La Crónica Médica

APARTADO POSTAL 2563 LIMA - PERU

COMITE DE REDACCION

CARLOS A. BAMBAREN
Director

REDACTORES

EDMUNDO ESCOMEL — CARLOS MORALES MACEDO
LUIS D. ESPEJO — RAFAEL M. ALZAMORA — JOSE MARROQUIN
ERNESTO EGO-AGUIRRE — JORGE AVENDAÑO HUBNER
LUIS QUIROGA QUIÑONES — HUMBERTO PORTILLO
JOSE B. JIMENEZ CAMACHO
GUILLERMO KUON CABELLO

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
BIBLIOTECA CENTRAL
Lima. Perú

Año 70.- Núm. 1081 Julio 1953

SUMARIO

Estudio farmacológico de heparina y dicumarol, por Por la Q. F. Srta. Isidora Valenzuela Bolívar.

Nociones farmacológicas de heparina y dicumarol, pág. 110

Experimentos realizados, pág. 116

Conclusiones, pág. 123

Prensa médica.— Tratamiento de los trastornos coronarios y periféricos con ácidos biliares, por los los Drs. F. Klima y J. Beyreder, pág. 127

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Primera

...en el campo de la investigación antibiótica

Primera

...en introducir un *nuevo* y *superior* antibiótico:

ACROMICINA*

TETRACICLINA Lederle

Y, ahora, primera

...en lanzar una forma *intramuscular* antibiótica *nueva* y *superior*:

CLORHIDRATO DE

ACROMICINA

HCI DE TETRACICLINA CRISTALINA

INTRAMUSCULAR

Lederle

Envases: frasco de 100 mg (a diluirse con agua, para inyección, agregando 2cm³ a cada frasco de 100 mg. Las soluciones se mantienen a la temperatura ambiente durante 24 horas).

*Marca de fábrica

Lederle

Las primicias *en materia de investigación antibiótica provienen de:*

LEDERLE LABORATORIES DIVISION, Cyanamid Inter-American Corporation, 49 West 49th Street, New York 20, N.Y.

DISTRIBUIDORES EN EL PERU:

LA QUIMICA SUIZA S. A. — Avda. Uruguay 172

G. BERCKEMEYER Y Cía. — Avda. Argentina 232

J. A. BENAVIDES Y Cía. — Chota 1160

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Cátedra de Farmacología de la Facultad de Farmacia de Lima
Catedrático Dr. Carlos A. Bambarén.

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
BIBLIOTECA CENTRAL
Lima Perú

Estudio farmacológico de heparina y dicumarol

Por la Q. F. Srta. ISIDORA VALENZUELA BOLIVAR

El estudio farmacológico de los elementos que perturban la coagulación de la sangre, alcanzó particular interés cuando, en 1916, Mac Lean aisló del Hígado una sustancia química de efecto anticoagulante; antes, solo se conocían remedios que favorecían la coagulación sanguínea en los trastornos hemorrágicos. En Patología humana solo se apreciaba la hemorragia cuando se presentaba expontáneamente, de la misma manera que las que ofrecía el ganado vacuno que se alimentaba con una planta forrajera conocida con el nombre de trébol.

Fué, pues, la Patología animal la que primero poseyó dato preciso de la etiología de trastornos hemorragíparos que se presentan en el ganado por factor exógeno, porque los que aparecen en el hombre siempre se creyó que eran endógenos, cuando es imposible desconocer las causas exógenas de carácter alimenticio.

Los remedios anticoagulantes de raíz científica solo aparecen en el campo farmacológico con la Heparina, en 1916; años después se aisló el Dicumarol, en 1941. Son ellos los que existen en la actualidad y los que más se han experimentado en los dominios fisiológico, químico y farmacológico, existiendo tan abundante bibliografía mundial, que llama la atención que en el Perú no haya despertado interés tan importante tema; solo Carlos Gutiérrez Noriega en "Farmacología y sus aplicaciones terapéuticas", (Lima 1946) presenta un esbozo de acertado estudio de los anticoagulantes modernos, aunque se percibe, sin lugar a dudas, que resulta de escudriñar fuentes bibliográficas, sin aportar labor investigadora propia.

Fueron estas las razones que me impulsaron a emprender el estudio experimental de algunos anticoagulantes, sobre todo cuando el Catedrático de Farmacología y Posología Dr. Carlos A. Bambarén, atento a los progresos contemporáneos y poseedor de selecta bibliografía, estimuló mi curiosidad científica por esta materia, tan llena de novedades, como aplicaciones farmacológicas.

Este trabajo terminó de redactarse en enero de 1951.

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Este trabajo consta de las siguientes partes: En la primera, refiero nociones farmacológicas de los anticoagulantes Heparina y Dicumarol; en la segunda relato los experimentos realizados in vivo en conejos para determinar el poder anticoagulante del Dicumarol, apreciando las modificaciones del tiempo de Protrombina y de coagulación y las investigaciones in vitro de Heparina, siguiendo la técnica de Foster y Guizinga modificadas por Mendieve. Por último, resumo a manera de conclusiones las que fluyen de la investigación:

Dejo constancia que la Casa fabricante de productos Químico-farmacéuticos Eli Lilly and Company, de Indianápolis U. S. A., me proporcionó, desinteresadamente, Heparina y Dicumarol, y que la parte experimental la efectué en el Laboratorio de la Maternidad bajo la dirección del Dr. Marcos B. Lozano y en el Laboratorio de Bioquímica especial de esta Facultad, bajo la constante vigilancia del Catedrático Dr. Carlos A. Bambarén, a quienes expreso mis sinceros agradecimientos.

NOCIONES FARMACOLOGICAS DE HEPARINA Y DICUMAROL

Heparina.— En el año 1916 Mc Lean descubrió, en Baltimore, la existencia de un coagulante en el Hígado del perro. Poco después, Howel, en 1918, señaló un primer método de purificación, llamando Heparina a la sustancia, por ser el Hígado el órgano de los animales de donde procedía.

Los canadienses Charles y Scott y los suecos Best y Jorpes fueron los primeros que lograron obtenerla pura. Posteriormente, Howel, Smitz y Fisher, en Suiza, la obtuvieron en forma de sal de Bario, en estado cristalino, determinándose su fórmula química aproximada.

Desde los trabajos de Howel se admitía que la Heparina tiene origen exclusivamente hepático, pero, posteriormente, se ha encontrado en diferentes órganos, que Herrera Alviñana (12) resume así:

Pulmón	2,800	unidades	purificadas	de	Heparina
Hígado	1,900	"	"	"	"
Músculos	1,900	"	"	"	"
Bazo	700	"	"	"	"
Corazón	380	"	"	"	"
Sangre	60	"	"	"	"
Timo	35	"	"	"	"

Wilander y Holgrem han demostrado la presencia de Heparina en las células cebadas de la sangre y en las células endoteliales. Horpes considera que estas células impiden la coagulación.

Composición química.— Para Howel (1926) la Heparina sería un glicurónico, sulfúrico y cálcico; mas tarde piensa que es

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

un complejo poliácido de sulfo-glucoidina y que por tener Fósforo se le podría considerar fosfátido.

Posteriormente, Fischer (1932) piensa que se trataría de un disacárido ácido, con un grupo carboxilo, que no contendría Azufre, ni Sodio.

