúa con los factores V, VII y X generando un producto que transforma la protrombina en trombina.

MECANISMO INTRINSICO

Se le denomina así porque se cree que no participan en él, materiales extrínsecos a la sangre. No está claro lo que activa el mecanismo en el cuerpo. Se piensa que la reacción la inicia el colágeno o el sebo, activando al factor XII.

En el laboratorio, el factor XII se activa por el contacto de superficie con el vidrio, que tiene cargas negativas o al agregar Kaolín.

La reacción entre los factores IX y VIII en presencia de calcio y fosfolípidos resulta en la producción de un agente que convierte al factor X a su forma activa.

La naturaleza de la reacción entre los factores X y V en presencia de calcio y fosfolípidos no está totalmente aclarada. Se cree que ambos factores son adsorbidos en la superficie de los fosfolípidos micelares, constituyendo éste el principio convertidor de la protrombina.

La trombina, además de transformar el fibrinógeno a fibrina, produce la estabilización del tapón plaquetario primario, ocurre ruptura de la membrana plaquetaria, degranulación y adherencias entre ellas en forma de pseudópodos que se extienden entre la red de fibrina, las que al contraerse producen la retracción del coágulo.

II. ANTICOAGULANTES

HEPARINA. -

Es un mucopolisacárido natural que aún no ha podido purificarse 100 %. Debido a su variable actividad anticoagulante, las preparaciones obtenidas se estandarizan a Unidades I/mg., basado en la prolongación del tiempo de coagulación del plasma de ovejas.

Mecanismo de acción. -

La capacidad que tiene la trombina de transformar el fibrinógeno purificado en fibrina, no es modificada por la heparina.

Sin embargo, en presencia de una Alfa 2 Globulina (llamada co factor de la heparina) que normalmente se encuentra en el plasma, se bloquea la reacción entre trombina y fibrinógeno.

HEPARINA

ALFA 2 GLOBULINA

ALFA - 2 GLOBULINA
(Cofactor heparina)

TROMBINA → FIBRINOGENO

X Act. → X inact.

Actualmente se ha visto que esta Alfa 2 Globulina es también un inhibidor del factor X activo, con lo que se bloquea la conversión de protrombina a trombina. Se requieren cantidades mucho menores de heparina para incrementar la acción del inhibidor del factor X que para inhibir la trombina.

Vía de administración:

Siempre parenteral.

- a. E.V. en bolo o infusión continua
- b. Subcutáneo en panículo adiposo de la pared abdominal.

Cuando se usa en forma de bolo intermitente, no es posible distanciar las dosis más que cada seis horas, pues al aumentarla para prolongar el efecto deseado también se prolonga el período en que la sangre se hace incoagulable, aumentando de este modo el riesgo de sangramiento.

La administración E.V. continua se usa en enfermos con alto riesgo de hemorragia. Se procede a anticoagular con un bolo de heparina y luego se administra la dosis de 24 horas, que suele oscilar entre 25.000 y 30.000 U.I., con una bomba de infusión continua.

La administración subcutánea también se inicia con un bolo E.V. y luego se usa heparina acuosa concentrada 20.000 a 40.000 U.I./ml. Se pone un cubo de hielo en el lugar de la inyección algunos minutos previos y posterior a inyectarla en la pared abdominal. La dosis de 24 horas suele ser alrededor de 30.000 U.I., la que se divide en dosis cada 12 u 8 horas.

Monitorización de la terapia:

Experimentalmente se ha demostrado que la prolongación del tiempo de coagulación de 2 a 3 veces se asocia a la detención de la propagación del coágulo. En la práctica esto equivale a 25 a 30 minutos. A pesar de la variación que presenta el valor control (9 a 15 minutos), se usa el promedio y no el del paciente, pues este último puede estar aumentado debido a trombosis activa.

