

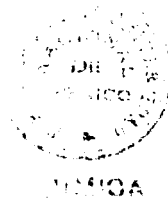
104

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS QUIMICAS



"DICUMAROL Y FIBRINOGENO"

T E S I S



ALICIA MARTINEZ GALLEGOS.

MEXICO. D. F.
1 9 5 0



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS QUIMICAS

"DICUMAROL Y FIBRINOGENO"



T E S I S

que para obtener el título de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
presenta
ALICIA MARTINEZ GALLEGOS.

o

MEXICO, D. F.
1 9 5 0

1 gräf. d. d. t.

A mi padre:

Sr. JOAQUIN MARTINEZ MENA.
con profundo cariño y respeto.

A mi madre:

Sra. MARIA TERESA G. DE MARTINEZ.
ejemplo de abnegación y nobleza.

A mis hermanas:

CARMEN Y NATALIA.
cariñosamente.

A MIS MAESTROS,
respetuosamente.

Al Sr.

Q. F. B. FERNANDO VELEZ OROZCO.
*por su colaboración y desinteresados
consejos.*

Hago constar aqui un cordial testimonio de gratitud al Dr. don IGNACIO CHAVEZ, Director del Instituto Nacional de Cardiologia, importante institución científica en la que realicé este trabajo, al Dr. don IGNACIO GONZALEZ GUZMAN, Jefe del Laboratorio de Hematologia, al Dr. don RUBEN OLAETA, Subjefe del mismo (quien me dio el tema y dirigió mis labores) y al Dr. don TOMAS G. PERRIN, Jefe del Laboratorio de Química Clínica

A. M. G.

"DICUMAROL Y FIBRINOGENO"

I.—Introducción.

II.—Dicumarol, (generalidades).

III.—Fibrinógeno, (generalidades).

IV.—Material y métodos empleados.

V.—Resultados prácticos obtenidos en:

a).—Pacientes cardíacos.

b).—Perros normales.

VI.—Comentario.

VII.—Conclusiones.

VIII.—Bibliografía.

INTRODUCCION

Los múltiples problemas que presenta el empleo de los anticoagulantes, tales como la heparina, el dicumarol, pelentan y tromexán en el tratamiento de los padecimientos trombo-embólicos, hacen necesario el conocimiento a fondo del fenómeno de la coagulación sanguínea.

Este estudio se ha iniciado desde hace algún tiempo en el Instituto Nacional de Cardiología, persiguiendo principalmente la finalidad de encontrar la acción de dichos anticoagulantes sobre todos y cada uno de los factores de la coagulación, así como de conocer en su totalidad este fenómeno. A través del mencionado estudio se ha podido comprobar que la coagulación sanguínea se verifica más rápidamente en tanto existan en la sangre concentraciones óptimas de sus diversos factores. Esto ha sido plenamente confirmado por lo que respecta a la tromboplastina y calcio, encontrándose en estudio lo relacionado con el fibrinógeno.

He tratado de cooperar al mejor conocimiento de esta substancia, principalmente buscando dilucidar la acción del Dicumarol sobre la misma y persiguiendo además el hacer alguna luz sobre el complejo fenómeno de la coagulación en general y ayudar a regularizar las dosis terapéuticas de dichos anticoagulantes para el tratamiento de los fenómenos trombo-embólicos, ya que si bien es cierto que hace algún tiempo se aplican a tal finalidad, aún no son perfectamente manejables, debido principalmente a la distinta forma de reaccionar que presenta cada enfermo ante un tratamiento de esta naturaleza.

Expresados los motivos que originaron este modesto trabajo que someto a la benevolencia del H. Jurado entraré en materia.

INTRODUCCION

Los múltiples problemas que presenta el empleo de los anticoagulantes, tales como la heparina, el dicumarol, pelentan y tromexán en el tratamiento de los padecimientos trombo-embólicos, hacen necesario el conocimiento a fondo del fenómeno de la coagulación sanguínea.

Este estudio se ha iniciado desde hace algún tiempo en el Instituto Nacional de Cardiología, persiguiendo principalmente la finalidad de encontrar la acción de dichos anticoagulantes sobre todos y cada uno de los factores de la coagulación, así como de conocer en su totalidad este fenómeno. A través del mencionado estudio se ha podido comprobar que la coagulación sanguínea se verifica más rápidamente en tanto existan en la sangre concentraciones óptimas de sus diversos factores. Esto ha sido plenamente confirmado por lo que respecta a la tromboplastina y calcio, encontrándose en estudio lo relacionado con el fibrinógeno.