Jorpes (1935) encontró 90% de ácido Condroitin - sulfúrico en su composición de polisacárido, con gran contenido de sulfato, lo que explicaría que una dosis ínfima de Heparina baste para virar a violeta la solución de Azul de Toluidina.

Told (1940) sostiene que la Heparina es un ácido mucoitin polisulfúrico, en el que la unidad fundamental de tetrasacárido contiene 5 grupos sulfúricos esterificados.

Jorpes (1940) afirma que es un éster polisulfúrico de mucoitina y que su contenido en Azufre desempeña importante papel en sus propiedades anticoagulantes, ya que en los productos mas puros es de 12 a 13%.

Su peso molecular es 650, teóricamente 628.

Mecanismo de la acción anticoagulante de la Heparina.— Howel afirma que la Heparina se encuentra en combinación con la Protrombina y cuando se libera la Tromboplastina, ésta se combina con la Heparina dejando en libertad la Protrombina, y se combina con el Calcio para dar lugar a la Trombina. Estaa teoría sostiene el antagonismo entre Heparina y Protrombina; así, por ejemplo, a mayor cantidad de Protrombina en la sangre, mayor es la cantidad de Heparina necesaria para que se mantenga líquida según Hurtado Perdomo (14), de Caracas.

Para Mellamby, la Heparina interviene en la segunda fase de la coagulación sanguínea, actuando directamente sobre la Trombina.

Ferguson, considera que obra primero como antiprotrombina y luego como antitrombina.

Chargaff y Cohen (1943) consideran la Heparina como antitromboplastina, pues valiéndose de métodos electroforéticos dicen haber encontrado la combinación Tromboplastina-Heparina.

Para Grafford y Jorpes (16) la Heparina tiene carga eléctrica negativa, que la capacita para reaccionar con alguno de los componentes del sistema de coagulación, impidiéndola.

Quick (28) cree que no tiene otra misión que activar las antitrombinas naturales que la sangre contiene, es decir, que si la Trombina tiene tendencia a unirse con el Fibrinógeno, y al propio tiempo con la sero-albúmina del plasma y que si bien normalmente la afinidad de aquella por el Fibrinógeno, es mayor que la que muestra por la sero-albúmina del plasma, tanto que en esas condiciones normales el fibrinógeno absorbe a la Trombina, la adición de Heparina aumenta esa menor afinidad de la Protrombina por la sero-albúmina y en tal caso la Trombina lejos de actuar sobre el Fibrinógeno se fija sobre la combinación formada por albúmina-Heparina, impidiendo que la

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Trombina actúe sobre el Fibrinógeno, quedando interrumpida la cadena del proceso de la coagulación.

Corona (4) llega a la conclusión que la Heparina en sí misma tiene insignificante acción antitrombínica. Una unidad de Heparina apenas tiene la actividad de 0.8 unidades de antitrombina; en cambio, si se agrega Heparina al plasma sanguíneo, aumenta enormemente la acción de la antitrombina, pues, una unidad de Heparina agregada al plasma determina aumento de 24 unidades de antitrombina. La "albúmina X" que representa la antitrombina natural del plasma, sería el co-factor de la Heparina que produce tan extraordinario aumento de la actividad antitrombínica. Este co-factor se llama también "complemento de la Heparina". Quick ha comprobado que la combinación "albúmina X" y Heparina, es auténtica antitrombina.

Según Ralph y Smith (29) este factor no está aun definitivamente identificado, pero es el más soluble de las fracciones de la sero-globulina. Aparentemente es posible que la Heparina actúe en dos etapas del proceso de la coagulación. Fué originalmente descrito por Howel y Holt como antiprotrombina, cuyas propiedades ha confirmado Bringkhous; el exacto mecanismo de esta acción es aún problemático. La Heparina sería, también, agente antitrombínico en presencia de un co-factor normal del suero.

R. Horna y F. Valdivia (10), de Chile, sostienen, después de experimentos, que la Heparina podría unirse al Fibrinógeno, haciendo que éste dejara libre al co-factor que quedaría en situación de unirse a la Trombina para inhibirla.

La acción anticoagulante de la Heparina es rápida y transitoria. En inyecciones endovenosas de una sola dosis, prolonga la coagulación por 3 minutos. A menor proporción se elimina por la orina, pero la mayor parte es posiblemente destruída por una enzima la Heparinasa, según Ralph y Smith (29).

Según L. B. Jaques (17) la Heparina solo tiene efecto sobre el tiempo de coagulación y no sobre el tiempo de Protrombina, ni aún a grandes dosis. Los efectos de la Heparina desaparecen después de 3 a 4 horas de inyectada, de acuerdo con Sollman (35). Después de una inyección intravenosa de 75 a 125 miligramos de Heparina el punto de coagulación, medido por el método de Hedenius, aumenta rápidamente de 20, 30 y 50 minutos, para volver a la normalidad al cabo de 5 a 6 hs. Con dosis mayores se ha podido retardar la coagulación hasta 15 hs. Su acción es temporal, limitada y reversible.

Investigaciones modernas, valiéndose de métodos precisos de titulación con Protamina, demuestran que en condiciones normales es innegable su presencia en la sangre en cantidades apreciables. Esto explicaría la falta de coagulabilidad sanguínea en el shock peptónico y schock anafiláctico.

Aplicaciones de la Heparina.— Es anticoagulante in vitro, facilitando la transfusión sanguínea o haciendo la sangre incoa-

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

gulable, para investigaciones de Laboratorio que suelen efectuarse entre 6 y 24 hs. después.

El empleo de la Heparina no cambia ninguna de las propiedades químicas, físicas y fisiológicas de la sangre, permitiendo que se conserve perfectamente normal.

Como medicamento tiene importante aplicación en la Trombosis venosa, ya sea a título preventivo e incluso como curativo, en opinión de Boubrain y otros.

Grafford y Jorpes (16), en 1941, trataron más de 300 casos que fueron operados, particularmente expuestos a flebitis y no observaron complicaciones tromboembólicas.

En Ginecología la Heparina fué ensayada por Weterddal en 307 mujeres operadas de prolapso uterino, mioma uterino y tumores ováricos y solo se presentó un caso de flebitis que apareció a los 11 días después de interrumpir las inyecciones de Heparina; en cambio, en 140 mujeres que no recibieron Heparina hubo 5% de flebitis. El mismo autor recomienda que el tratamiento con Heparina debe continuar hasta que el enfermo pueda levantarse, lo cual han corroborado otros autores. Glasson informa de tres casos de embolia pulmonar después del parto, que fueron tratados con Heparina en dosis de 100 a 200 miligramos diarios, en solución al 5 x 100, hasta unas tres semanas, y dice que la Heparina acortó considerablemente la duración del tratamiento.

D. Gordon y Murray (7), de Canadá, han tratado 32 casos de embolia pulmonar con Heparina, llegando a la conclusión que aunque la Heparina no actúa sobre el trombo, impide la formación de nuevos.

En donde la Heparina parece consagrarse como medicamento eficaz, es en el tratamiento abortivo de la flebitis, cuyo éxito va paralelo con la precocidad del diagnóstico.