Una vez obtenido el efecto deseado basta con hacer tiempo de coagulación una vez por día cuando el efecto de la heparina es mínimo (a la sexta hora). Frecuentemente los requerimientos de heparina disminuyen durante los tres primeros días.

Interrupción de la terapia:

Si es necesario terminarla bruscamente, se agrega sulfato de protamina en dosis de 1 mg. por cada 120 U.I. de heparina que hay en ese momento. Si la última dosis de heparina se puso hace 30 minutos se estima que ésta ha disminuído a la mitad en el momento de detener la anticoagulación.

Los excesos de protamina actúan como anticoagulantes.

ANTICOAGULANTES ORALES

Tienen un mecanismo de acción indirecto y demoran 36 a 72 horas en alcanzar el efecto terapéutico deseado. Actúan inhibiendo la síntesis de los factores dependientes de la vitamina K (II, VII, IX, X).

No se han demostrado ventajas evidentes entre los distintos anticoagulantes de que se dispone.

Monitorización de la terapia:

Se hace con tiempo de protrombina. La dosis se ajusta de modo que se obtenga una prolongación de 2 a 2 1/2 veces el tiempo control, lo que equivale a 24 a 30 segundos. Esto equivale a una actividad de 10 a 20 %.

En la práctica no se usan los preparados comerciales, pues varían importantemente en su sensibilidad, llegando a no detectar disminuciones importantes del factor VII.

Como la tromboplastina obtenida de cerebro humano no puede ser vendida en el comercio, cada vez que se pre

para la solución es necesario estandarizar el tiempo control para esa solución con plasma de individuo sano, de allí que el resultado se exprese en porcentaje y no en valor absoluto (segundos).

III. INDICACION CLINICA DE LOS ANTICOAGULANTES

De lo anterior se entiende que la utilidad de la terapia anticoagulante se basa en detener la progresión de una trombosis.

A. ANTICOAGULANTES EN NEUROLOGIA.-

En la patología vascular neurológica podrían tener utilidad en las trombosis, embolias y accidentes isquémicos transitorios (AIT).

En 1961 se inició la publicación de estudios cooperativos entre varios centros para disponer de ese modo de un número adecuado de enfermos.

El Dr. Robert Baker presentó los resultados obtenidos luego de once meses, en 155 pacientes, de los cuales aproximadamente un 50% tenían AIT y el otro 50% infarto cerebrales. Los pacientes de cada uno de estos grupos fueron distribuidos al azar en grupos de tratamiento y control.

	Nº TOTAL ENFERMOS	ENFERMOS EN ESTUDIO
A. I. T.	179	37
INFARTO	896	118
SIN DIAGNOSTICO	361	---
TOTAL	1.436	155

De un total de 1.409 enfermos se seleccionaron 155, lo que es aproximadamente un 11 %.

Se excluyeron aquellos con: hipertensión, neoplasias, diabetes u otras enfermedades metabólicas, insuficiencia hepática o renal, L.C.R. hemorrágico, diálisis hemorrágica, antecedentes de úlceras digestivas, compromiso severo de conciencia, demencia o alteración de la personalidad.

Resultados:

Los analiza en función de nuevos AIT, nuevos infartos y mortalidad.

	N° ENFERMOS	ENF. CON NUEVOS EPISODIOS DE:		<u>MORTALIDAD</u>
		<u>AIT</u>	<u>INFARTO</u>	
ISQUEMIA				
T	22	1	1	1
C	15	8	0	0
INFARTO				
T	56	1	3	12
C	62	3	4	7

Nuevos Infartos: No hay diferencia entre el grupo control (C) y los tratados (T). Los cuatro que estaban en T tenían un nivel de protrombina adecuado durante la semana anterior al accidente.

Nuevos AIT: Hay reducción significativa de AIT en ambos grupos, esto se refiere tanto al número de enfermos con AIT como a número total de AIT.