He tratado de cooperar al mejor conocimiento de esta substancia, principalmente buscando dilucidar la acción del Dicumarol sobre la misma y persiguiendo además el hacer alguna luz sobre el complejo fenómeno de la coagulación en general y ayudar a regularizar las dosis terapéuticas de dichos anticoagulantes para el tratamiento de los fenómenos trombo-embólicos, ya que si bien es cierto que hace algún tiempo se aplican a tal finalidad, aún no son perfectamente manejables, debido principalmente a la distinta forma de reaccionar que presenta cada enfermo ante un tratamiento de esta naturaleza.

Expresados los motivos que originaron este modesto trabajo que someto a la benevolencia del H. Jurado entraré en materia.

CAPITULO II
"DICUMAROL"
(Generalidades)

El desarrollo de métodos efectivos para la inhibición de la coagulación de la sangre "in vivo", constituye un paso importante en el progreso de la Medicina. De su aplicación en el tratamiento de las enfermedades tromboembólicas se desprende la importancia de la terapia anticoagulante en esos casos.

El estudio del mecanismo de acción de los anticoagulantes en la inhibición de la coagulación es aún bastante obscuro. Esta no es sino una acción químico-fisiológica sobre los elementos de la coagulación, por medio de la cual se disminuye el desarrollo y extensión del trombo; sin embargo, es difícil determinar su influencia directa sobre la reabsorción u organización de los trombos ya formados.

A pesar de que las indicaciones permanecen aún inciertas, es evidente que este tratamiento es halagador por sus resultados en personas con trombosis vasculares o infartos pulmonar y miocárdicos.

Los anticoagulantes con resultados clínicamente satisfactorios son la heparina y el dicumarol. El comportamiento de estos, difiere marcadamente en su velocidad de acción, pues mientras la heparina administrada en dosis clínicamente efectivas actúa inmediatamente pero por corto tiempo, el dicumarol lo hace lentamente pero por un lapso mayor.

En 1940 se hicieron las primeras experiencias en tratamientos clínicos con dicumarol, meses después los investigadores de la Clínica Mayo reportaron los resultados obtenidos en 6 pacientes con fenómenos trombóticos. Meyer y otros reportaron datos favorables con el uso del dicumarol como agente terapéutico. Gracias a las investigaciones completas del Dr. LINK en animales, el peligro en la administración del Dicumarol puede preverse.

- e).—Que grandes dosis de metilén-xantinas no solamente contrarresta la hipoprotrombinemia causada por el Dicumarol, sino que son capaces de producir hiperprotrombinemia.
- f).—Que los salicilatos exageran la hipoprotrombinemia causada por el Dicumarol y que ellos mismos son capaces de producir marcadas reducciones en la actividad de la protrombina.
- g).—Numerosos factores tales como dieta y caracteres hereditarios, influyen sensiblemente en la acción del Dicumarol sobre la protrombina.

Estos hechos experimentales obtenidos en los estudios en animales y reportados por Link, han constituido el conocimiento inicial del efecto del dicumarol sobre la actividad de la protrombina.

ACCION DEL DICUMAROL SOBRE LA ACTIVIDAD DE LA PROTROMBINA EN EL HOMBRE

Conocemos que el dicumarol aparentemente disminuye la producción de protrombina en el hígado. Sin embargo no se sabe exactamente si bajo la influencia del dicumarol el hígado disminuye o para totalmente la producción de esta proteína, o si simplemente produce una sustancia química alterada que tiene menor actividad protrombínica. Este efecto del dicumarol ha sido estudiado en detalle por muchos investigadores, que han establecido las siguientes observaciones:

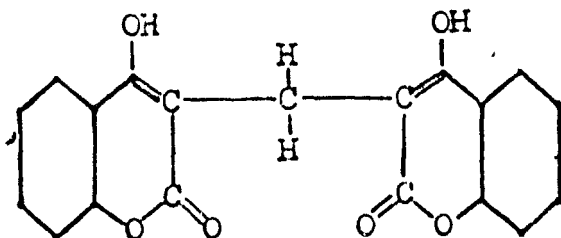
- 1.—El dicumarol no tiene ningún efecto sobre la coagulabilidad de la sangre cuando es añadido "in vitro".
- 2.—En dosis terapéuticas, el incremento del tiempo de protrombina es determinado de 8 a 24 horas después de su administración (Link y colaboradores) y de 48 a 72 horas, según se ha observado en el Instituto Nacional de Cardiología.
- 3.—Con dosis sencillas y aún en mayor grado con dosis repetidas, la máxima prolongación del tiempo de protrombina, se alcanza en varios días; y una marcada prolongación del mismo puede ser encontrada 2 ó 3 días después de la última dosis.
- 4.—El efecto de pequeñas dosis de dicumarol puede ser completamente evitado por grandes dosis de vitaminas K (Link y Shapiro).
- 5.—Hay un amplio grado de variaciones individuales en la respuesta a las mismas dosis de dicumarol. La base de estas variaciones no es siempre determinada. Las causas que se cree originan esas variaciones en la respuesta son:

PROPIEDADES.

El dicumarol fué obtenido por primera vez en 1938 por H. A. Campbell después de una serie de esfuerzos tendientes a aislarlo, que se hicieron a raíz de los síntomas hemorrágicos que se observaban en el ganado después de la ingestión de cierta variedad de pastos (trébol dulce).

Puro, se presenta en forma de cristales cuyo punto de fusión es de $228.5^{\circ}\text{C}.$ — $0.5^{\circ}\text{C}.$, soluble en soluciones alcalinas, insoluble en soluciones ácidas, baja solubilidad en solventes orgánicos.

Su fórmula condensada es $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_4$, y presenta la siguiente forma estructural:



De acuerdo con la nomenclatura química su nombre es 3,3' metilen bis (4 hidroxicumarina).

EFFECTOS FISIOLÓGICOS.

Después de una serie de estudios hechos por LINK y otros investigadores en una serie de conejos encontraron:

- Que hay un período latente que sigue a la administración del Dicumarol durante el cual no puede ser revelada ninguna reducción en la actividad de la protrombina.
- Que el incremento del tiempo de protrombina que sigue a la administración de la dosis de Dicumarol alcanza un máximo y gradualmente retorna a lo normal.
- Que la magnitud y duración de esta baja de protrombina está en función de la dosis administrada.
- Que la vitamina K evita la prolongación del tiempo de protrombina consecutiva a la administración de pequeñas dosis de Dicumarol a conejos, ratas y otros animales, y que puede acelerar el retorno de esos tiempos al normal.

- e).—Que grandes dosis de metilén-xantinas no solamente contrarresta la hipoprotrombinemia causada por el Dicumarol, sino que son capaces de producir hiperprotrombinemia.
- f).—Que los salicilatos exageran la hipoprotrombinemia causada por el Dicumarol y que ellos mismos son capaces de producir marcadas reducciones en la actividad de la protrombina.
- g).—Numerosos factores tales como dieta y caracteres hereditarios, influyen sensiblemente en la acción del Dicumarol sobre la protrombina.

Estos hechos experimentales obtenidos en los estudios en animales y reportados por Link, han constituido el conocimiento inicial del efecto del dicumarol sobre la actividad de la protrombina.

ACCION DEL DICUMAROL SOBRE LA ACTIVIDAD DE LA PROTROMBINA EN EL HOMBRE

Conocemos que el dicumarol aparentemente disminuye la producción de protrombina en el hígado. Sin embargo no se sabe exactamente si bajo la influencia del dicumarol el hígado disminuye o para totalmente la producción de esta proteína, o si simplemente produce una sustancia química alterada que tiene menor actividad protrombínica. Este efecto del dicumarol ha sido estudiado en detalle por muchos investigadores, que han establecido las siguientes observaciones:

- 1.—El dicumarol no tiene ningún efecto sobre la coagulabilidad de la sangre cuando es añadido "in vitro".
- 2.—En dosis terapéuticas, el incremento del tiempo de protrombina es determinado de 8 a 24 horas después de su administración (Link y colaboradores) y de 48 a 72 horas, según se ha observado en el Instituto Nacional de Cardiología.
- 3.—Con dosis sencillas y aún en mayor grado con dosis repetidas, la máxima prolongación del tiempo de protrombina, se alcanza en varios días; y una marcada prolongación del mismo puede ser encontrada 2 ó 3 días después de la última dosis.
- 4.—El efecto de pequeñas dosis de dicumarol puede ser completamente evitado por grandes dosis de vitaminas K (Link y Shapiro).
- 5.—Hay un amplio grado de variaciones individuales en la respuesta a las mismas dosis de dicumarol. La base de estas variaciones no es siempre determinada. Las causas que se cree originan esas variaciones en la respuesta son:

- a).—Enfermedades del hígado.
- b).—Dieta.
- c).—Enfermedades gastrointestinales.
- d).—Vejez unida a desnutrición.
- e).—Hipercoagulabilidad sanguínea.
- f).—Algunas drogas que por sí mismas, pueden prolongar el tiempo de protrombina, como las salicilatos y la heparina.