Loew, Rosemblat y Rusell (19) dicen que en casos de endocarditis bacteriana por "estreptococus vidridans" hemolítico y neumococo, el tratamiento combinado de Penicilina-Heparina, esteriliza la sangre y suprime las manifestaciones clínicas.

La Heparina en el tratamiento de la embolia de la arteria central de la retina, la estudiaron Holmin y Plomans (9) después de 41 horas de presentarse el síntoma, y empleando durante 11 días dosis de 1.6 miligramos por kilogramo de peso, cada 4 horas, consiguieron mejoría notable de la visión.

Soland y Best (34) informan sobre la eficacia de la Heparina en Trombosis coronaria artificial en perros.

Wheeller y Bar afirman que la Heparina es preferible en los casos en que es necesario prolongar de inmediato el tiempo de coagulación, asi como también en los que se requiere reversión inmediata del efecto anticoagulante, al cesar la administración de la droga.

La Heparina previene las adherencias después de efectuar operaciones abdominales, que originan dolores y complicaciones.

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Lehmann y Boys (20) realizaron operaciones en animales de laboratorio, en que ordinariamente se producen adherencias y luego volvieron hacerlas en otros animales, instilando una solución diluída de Heparina, en la cavidad abdominal antes de cerrar las heridas. En estos animales las adherencias que se forman fueron débiles. La Heparina no penetra en la sangre y por lo tanto no varía el tiempo de coagulación, pero evita la formación de fibrina sobre la superficies cruentas que quedan después de efectuar la operación. Impidiendo la formación de fibrina se evitan las adherencias.

Wildstrom y Wilander producen pleuritis artificial en conejos, logrando con Heparina rápida reabsorción del exudado.

Contraindicaciones.— Las contraindicaciones para el empleo de Heparina son pocas. La Escuela de Toronto indica afecciones cardíacas y renales. Jorpes proscribe su empleo en las hemorragias por úlceras del estómago y hemorroides; después de intervenciones en bocio e infarto pulmonar. Algunos autores indican que es temerario duplicar o triplicar el tiempo de coagulación sanguínea de enfermos que tienen heridas operatorias, algunas veces de considerable extensión. Para evitar cualquier inconveniente, las inyecciones de Heparina sólo deben emplearse 12 a 24 horas después de la operación.

Las hemorragias que muy raras veces se presentan, pueden yugularse instantáneamente con Protamina.

Dicumarol.— La observación antigua que en el ganado vacuno se presentan síndromes hemorrágicos cuando se alimentan con trebol mal secado, infectado o imperfectamente conservado y que la especie vegetal era el Melilutus alba o trebol dulce, vulgarmente conocido en España, con el nombre de pipirigallo, hizo que K. P. Link (18) y sus colaboradores de la Universidad de Wisconsin, en 1941, tratasen de aislar el principio activo que determinaba este trastorno. Después de sus estudios llegaron a la conclusión que la Cumarina que contiene, por influjo de un hongo que vive en sitios húmedos, se trasforma en anhidrido interno del Acido cumárico, en 3-3 metilen bis 4 hidroxicumarina, que es la responsable de las hemorragias, porque disminuye la concentración de la Protrombina de la sangre. Campbell, Roberts y otros lo obtuvieron sintéticamente con posterioridad.

El Dicumarol es 3-3 metilen bis 4 hidroxicumarina, derivando de la Cumarina.

El Dicumarol es cristalino, pulverulento, de color blanco, funde a 285º C., es insoluble en el agua y en los disolventes ordinarios, algo en álcalis y bastante en soluciones salinas, con alcalinidad pronunciada (más allá de pH 8).

Propiedades farmacológicas.— Aumenta el tiempo de coagulación y el de Protrombina, pero entre su administración y las alteraciones hemáticas, media un período de 44 horas; los trabajos de Bingham y Meyer parecen afirmar que este período se

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

acorta a 24 horas. He comprobado que en el conejo el período latente es de 24 a 48 horas.

Nicolav y sus colaboradores tratando de normalizar la hipotrombinemia, que determina el Dicumarol, emplearon Vitamina K, sin lograr que el índice de protrombinemia recupere su concentración, cosa que también ha comprobado Lehmann (21). Sinembargo, estas observaciones discrepan de las de autores norteamericanos, para los que la administración de Vitamina K, ya sea anterior o simultáneo al empleo del Dicumarol, no impide que disminuya la Protrombina. Es realmente rara esta discrepancia, pero puede explicarse porque las cifras encontradas de Protrombina, al administrar Vitamina K al cesar el uso del Dicumarol, son muy inconstantes y variables.

Alivier y Mattié han estudiado esta cuestión asociando a la Viltamina K una dosis de Adrenalina como exitante del Esplácnico; en casos en que el Dicumarol fué administrado por vía intramuscular, administrando Vitamina K junto con Adrenalina, ésta última separada de aquélla, comprobaron que el empleo combinado de Vitamina K y Adrenalina logra restituír la protrombinemia normal en menor espacio de tiempo. También se aconseja transfusión de sangre fresca o plasma en la cantidad de 500 cc. que normaliza la protrombinemia en 12 horas. Sinembargo, Wasserman y Stats dicen que las hemorragias producidas por Dicumarol no puede detenerlas, la transfusión.

Mecanismo de acción del Dicumarol.— El Dicumarol tiene sólo acción in vivo a diferencia de la Heparina que actúa tanto in vivo como in vitro.

Para Link obra en virtud de la transformación que experimenta en el organismo, precisamente en el tiempo que media entre su administración y la aparición de sus efectos. Para Meyer y Bingham (233), actúa inhibiendo el funcionamiento del Hígado, pues, piensan que durante el tiempo que tarda en manifestar sus efectos, consume la Protrombina existente y como el Hígado no puede producir nueva cantidad, tiene que originarse forzosamente un déficit que repercute, como es lógico, en la coagulación.

Lehmann cree que el Dicumarol actúa como antagónico de la Vitamina K, con la que tiene grandes relaciones de estructura, impidiendo su acción en el proceso enzimático de la coagulación sanguínea.

Según Quick el Dicumarol inhibe la actividad protrombínica deprimiendo los procesos de síntesis del "complemento B" de la Trombina; igual déficit se ha descrito en la Hipovitaminosis K.

Contra-indicaciones.— El peligro del Dicumarol son las hemorragias. Weeller, cree que este peligro se produce cuando hay alteraciones hepática o renal, o carencia de Vitamina K.

Berkeret, en 1943, estudió el uso del Dicumarol en 498 pacientes, de los cuales sólo 47 presentaron ligeras reacciones desfavorables (hemorragias benignas), y 18 tuvieron complicacio-

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

nes algo más graves, también de tipo hemorrágico; en uno de estos casos se presentó hemorragia fatal que no atribuye a la droga, puesto que ocurrió cuando el tiempo de Protrombina era de 25 segundos.

En los pacientes tratados por Lehmann (21), sólo en 9 por 100 de los casos tratados se produjeron hemorragias, cuando se usó la droga en dosis terapéutica. El mismo síntoma fué observado en 8 por 100 de los pacientes que la recibieron a dosis profiláctica. Los tipos de hemorragia observados, fueron los siguientes: hemorragia subcutánea, hemorragia en el área operatoria, hematuria, epistaxis, hemorragias nasales, viginales y rectales.