Mortalidad: Fué mayor en el grupo T que C, de los 13 que fallecieron en el grupo tratado, 4 fueron por hemorragias, 3 de estos 4 fueron encefálicas.

Además, en el grupo tratado hubo 6 hemorragias severas no fatales, tres de las cuales fueron encefálicas y 21 hemorragias menores.

El grupo C tuvo 3 hemorragias, una de las cuales fué fatal.

Conclusión:

Los pacientes con enfermedad cerebrovascular suelen ser seniles, con limitaciones serias como consecuencia de la misma patología neurológica, presentando además con frecuencia, polipatología. Lo anterior hace que un número reducido de estos enfermos está en condiciones de ser sometido a un programa de terapia anticoagulante.

En los enfermos sometidos a tratamiento no se demostró una reducción en la incidencia de nuevos infartos cerebrales ni en la mortalidad. Incluso hubo una mayor mortalidad que en el grupo control como consecuencia de hemorragias, complicaciones descritas con anterioridad en el uso de anticoagulantes en la enfermedad cerebro vascular.

En ambos grupos tratados, pero especialmente en AIT, hubo una reducción significativa de los AIT.

Llamó la atención que sólo uno de estos enfermos (grupo AIT) hizo un infarto cerebral en el año de seguimiento, lo que no está de acuerdo con la idea de que el AIT es un signo premonitor de infarto cerebral.

Concluye que la anticoagulación está indicada en algunos enfermos con AIT, con la finalidad de disminuir el número de estos episodios.

El Dr. Jhon Marshall (inglés) está de acuerdo con los conceptos del Dr. Baker. Ellos han desarrollado estudios cooperativos semejantes, aunque han puesto más énfasis en distinguir entre tratamiento en etapa aguda y crónica.

A 51 enfermos con infarto cerebral no hemorrágico los sometió precozmente a tratamiento anticoagulante, antes de 72 horas de establecido el cuadro, sin demostrar beneficio alguno.

Por otra parte dividió en grupos de control y tratamiento a 142 enfermos con infarto cerebral no embólico, no hemorrágico de más de 14 días de evolución. Aproximadamente al año y medio de evolución en un grupo control, 3 enfermos habían tenido AVE no fatales, en contraposición con el grupo tratado en el cual 4 enfermos tuvieron AVE no fatales, 4 más con AVE fatales y uno con hemopericardio fatal.

Concluye que la anticoagulación no se recomienda a la masa de los enfermos con AVE, siendo su mayor utilidad en los AIT.

En 1962, Robert Baker fué el relator de un trabajo realizado por 7 clínicas durante un período de 42 meses, en el cual se trató de evaluar la terapia anticoagulante prolongada en AIT e infarto cerebral.

Los enfermos fueron divididos en 5 grupos:

1. A.I.T.
2. Trombosis en evolución
3. Trombosis establecida
4. Thorem (trombosis o embolía)
5. Embolía cerebral.

Resultados:

A.I.T. : Comparó 20 enfermos control con 24 tratados.

En el control hubo 2 muertes y en los tratados 5, 2 de los cuales fueron por hemorragia cerebral.

Hubo una disminución significativa en el número de AIT en el grupo T (25) en relación con el C (547). Aquí también llamó la atención la benignidad de estos AIT, habiendo sólo una muerte como consecuencia de infarto cerebral.

Esto es comentado por C. Borden en Enero 1972, quien hace notar que a pesar de la marcada reducción del número de AIT, los 547 AIT del grupo C ocurrieron fundamentalmente en 7 de los 20 enfermos; con esto pretende destacar que tal vez hay una diferencia individual importante entre los enfermos. Por otro lado, 10 de los 24 enfermos T siguieron con AIT significativos, de modo que sólo algunos se beneficiaban.

Pearce había hecho comentario semejante en 1965.

Trombosis en evolución: No hubo diferencias significativas en cuanto a mortalidad.

El grupo T tuvo una menor progresión del infarto y menor AIT.