Se proscribe Dicumarel en los casos en que la herida operatoria es muy amplia y difícil de hacer hemostasia. Se excluirá siempre en la operación cesárea.

La verdadera contra-indicación la constituye la diátesis hemorrágica; también, las cardiopatías descompensadas y las degeneraciones graves del miocardio, e igualmente la hipertensión arterial mayor a 20; el embarazo, los primeros días del puerperio; las albuminurias graves, nefritis, hepatitis y enterocolitis.

Aplicaciones del Dicumarol. —Se incorporó definitivamente a la terapéutica en 1942 como consecuencia de los trabajos de Lehmann, que ha sido uno de los investigadores que más ampliamente se ha ocupado de esta droga.

Bingham y sus colaboradores (1943) han tratado 105 pacientes con Dicumarol; sus resultados demostraron que esta droga puede usarse con seguridad razonable, para prolongar el tiempo de coagulación y el tiempo protrombínico.

Barker y sus colaboradores han determinado la efectividad del aumento del tiempo protrombínico, en la profilaxia de la trombosis o de las embolias post-operatorias, administrando Dicumarol a 498 pacientes que habían padecido de trombo-flebitis o de embolia pulmonar post- operatoria. La incidencia de la embolia y de la trombosis fué reducida a 4 casos.

Rohoas y sus colaboradores (1943) han estudiado el control de la coagulabilidad sanguínea mediante la administración de Dicumarol asociado a Heparina, o de Dicumarol solo. Según éllos el Dicumarol complementa el efecto anticoagulante de la Heparina y prolonga el tiempo protrombínico.

En el empleo del Dicumarol se ha tenido en cuenta que hay que esperar de 24 horas a 48, antes que se produzca el efecto sobre la protrombinemia y que es absolutamente necesario el control del laboratorio, para conocer la concentración de Protrombina.

La mayor parte de los autores, señalan como dosis inicial 5 miligramos por kilo de peso y los días sucesivos 2 a 2.5 miligramos por peso, según el tiempo de Protrombina controlado.

En resumen las aplicaciones del Dicumarol son:

Como profiláctico:

a). —En la prevención de las trombosis post-operatorias;

b).— Para prevenir las trombosis vasculares en las embolias pulmonares, y

c).— Para evitar la extensión de trombosis intravasculares.

Como agente terapéutico:

a).— En el tratamiento de la embolia pulmonar;

b).— En el tratamiento de las tromboflebitis;

c).— En la enfermedad vascular periférica.

L. Loewe, Herch y D. Grayzel (19) hacen un estudio experimental y comparativo de Heparina y Dicumarol sobre el coágulo, "in vivo" en conejos, llegando a la conclusión de que la acción de Heparina sobre un trombo-venoso artificialmente formado, es doble; por un lado, produce la disolución de los trombos recientes y, por otro, estimula el paso vascular colateral através de la vena ocluída. La acción del Dicumarol es mas completa, determina la rápida disolución, provoca dilatación capilar y disminuye la coagulabilidad de la sangre, con disminución de protrombina, que, luego, determina que los coágulos no se propaguen.

Blumgart, Freedberg (2) y Jacques (17), como consecuencia de sus experimentos en animales, afirman la eficacia de la droga como anticoagulante.

EXPERIMENTOS REALIZADOS

Heparina.— El ensayo de la acción anticoagulante de la Heparina se llevó a cabo in vitro, siguiendo la técnica de Foster y Guisenga, recientemente modificada por Mendieve. Esta técnica es práctica, se basa en que el plasma citratado, de sangre de vaca o carnero, recalcificado con Cloruro de Calcio, aumenta o disminuye el tiempo de coagulación, según la cantidad de Heparina empleada.

Este es el método usado para determinar la actividad farmacológica de la Heparina, basada en el poder de inhibir la formación del coágulo.

Modus operandi.— a) Preparación del plasma: El plasma se prepara de sangre de vaca o de carnero, recogido directamente del animal degollado, en vasos de boca ancha, conteniendo 5 c.c. de solución de Citrato de Sodio al 1 x 1,000 por 50 c.c. de sangre, que se centrifuga inmediatamente durante media hora. El plasma se obtiene por succión. Este plasma se mantiene o guarda a 3ºC. durante semanas. La cantidad requerida para un ensayo, se deshiela en baño de agua a 37ºC., pasándola por filtro de lana para retirar algún coágulo que pueda aparecer.

El plasma citratado, se recalcifica con Cloruro de Calcio.

b).— Determinación de Cloruro de Calcio para ser usado en el ensayo de Heparina. Se determina la cantidad óptima de Cloruro de Calcio que produce el 50 x 100 de coagulación. Los

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

volúmenes y reactivos usados en esta determinación, se encuentran en el cuadro número 1. Los reactivos se añaden en el orden siguiente: 1º.— Solución salina, después Heparina, luego Cloruro de Calcio y por último plasma. Después de 2 horas de incubación a 37º, se valúa el porcentaje de coágulo formado para cada tubo, en relación con la cantidad en miligramos de Cloruro de Calcio que produce 50 x 100 de coagulación. Esto determina una solución conteniendo la cantidad de Cloruro de Calcio por 0..2 c.c. de agua destilada.

Reactivos y volúmenes usados en la determinación de la cantidad de Cloruro de Calcio para estudiar Heparina.

Tubo	Sol. Salina al 9 por 1,000	Heparina 5 gam. x cc.	Cloruro de Calcio 5 mg. x c.c.	Plasma
1	0.55 c.c.	0.40 c.c.	0.25 mg. — 0.05 c.c.	1 c.c.
2	0.50 "	0.40 "	0.50 " — 0.10 "	1 "
3	0.45 "	0.40 "	0.75 " — 0.15 "	1 "
4	0.40 "	0.40 "	1.00 " — 0.20 "	1 "
5	0.35 "	0.40 "	1.25 " — 0.25 "	1 "
6	0.30 "	0.40 "	1.50 " — 0.30 "	1 "
7	0.25 "	0.40 "	1.75 " — 0.35 "	1 "
8	0.20 "	0.40 "	2.00 " — 0.40 "	1 "
9	0.15 "	0.40 "	2.25 " — 0.45 "	1 "
10	0.10 "	0.40 "	2.50 " — 0.50 "	1 "

Como en el tubo número 8 resultó 50% de coagulación que corresponde a 2 miligramos de Cloruro de Calcio, se hace una solución de Cloruro de Calcio en la proporción de 2 mg. por 0.2 c.c. de agua; y como se necesita más o menos 500 c.c. se hace la siguiente proporción aritmética:

Si 2 mg. Cl. Ca. ... ... 0.2 c.c.
X ... ... 500 c.c.

$$X = \frac{500 \times 0.002}{0.2} = 5.000 \text{ mg. o sea } 5g.$$

Luego se prepara una solución de Cloruro de Calcio al 5 x 500 c.c. de agua.

c) Ensayo: Después de agregar el plasma a cada tubo, en la sucesión indicada, se tapan e invierten varias veces para mezclar todo completamente. Luego los tubos de ensayo se incuban a 37ºC por 3 horas, enseguida se aprecian las resultados.

La formación del coágulo en cada tubo se aprecia separando el coágulo del plasma no coagulado; se valúa la cantidad del líquido que cubre el corcho o tapón. El coágulo queda en la parte inferior del tubo de prueba; se puede determinar la intensidad del fenómeno midiendo el tamaño del coágulo flotante y la cantidad de plasma no coagulado. Cuando hay coagulación com-

Universidad del Perú. Decana de América

pleta — 100 x 100 — nada líquido; 3|4 de coagulación — 75 x 100 — 1|4 de líquido; ninguna coagulación — 0 x 100 — todo líquido.

Pasada las 3 horas de incubación, se observa inmediatamente cada tubo, separando primero el coágulo del plasma incoagulado. Se utiliza una varilla de vidrio cubierta con un tubo de goma que facilita la separación del coágulo.

Para calcular la cantidad del líquido o coágulo se ha utilizado una pequeña regla graduada al milímetro.

Los reactivos que se utilizan son:

1.— Solución de Cloruro de Sodio, en la concentración de 9 por 1,000.

2.— Solución de Heparina, que se preparó de tal manera que por cada c.c. contenga 5 gammas de Heparina.

3.— Solución de Cloruro de Calcio a 5 gr. por 500 c.c.

VOLUMENES DE REACTIVOS EN EL ENSAYO DE HEPARINA

	Primera fila.					Segunda fila.			
Tubo	Sol. Sal.	Hep.	Cl2 Ca.	Plasma		Sol. Sal.	Heparina	Cl2 Ca.	Plsma
1	0.56 cc.	0.40 cc.	0.20 cc.	1 cc.		0.56 cc.	0.26 cc.	0.20 cc.	1 cc.
2	0.52 "	0.28 "	0.20 "	1 "		0.50 "	0.30 "	0.20 "	1 "
3	0.48 "	0.32 "	0.20 "	1 "		0.46 "	0.34 "	0.20 "	1 "
4	0.44 "	0.46 "	0.20 "	1 "		0.42 "	0 38 "	0.20 "	1 "
5	0.40 "	0.40 "	0.20 "	1 "		0.40 "	0.40 "	0.20 "	1 "
6	0 36 "	0.44 "	0.20 "	1 "		0.38 "	0.42 "	0.20 "	1 "
7	0.32 "	0.48 "	0.20 "	1 "		0.34 "	0.46 "	0.20 "	1 "
8	0.28 "	0.52 "	0.20 "	1 "		0.30 "	0.50 "	0.20 "	1 "
9	0.24 "	0.56 "	0.20 "	1 "		0.26 "	0.54 "	0.20 "	1 "
10	0.20 "	0.60 "	0.20 "	1 "		0.22 "	0.58 "	0.20 "	1 "

Cada ensayo se hace en dos filas.

Presento enseguida los resultados de 4 ensayos en plasma de carnero.

Los números indican el porcentaje del coágulo formado en cada tubo.

	Ensayo No. 1		Ensayo No. 2		Ensayo No. 3		Ensayo No. 4	
Tubo	Fila 1	Fila 2	Fila 1	Fila 2	Fila 1	Fila 2	Fila 1	Fila 2
1	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
2	100 %	100 %	100 %	95 %	100 %	100 %	100 %	100 %
3	97 %	90 %	100 %	85 %	95 %	100 %	100 %	100 %
4	80 %	65 %	85 %	70 %	85 %	70 %	75 %	70 %
5	50 %	25 %	50 %	30 %	55 %	35 %	45 %	30 %
6	25 %	10 %	20 %	15 %	20 %	10 %	20 %	10 %
7	10 %	0 %	10 %	0 %	5 %	0 %	0 %	0 %
8	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
9	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
10	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

En el cuadro que sigue se encuentran los resultados de 4 ensayos en plasma de vaca.

	Ensayo No. 1		Ensayo No. 2		Ensayo No. 3		Ensayo No. 4	
Tubo	Fila 1	Fila 2	Fila 1	Fila 2	Fila 1	Fila 2	Fila 1	Fila 2
1	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
2	95 %	100 %	100 %	90 %	100 %	100 %	100 %	100 %
3	100 %	90 %	95 %	85 %	100 %	90 %	100 %	90 %
4	90 %	65 %	80 %	70 %	90 %	65 %	85 %	65 %
5	50 %	30 %	55 %	30 %	50 %	35 %	48 %	20 %
6	30 %	10 %	30 %	15 %	25 %	15 %	20 %	15 %
7	15 %	0 %	10 %	0 %	5 %	0 %	10 %	0 %
8	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
9	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
10	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %

Dicumarol.— El ensayo de la acción anticoagulante del Dicumarol se llevó a cabo in vivo, en conejos, determinándose el tiempo de coagulación y el tiempo de protrombina.

Para determinar el tiempo de coagulación, se escogió la técnica de Lee White por ser la que más recomiendan los autores norteamericanos.

El tiempo de protrombina se determinó por la técnica de Quick con tromboplastina.

La Tromboplastina se preparó a partir del cerebro del conejo, siguiendo la técnica que se indica a continuación.

El conejo se sacrificó de manera instantánea, con inyección de 20 c.c. de aire en la vena marginal de la oreja. El cráneo se abrió rápidamente, rompiendo el hueso, y, el cerebro se extrajo cuidadosamente, entero. Después de lavar con chorro de agua, se eliminan las meninges y todos los vasos sanguíneos. El cerebro íntegro se colocó luego en un mortero, agregándose acetona y dejándose en maceración. La Acetona se renovó cuatro veces y después de agregar esta cantidad, el cerebro se trituró y se volvió a macerar hasta obtener un material granulado, no adherente. Este material se secó con un filtro de succión. El polvo que se obtuvo se conservó en pequeñas ampollas, que se cerraron al vacío y guardaron en refrigerador a 0° C. Cada cerebro de conejo rinde de 2 a 3 miligramos de Tromboplastina.

1°).— La solución de Tromboplastina se preparó de la siguiente manera: a 0.2 mlgs. de Tromboplastina se agrega 5 c.c. de suero fisiológico, después de mezclarlo bien se coloca en baño de María a 50° C., durante 10 o 15 minutos. Después que las partículas gruesas se van al fondo por centrifugación, el líquido sobrenadante, turbio, constituye la solución de Tromboplastina.

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

2).— Se prepara la solución de Oxalato de Sodio al 0.1 molar disolviendo 1.34 gramos de Oxalato de Sodio anhidrido, en 100 c c. de agua destilada.

3).— Se prepara la solución de Cloruro de Calcio al 0.02 molar, disolviendo 1.11 gramos de Cloruro de Calcio en 500 c.c. de agua destilada.

4).— Se prepara solución salina isotónica disolviendo 9 gramos de Cloruro de Sodio en 1,000 c.c. de agua destilada.