En los grupos 3, 4 y 5 no hubo ventajas en los tratados, incluso en el grupo 3 (trombosis establecida) fue mayor la mortalidad en los tratados.

Finalmente, divide los enfermos en 2 grupos:

- I. En los que el proceso de trombosis aún está activo: AIT, trombosis en evolución.

II. Infarto establecido: trombosis establecida, Thorem y embolías.

I		II	
AIT TROMBOSIS EVOL.		TROMBOSIS ESTABLECIDA THOREM EMBOLIA	
T	C	T	C
Morta- lidad % pacientes mes	15.3	28.3	20.4
DISMINUCION SIGNIFICATIVA DE AIT Y PROGRESION DEL INFARTO			

Resumen :

La terapia anticoagulante no disminuye la mortalidad en la enfermedad cerebro-vascular. Su utilidad está en disminuir los AIT y la progresión del infarto en los pacientes con insuficiencia vascular cerebral y trombosis en evolución.

El período en que se debe mantener la terapia anticoagulante aún no está establecida.

En 1965, J. Marshall hizo un estudio en que interrumpió la terapia anticoagulante a 13 enfermos que llevaban

diferente tiempo anticoagulados (de 3 a 29 m.). Hubo recurrencia significativa de los AIT en el grupo de enfermos que llevaban menos de 12 meses anticoagulados.

Sugiere que en la práctica un enfermo sea tratado por lo menos 12 meses y luego se suspende gradualmente el tratamiento.

En la misma fecha, J.M. Pearce publicó un estudio prospectivo realizado en 37 pacientes con AIT. Eran todos menores de 70 años, con el antecedente de uno o más AIT y sin patología agregada.

Fueron divididos al azar en un grupo de 17 que recibió dosis útiles de anticoagulantes (T) y otro de 20 que recibió dosis mínimas (C). Los grupos eran comparables en cuanto a edad y sexo.

Los estudió por 11 meses.

Resultados:

Analiza el número de enfermos que tuvo uno o más AIT, sin encontrar diferencias. T: 59%. C: 45%.

Dice que no es posible analizar el número total de ataques, pues varió en el caso individual de uno a más de 100.

Estudió entonces el número de pacientes meses libres de ataques y tampoco hay diferencias.

Destaca que aproximadamente en un 50% de los pacientes que recibieron dosis bajas, los ataques (que en un comienzo fueron tan frecuentes como 2 por día) desaparecieron espontáneamente al cabo de un mes. Cree que esta tendencia espontánea a "curar" puede haber falseado otros estudios.

El autor reconoce las limitaciones de su publicación, es un grupo pequeño seguido por un período breve; no descarta la posibilidad de que los anticoagulantes tengan utilidad en los AIT, pero dice que esto no está demostrado.

Lo que no dice es que en su trabajo no analiza si en el paciente individual sometido a tratamiento hay una reducción significativa del número de AIT.

De los trabajos anteriores, se concluye que además de la posible utilidad que tiene la anticoagulación en AIT y en trombosis en evolución, se recomienda su uso en AVE embólicas, en que hay una fuente activa de émbolos (por ej: valvulopatía reumática).

En cuanto a la conveniencia de dejar pasar un tiempo luego del AVE antes de iniciar tratamiento, o hacer lo precozmente, no hay acuerdo.

B. ENFERMEDAD CORONARIA

a) INFARTO AGUDO MIOCARDIO.-

En 1948, la Sociedad Norteamericana de Cardiología, realizó un estudio en que demostró una reducción de la mortalidad de un 24 % a 15% y de las complicaciones tromboembólicas de 25 % a 11 % en los pacientes que recibieron terapia anticoagulante.

Posteriormente, cada dos años aproximadamente, nuevos trabajos confirmaron lo descrito por Wright en 1948. Casi todos estos constaban de un número reducido de enfermos y los grupos de tratamiento y control habían sido estudiados en distintos momentos.