La técnica de Quick para determinar el tiempo de Protrombina, se lleva a cabo tomando 1.8 c.c. de sangre de la vena marginal de la oreja del conejo, en jeringa conteniendo 0.2 c.c. de solución 0.1 molar de Oxalato de Sodio. Después de centrifugación, 0.1 c.c. de plasma se transfiere a un tubo de ensayo limpio y seco, agregando 0.1 de c.c. de la solución de Tromboplastina. Este tubo se coloca en baño de María a 37º C. durante 5 minutos; enseguida, con una pipeta serológica se mide 0.1 c.c. de solución de Cloruro de Ca. que se agrega con fuerza en la mezcla del plasma-tromboplastina. En este instante se pone en movimiento un reloj de segundos muertos. El tubo se conserva en baño de María y se agita constantemente. Aproximadamente a los 5 segundos, tiempo en que se espera la coagulación, se saca el tubo del baño de María y se inclina cuidadosamente de un lado a otro, hasta que el coágulo se forme. Ese tiempo constituye el "tiempo de tromboplastina".

El tiempo de coagulación se determinó por la técnica de Lee White, empleando dos tubos de 13 mm. de diámetro, que se colocan en un pequeño baño de María, que se mantiene a 37º C. La sangre se extrae por punción venosa y se coloca en dos tubos en cantidad de 2 c.c. Se hacen observaciones cada medio minuto, hasta que inclinando, de modo conveniente los tubos, el coágulo no cambia sensiblemente de forma.

Para apreciar el influjo del Dicumarol sobre la coagulación sanguínea escogí el conejo, por ser animal apropiado, de fácil manejo y relativamente cómodo. Se le sometió a alimentación corriente, constituída por alfalfa y verduras. Se empleó la vía oral en la administración de la droga.

La experimentación la efectué en dos series, que a continuación se indican:

PRIMERA SERIE:

Conejo No. 1, peso 2 kilos. Testigo.

Conejo No. 2, peso 2.070 kilos. Ensayo.

Conejo No. 3, peso 2 kilos. Ensayo.

Dosis empleada: Conejo No. 2, 10 mlg. de Dicumarol ,a las 27 horas otros 10 mlgs. de la misma droga.

Conejo No. 3, 10 mlgs. de Dicumarol, a las 24 horas otros 10 mlgs.

Tiempos de coagulación y Protrombina inicial:

Conejo No. 2: tiempo de coagulación 8', tiempo de Protrombina 18".

Conejo No. 3: tiempo de coagulación 9', tiempo de Protrombina 20".

Conejo No. 1: tiempo de coagulación 9', tiempo de Protrombina 19".

SEGUNDA SERIE:

Conejo No. 1, peso 2 kilos 10. Testigo.
Conejo No. 2 (macho), peso 2 kilos 70. Ensayo.
Conejo No. 3 (hembra), peso 2 kilos 70. Ensayo.

Dosis empleada:

Conejo No. 2, 10 mlgs. de Dicumarol a los 24 horas 5 mlgs. y a los 48 horas otros 5 mlgs.

Conejo No. 3, se le administró en igual forma, las mismas dosis de Dicumarol y al mismo tiempo.

Conejo No. 1: tiempo de coagulación 10', tiempo de protrombina 20".
Conejo No. 2: tiempo de coagulación 9', tiempo de protrombina 20".
Conejo No. 3: tiempo de coagulación 9', tiempo de protrombina 21".

Los tiempos de protrombina y de coagulación, determinados durante los días de ensayo, fueron los siguientes:

SERIE PRIMERA

	Conejo No. 1		Conejo No. 2		Conejo No. 3	
Días	Tiempo de coagul.	Tiempo de protromb.	Tiempo de coagul.	Tiempo de protromb.	Tiempo de coagul.	Tiempo de protromb.
1	8'	18"	9'	20"	9'	22"
2	8'	19"	10'	20"	8'	22"
3	9'	19"	25'	50"	25'	40"
4	8'	20"	27'	70"	30'	80"
5	10'	19"	34'	90"	40'	100"
6	9'	20"	47'	98"	45'	120"
7	10'	19"	45'	99"	54'	180"
8	9'	22"	19'	60"	65'	200"
9	10'	20"	12'	22"	El conejo muere	
10	10'	19"	10'	20"		

SERIE SEGUNDA

	Conejo No. 1		Conejo No. 2		Conejo No. 3	
Días	Tiempo de coagul.	Tiempo de protromb.	Tiempo de coagul.	Tiempo de protromb.	Tiempo de coagul.	Tiempo de protromb.
1	9'	20"	9'	20"	10'	21"
2	10'	20"	10'	20"	10'	24"
3	9'	22"	15'	30"	25'	40"
4	9'	20"	22'	50"	28'	60"
5	9.5'	19"	35'	70"	55'	95"
6	9'	19"	40'	72"	60'	180"
7	10'	22"	33'	40"	70'	250"
8	9'	20"	16'	30"	muere el animal	
9	10'	21"	10'	20"		
10	9'	22"	9.5'	22"		

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

En la primera serie de experimentos con Dicumarol los resultados fueron los que siguen:

En el conejo Nº 1 (testigo) la investigación fué igual en resultados, durante las nueve veces que se llevó a cabo, cada 24 horas.

En el conejo Nº 2, de 2.070 kgs. que recibió dos dosis de 10 mlgs. de Dicumarol, con intervalo de 24 horas, el tiempo de protrombina y el de coagulación se mantuvo inalterable durante los dos primeros días del experimento; pero a partir del tercer día comenzó a aumentar hasta alcanzar el máximo el sexto día y así se mantuvo hasta el séptimo día, volviendo al tiempo de protrombina y coagulación normales al noveno día, desde donde siguió igual hasta el undécimo día que terminó la observación.

En el conejo Nº 3 de 2 kls. de peso, con dosis de Dicumarol igual al anterior, administrada en el mismo espacio de tiempo, las modificaciones del tiempo de protrombina y coagulación aparecieron al tercer día, siguiendo en aumento progresivo e ininterrumpido hasta el noveno día, en que el animal muere.

En la segunda serie se repitió el experimento ensayando la actividad anticoagulante del Dicumarol, empleando tres dosis sucesivas de 10, 5, y 5 mlgs.; los resultados fueron los siguientes:

Conejos de 2.070 kgs., pero de distint osexo. En el conejo macho el aumento del tiempo de protrombina y coagulación, comenzó desde el 3er. día, aumentando algo más el segundo que el primero, para volver los dos a lo normal el noveno día. En cambio, en el conejo hembra, los tiempos de protrombina y coagulación comenzaron a aumentar desde el 3er. día del experimento, pero fueron progresivamente en aumento, a medida que los días pasaban, llegando al máximo el 8º día en que el animal murió. Debo advertir que una vez muerto el conejo hembra, se ha comprobado que estaba preñada.

CONCLUSIONES

1º.— Se ha estudiado experimentalmente en el Conejo, por primera vez en el Perú, la acción farmacológica de la Heparina y del Dicumarol, sustancias químicas que se consideran en la actualidad los más seguros y eficaces anticoagulantes.

2º.— Se ha expuesto brevemente el descubrimiento, propiedades fisiológicas y farmacológicas de Heparina y Dicumarol, así como las aplicaciones mejor conocidas de estos remedios, de indiscutibles resultados en los procesos morbosos trombo-embólicos.

3º.— Para estudiar las propiedades anticoagulantes de la Heparina, he seguido la técnica de Foster y Cuizenga modifica-

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

da por Mendieve, que aprecia la actividad de este fármaco por la perturbación que ejerce sobre la coagulación del plasma sanguíneo citratado, que se recalcifica con Clorato de Calcio para que coagule.

4º.— Para estudiar las propiedades anticoagulantes del Dicumarol, he investigado la influencia que ejerce sobre el tiempo de Protrombina y coagulación, siguiendo las reglas que indica la técnica de Quick y la de White.

5º.— Los resultados obtenidos con Heparina Lilly se aprecian por el porcentaje de coágulo de una cantidad conocida de plasma recalcificado con Clorato de Calcio; desde que se agrega 1.6 gammas de esta sustancia, comienza a disminuir el porcentaje de coágulo, hasta no presentarse cuando se agrega 2.4 gammas.

6º.— Los resultados obtenidos ensayando Dicumarol Lilly, empleando dos dosis sucesivas de 10 mlgs. con 24 horas de intérvalo, fueron diferentes según el peso del Conejo. Cuando el animal tuvo 2 kilos 070 gms. la disminución del tiempo de Protrombina y coagulación se perturbó aumentando desde el 3er. día del experimento y duró 6 días, para volver enseguida a lo normal; pero cuando el animal fué de 2 kilos el aumento del tiempo de Protrombina y coagulación comenzó al 3er. día para seguir aumentando ininterrumpidamente hasta la muerte.

7º.— Los resultados obtenidos con Dicumarol Lilly, fueron diferentes empleando 3 dosis de 10, 5 y 5 miligramos, respectivamente, en 3 días sucesivos, en conejos de 2 kilos 70 gms., de sexo macho y hembra: en el Conejo macho los tiempos de Protrombina y coagulación aumentaron a partir del tercer día del experimento, para volver a lo anormal después del noveno día. En cambio, en el Conejo hembra, las perturbaciones comenzaron al tercer día, para seguir aumentando ininterrumpidamente hasta su muerte al octavo día, comprobándose en la necropsia que estaba preñada.

8º.— La actividad anticoagulante de Heparina y Dicumarol Lilly, es evidente. Las investigaciones experimentales efectuadas prueban que es diferente la acción farmacodinámica de cada uno, siendo la primera de duración limitada y la segunda de acción prolongada y duradera.

BIBLIOGRAFIA

1.— Allen M. D. Edgard.— The clinical use of anticoaguland.— "Journal American Medical Association".— Vol. 134.— Pág. 323.— Chicago 1947.

2.— Buumgart H. y Lewis Freedberg P.— Efecto del Dicumarol sobre el corazón con oclusión experimental aguda.— "Hispalis Médica".— Vol. 5.— Pág. 506.— Sevilla 1942.

3.— Best J. y Taylor O.— Bases fisiológicas de la práctica médica.— Pág. 164.— Habana 1941.

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decano de América

4.— Corona Leonidas.— Química de la sangre al estado normal y patológico.— Pág. 346.— Santiago de Chile 1948.

5.— Eloazaga J. Alberto.— Heparina en transfusión de sangre.— "Día Médico".— Vol. 20.— Pág. 1576.— Buenos Aires 1948.

6.— Goodman J. y Gilman G.— Bases farmacológicas de la terapéutica. — Pág. 1269 y 1518.— México 1946.

7.— Gordon N. and Murray J.— Heparina in prevention of trombosis.— "Journal American Medical Association".— Vol. 113.— Pág. 868.— Chicago 1939.

8.— Gutierrez Noriega Carlos.— Farmacologia y sus aplicaciones terapéuticas.— Pág. 309.— Lima 1946.

9.— Holmin N. and Plomans K.— Trombosis of central vein of retina treated whith Heparin.— "The Lancet".— Vol. 234.— Pág. 664.— London 1938.

10.— Horna R. y Valdivia F.— Papel de co-factor en la acción anticoagulante de la Heparina.— "Medicina y Alimentación".— Vol. 5.— Pág. 85. — Santiago de Chile 1947.

11.— Honorato R. C.— Mecanismo de la acción de Heparina.— "Revista de la Asociación Bioquímica Argentina".— Vol. 15.— Pág. 223.— Buenos Aires 1942.

12.— Herrera Alviñana.— Heparina y Dicumarol.— "Farmacoterapia Actual".— Vol. 1.— Pág. 776.— Madrid 1945.

13.— Houssay Bernardo.— Fisiología.— Pág. 70.— Buenos Aires 1945.

14.— Hurtado Perdomo.— Un nuevo tratamiento anticoagulante.— La Heparina.— "Gaceta médica de Caracas".— Vol. 50.— Pág. 211.— Caracas 1943.

15.— Jimenez Fernández Francisco.— Medicamentos coagulantes y anticoagulantes de la sangre.— "Anales de la Real Academia de Farmacia".— Vol. 12.— Pág. 10.— Madrid 1946.

16.— Jorpes Erik and Grafford D.— Heparin as a prophylactic agains thrombosis.— "Journal American Medical Association".— Vol. 116.— Pág. 2,831.— Chicago 1941.

17.— Jaques L. B.— Fundamental consideration of anticoagulant therapy.— "The New England Journal of Medicine".— Vol. 243.— Indiana 1950.

18.— Link K. P.— The anticoagulan Dicumarol.— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 138.— Pág. 513.— Baltimore 1941.

19.— Loewe L, Rosemblat C. and Rusell J.— Experimental studie of the comparative action of Heparin and Dicumarol on the in vivo clot.— "Journal of Laboratory and Clinical Medicine".— Vol. 33.— Pág. 721.— St. Louis 1948.

19.— Loewe Rosenblatt P. and Russell J.— Combined penicilin and Heparin therapy of subacute bacterial endocarditis.— "Journal American Medical Association".— Vol. 124.— Pág. 144.— Chicago 1944.

20.— Lehman E. P. and Boys F.— The prevention of peritoneal adhetions whith Heparin and experimental study.— "Annals of Surgery".— Vol. 111.— Pág. 427.— Philadelphia 1940.

21.— Lewis M. N. and Francisco de María.— A practical method for the biological assay of Heparin.— "Journal of the American Pharmaceutical Association".— Vol. 38.— Pág. 41.— Washington D. C. 1949.

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

21a.— Lermann R.— Thrombosis: treatment and prevention with Dicumarol.— "The Lancet".— Vol. 1.— Pág. 611.— London 1948.

22.— Macleod A. G.— Heparina un importante triunfo de la Química.— "El Farmacéutico".— Vol. 19.— Pág. 62.— New York 1948.

23.— Meyer R. and Bigham J. B.— Studies on the hemorrhagic agent Dicumarol its effect on the coagulation time and Protrombin time.— "American Journal Medical Science".— Vol. 202.— Pág. 563.— Chicago 1941.

24.— Murray D. W. J.— Some experimental and clinical aspects of the use of Heparin.— "Surgery, Gynecology and Obstetrics".— Vol. 179.— Pág. 346.— Chicago 1948.

25.— Murray D. W. and Best R.— The use of Heparin in trombosis.— "Annales of Surgery".— Vol. 108.— Pág. 171.— Philadelphia 1938.

26.— Portes L. y cols.— Resultados obtenidos con Dicumarol en 50 trombosis venosas en la mujer.— "La Presse Medicale".— Vol. 55.— Pág. 57.— Paris 1947.— (Revista Médica de Chile.— Vol. 75.— Pág. 352.— Santiago de Chile 1947).