En 1957, Honey y Truelave hicieron un estudio retrospectivo de 543 enfermos que habían sido hospitalizados entre 1940 y 1954, concluyendo que la pequeña diferencia en sobrevida a favor del grupo anticoagulado se debía probablemente a reducción de embolías pulmonares y no a que modificaran la evolución del infarto del miocardio. A pesar de esta publicación y otras en que se dudaba del beneficio del tratamiento, éste fue usado en forma frecuente hasta 1961, en que Tague Hilden publicó un trabajo prospectivo en 800 pacientes.

El trabajo de Hilden se realizó en los Hospitales Municipales de Copenhagen a partir del 1° de febrero de 1955 por un período de 4 años.

El tratamiento anticoagulante fue mantenido por lo menos por las 4 semanas de reposo y los 3 primeros días en pie.

Durante los 4 años recibieron 1.404 casos de infarto del miocardio; de estos 179 fueron diagnosticados en anatomía patológica y 209 se hospitalizaron 72 horas después de haber sufrido el infarto. De los 1.016 enfermos que quedan, 216 fallecieron en las primeras 48 horas, por lo cual no fueron incluidos en el estudio.

Los 800 enfermos con que se hizo el estudio fueron divididos en grupos de tratamiento y control, los que eran comparables en: edad, sexo, forma de presentación del infarto, gravedad, antecedentes cardiovasculares y pronóstico.

Resultado:

Mortalidad: No hubo diferencias en los 2 grupos.

Complicaciones tromboembólicas: El diagnóstico clínico de complicaciones tromboembólicas se planteó en un 10 % de los

pacientes tratados y en un 14 % de los controles, diferencia que no es significativa. Sin embargo, esta diferencia es significativa al analizar lo encontrado en la necropsia realizada en el 90 % de los pacientes que fallecieron; así, al comparar las necropsias de los tratados vrs. los controles se encontró una incidencia de tromboembolismo pulmonar de 5 % vrs. 28 %, y de trombosis parietal cardíaca de 24 % vrs. 58 %.

Como causas de muerte, la enfermedad tromboembólica lo fue en un 1.4 % de los tratados y en un 4% de los controles, pero al comparar esto con la mortalidad global no es significativo.

Conclusión:

La anticoagulación tiene algún efecto profiláctico contra la enfermedad tromboembólica en pacientes con infarto del miocardio, pero que es de poca importancia relativa y no modifica la mortalidad global. La menor incidencia de ETE encontrada en los trabajos de la década del 60 en comparación con la década anterior, lo atribuye a la movilización precoz y kinesiterapia.

El uso de anticoagulantes debe ser pasado vrs. sus riesgos; aproximadamente 1/5 de los enfermos tratados tuvo sangramiento de poca cuantía y 4 fallecieron de hemorragias.

Concluye que el pronóstico del infarto del miocardio está fundamentalmente dado por factores que no son modificados por la terapia anticoagulante.

En 1969, el Consejo Británico de Investigación Médica publicó un estudio prospectivo de tratamiento anticoagulante en infarto agudo del miocardio.

El objetivo fue ver si se modificaba la mortalidad de estos enfermos al ser anticoagulados por 28 días. 1.427

Enfermos fueron distribuidos al azar en grupos de tratamiento y control.

El enfermo entraba en el programa cuando tenía el diagnóstico clínico de infarto. Si posteriormente se demostraba otro diagnóstico, al enfermo se le modificaba en tratamiento, pero se mantenía en su grupo de estudio.

Esto se hizo porque en la práctica clínica el tratamiento anticoagulante se inicia cuando se tiene el diagnóstico provisional y una evaluación real debe incluir cualquier consecuencia adversa como consecuencia de modificación de la terapia.

En la tabla de datos, el médico debía colocar si el infarto era seguro, probable, improbable o los datos eran insuficientes. El porcentaje de enfermos con infarto seguro o probable fue 92.2 % para los tratados y 92.7 % para los control. En lo demás, los grupos también eran comparables.

Resultados:

Mortalidad: No hubo diferencia entre los dos grupos.

Enfermedad T.E.: La oclusión de una arteria en territorio sistémico, la embolia pulmonar y la trombosis venosa periférica se presentaron 2 veces más frecuentemente en el grupo control. En la evaluación global de ETE ésta tuvo una incidencia de 4.8 % en los tratados y 11 % en los controles.

Conclusión:

En ninguno de los dos sexos ni en los distintos grupos de edad se obtiene una reducción significativa de la mortalidad con la anticoagulación.

La disminución de ETE no alcanza a afectar la mortalidad global.

Por lo tanto, se puede decir que actualmente la terapia anticoagulante no modifica la evolución del infarto agudo del miocardio, su utilidad está en disminuir la incidencia de ETE; así se recomienda el tratamiento anticoagulante en aquéllos que presentan: historia previa de infarto o angina, infarto transmural, hipotensión o shock prolongado, insuficiencia cardíaca, edema pulmonar, dilatación cardíaca, fibrilación auricular crónica y antecedente de enfermedad tromboembólica.

b) TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE PROLONGADO LUEGO DE INFARTO DEL MIOCARDIO.

Parece ser éste el tema más polémico en cuanto a uso de anticoagulantes. En gran parte la dificultad parece estar dada por la buena sobrevida que en forma espontánea tienen aquéllos que se recuperan de la etapa aguda del infarto del miocardio (90 % a dos años), determinando por lo tanto que el beneficio que se pueda obtener de cualquiera terapia sea poco espectacular y de muy difícil evaluación.

British Medical Journal publicó en la Editorial de Febrero 1970, un comentario respecto a este tema.

Es lamentable el hecho de que después de 20 años de uso, aún no se sepa si los anticoagulantes son de utilidad en la enfermedad coronaria. Hay gran desacuerdo en los métodos estadísticos usados, y lo que es significativo para un grupo, para otros carece totalmente de valor. Al redactor le parece que hay una reticencia por parte de los médicos en reconocer que su "imperio terapéutico" ha sido fundado en premisas falsas. Cree que el tratamiento anticoagulante prolongado no tiene utilidad alguna.

Hace un análisis a los trabajos de los últimos años, concluyendo que no se ha demostrado ningún beneficio

con su uso; si existe alguno, éste es mínimo. Por otro lado, también es necesario pesar los riesgos y complicaciones de la terapia anticoagulante.

La única indicación de terapia anticoagulante estaría en la trombosis venosa.

Por otra parte, el mismo año, Lancet publicó un estudio realizado por un comité internacional de los 9 trabajos mejor diseñados y ver si al ampliar la muestra se llega a conclusiones valederas.

Se invitó a participar a los autores de los trabajos, quienes tabularon nuevamente los datos de los pacientes y se obtuvo así una muestra de 2.205 hombres y 282 mujeres, distribuidos en grupos de tratamiento y control.

Se encontró una menor mortalidad en el grupo de hombres tratados, que fue más significativa en el grupo menor de 55 años, en los que la mortalidad a dos años fue de 9 % vrs. 15 % de los controles.

La mayor mortalidad del grupo control fue de causas cardiovasculares.

El grupo anticoagulado tuvo una mayor mortalidad por complicaciones hemorrágicas (5 %) vrs. 1 % de los controles; sin embargo, esto no anula la mejor sobrevida que tiene el grupo tratado.

El beneficio se encontró especialmente en los pacientes con antecedentes de angina y/o infarto previo, aunque analizando estas variables en forma independiente (sin considerar grupos de edad) la diferencia en sobrevida no es significativa.

Así, 7 de los autores concluyen que el tratamiento está indicado en menores de 55 años, con antecedentes de