27.— Quick G.— The components of Protrombin complex.— "American Journal of Physiology".— Vol. 151.— Pág. 63.— Baltimore 1947.

28.— Quick J.— The normal antitrombin of the blood and its relation to Heparin.— "American Journal of Physiology".— Vol. 123.— Pág. 712.— Baltimore 1938.

29.— Ralfg G. and Smith R.— Pharmacology of anticoaguland agent.— "New Orleans Medical and Surgical Journal".— Vol. 102.— Pág. 159.— New Orleans 1949.

30.— Rocha B y Silva R.— El estudio sobre la Dicoumarina.— "Arquivos do Instituto Biológico".— Vol. 14.— Pág. 293.— Sao Paolo 1943.

31.— Romano S. A.— Dicumarol en la prevención y tratamiento de la coagulación intravascular y el embolismo.— "New Orleans Medical and Surgical Journal".— Vol. 100.— Pág. 506.— New Orleans 1948.

32.— Soto Morales.— Significado fisiológico de la Heparina.— "Farmacoterapia actual".— Vol. 3.— Pág. 243.— Madrid 1946.

33.— Sanchez Medal Luis.— Coagulación de la sangre. Estado actual.— "Prensa Médica Mexicana".— Vol. 14.— Pág. 236.— México 1949.

34.— Soland D. T. and Best G. H.— Heparing and coronary trombosis in experimental.— "The Lancet".— Vol. 12.— Pág. 130.— London 1938.

35.— Solman Torald.— Farmacología y sus aplicaciones a la terapéutica. — Vol. 2.— Pág. 578.— Barcelona 1949.

36.— Twandck A. et Burstein M.— L' Hematologie prátique, la coagulation du sang.— "La Semaine des Hospitaux".— Vol. 25.— Pág. 1681.— Paris 1949.

37.— Van Der Linder et A. Van Wien.— Coagulants et anticoagulants.— "Acta Chirurgica Bélgica".— Vol. 64.— Pág. 169.— Bruxelles 1950.

38.— Wright I. S.— Experiencia con Dicumarol en el tratamiento de la trombosis coronaria por infarto de miocardio.— "American Heart Journal". — Vol. 132.— Pág. 58.— Chicago 1947.

39.— Wishart R. y Carletob R. Charman.— El Dicumarol en la insuficiencia cardíaca congestiva.— "America Clínica".— Vol. 14.— Pág. 429.— New York 1943.

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

40.— Wetterdal P.— The use of Heparin as a prophilactic agains thrombosis following gynecology operation.— "Acta Medica Escandinava".— Vol. 107.— Pág. 121.— Stokolm 1941.

41.— N. N.— Drogas anticoagulantes: Heparina y Dicumarol.— "La Semana Médica".— Vol. 51.— Pág. 1097.— Buenos Aires 1947.

42.— N. N.— Factores en la coagulación de la sangre.— "La Prensa Médica Argentina".— Vol. 35.— Pág. 101.— Buenos Aires 1948.

Prensa médica

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS CORONARIOS Y PERIFERICOS CON ACIDOS BILIARES.— Klima, R. y Beyreder, J.— "Folia Clínica Internacional".— T. II, No. 2, Barcelona, febrero 1952.

La observación que determinadas enfermedades circulatorias y cardíacas, trastornos estenocárdicos en pacientes con insuficiencia coronaria, desaparecían durante una ictericia mecánica o parenquimatosa, para reaparecer después de la curación de la misma, motivó la introducción de los ácidos biliares en la terapéutica, con resultado satisfactorio.

En 413 casos de graves estenocardias o infartos miocárdicos, respondieron al tratamiento, con excelente resultado el 75%, en los que desaparecieron las molestias. En pacientes con insuficiencia coronaria y trastornos estenocárdicos se obtuvo, en un 75 por ciento, una acción terapéutica desde muy buena buena: un 11 por ciento no reaccionaron, y otro 11 por ciento no pudo ser juzgada la acción de los ácidos biliares por falta de observación en los pacientes, o requerir una terapéutica adicional.

Los hombres respondieron mejor que las mujeres. La causa estriba en que las mujeres padecen mucho más frecuentemente otras enfermedades, como, por ejemplo, colecistopatías, regulaciones defectuosas hormonales o vegetativas, etc., que en parte influyen reflejamente sobre las molestias estenocárdicas o incluso pueden desencadenarlas y simular estenocardias.

En pacientes con infarto de miocardio se logró una mejoría considerable de los dolores en el 72 por ciento.

Además de la acción subjetiva de los ácidos biliares en la supresión de las algias, poseen, especialmente en los infartos miocárdicos, una acción importante sobre el curso y curación de la enfermedad.

La acción favorable de los ácidos biliares se inicia rápidamente y es completamente eficaz poco tiempo después del comienzo de la terapéutica.

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Logran un descenso de la mortalidad por infarto miocárdico del 41'5 al 14'3 por ciento.

En la terapéutica del infarto miocárdico parecen ser los ácidos biliares de una eficacia equivalente a la de los antitrombóticos, pero muy superior a ellos por la simplicidad de su aplicación y buena tolerancia, evitando las dificultades, como son la comprobación persistente de la protrombinemia y la vigilancia minuciosa de la tendencia de los enfermos a las hemorragias, mientras que con los ácidos biliares no existe sobredosificación con la vía peroral.

Para el tratamiento del ataque doloroso agudo y en casos resistentes a los ácidos biliares por vía peroral, se usa la inyección intravenosa de la sal sódica del ácido dehidrocólico en solución al 20 por ciento. Casos en que resultó ineficaz la nitroglicerina, lograron la disminución de los dolores, perdurando su acción varias horas, a partir del momento de la inyección.

Dan dosis de 1 gramo por vía intravenosa. Esta dosis puede duplicarse y repetirse varias veces al día. En casos rebeldes, la asociación de la vía oral e intravenosa da buen resultado.

En pacientes con insuficiencia coronaria y trastorsos estenocárdicos repetidos, es suficiente con la vía peroral.

Las molestias ceden, aumenta la capacidad funcional, soportando esfuerzos corporales que antes ocasionaban molestias.

Para la terapéutica peroral usan el "Felocardín", tabletas de 0'1 gr. de ácido biliar (ácido glicocólico, principalmente) y 6 mgr. de luminal; de seis a diez tabletas diarias, repartidas en el transcurso del día. Cuando el "Felocardín" ocasiona molestias gástricas y vesiculares, usan ácido dehidrocólico puro.

Se necesita tratamiento regular y de suficiente duración, sin cesar al aparecer la mejoría, evitando las pausas muy largas. En insuficiencia de miocardio, vía oral durante meses o más.

No producen habituación. Evitan el control de la vigilancia que exigen los antitrombóticos. Cuando desaparezcan las molestias, continuar con la mitad de la dosis.

Además de las enfermedades coronarias, en parte, reaccionan muy bien los trastornos circulatorios periféricos.

Los ácidos biliares no sólo muestran eficacia terapéutica en ciertas enfermedades vasculares, sino que posiblemente hay que contar con efectos terapéuticos en otros estados patológicos, ya que no sólo desaparecen durante una ictericia las molestias estenocárdicas, sino que son modificadas favorablemente enfermedades reumáticas, neuritis, enfermedades vasculares periféricas, etc.

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América