TOXICIDAD DEL DICUMAROL

El Dicumarol como otras drogas comúnmente usadas, es tóxico; esta toxicidad consiste en la interferencia de las funciones hepáticas, cuando menos en la alteración de la producción de la protrombina (Link y Shapiro). Es poco posible que interfiera otras funciones. Así se ha reportado que causa pequeños cambios en la concentración de fibrinógeno de la sangre.

Sin embargo, esta toxicidad es menor y reversible cuando las funciones hepáticas son inicialmente normales. Experimentos en animales con dosis masivas, dosis más elevadas de las empleadas en terapéutica humana, puede causar cambios estructurales en el hígado con púrexia, temblores y muerte en pocas horas. Estos animales presentan además dilatación general del sistema circulatorio. En los hombres y animales en los cuales se ha administrado dosis terapéuticas, se ha observado a veces histopatológicas en el hígado, aún en pacientes tratados con esta por meses y años.

ABSORCIÓN.—En la mayoría de los casos la absorción de la droga es completa. Esto es demostrable comparando los niveles del dicumarol en el plasma del mismo individuo con dosis oral y endovenosa.

Oralmente la absorción es lenta. Su velocidad de absorción varía con el individuo y con la dosis. Pequeñas dosis originan bajas concentraciones plasmáticas y grandes dosis generan una más alta concentración.

INDICACIONES PARA LA TERAPIA CON DICUMAROL.—En general el dicumarol está indicado cuando existe el peligro de accidentes tromboembólicos. Sus indicaciones pueden ser resumidas como sigue:

- 1.—Tromboflebitis y flebotrombosis de las venas periféricas.
- 2.—Tromboflebitis recurrente (tromboflebitis emigrante).
- 3.—Trombosis coronaria e infarto del miocardio.
- 4.—Padecimientos con múltiples y pequeñas oclusiones del sistema vascular.
- 5.—En la profilaxis del trombo-embolismo:

- a).—Postpartum.—Si hay antecedentes de trombosis venosa.

- b).—Postoperatorio.—Particularmente después de operaciones pélvicas.
- c).—Cuando hay hipercoagulabilidad o historia previa de trombosis.
- d).—En aquellos casos en los que se supone que los fenómenos trombóticos intervienen como un factor (esclerosis y enfermedades colágenas).

MÉTODOS DE ADMINISTRACIÓN DEL DICUMAROL.—Este tema está tratado en el Capítulo IV.

CONTRAINDICACIONES.—

El uso de los anticoagulantes, según Allen y Barker, está contraindicado en los siguientes casos:

- 1.—Deficiencia de vitaminas K ó C.
- 2.—Padecimientos hepáticos graves.
- 3.—Discrasias sanguíneas.
- 4.—Operaciones recientes del cerebro o médula.
- 5.—Endocarditis bacteriana.
- 6.—Vómitos con obstrucción gástrica o intestinal.
- 7.—Padecimientos hemorrágicos gastrointestinales.

CAPITULO III
FIBRINOGENO
(Generalidades)

El fibrinógeno es una de las proteínas del plasma. Estas sustancias son de composición química compleja y peso molecular elevado, en las que el análisis revela la presencia de C, H, O, N, S y P, muchas de ellas contienen en su molécula Fe, Mg, y Cu lo que puede darle un carácter cromógeno, como por ejemplo la hemoglobina.

Las proteínas plasmáticas presentan varios tamaños moleculares, las moléculas de albúmina son las más simétricas, con un diámetro mayor aproximadamente cuatro veces el menor; existen otras proteínas llamadas globulinas que tienen doble longitud que las albúminas y otras como el fibrinógeno que son las más grandes, alargadas, elípticas habiéndose fijado el largo de 900 unidades $^{\circ}\text{A}$ y el diámetro ecuatorial aproximadamente de 33 unidades $^{\circ}\text{A}$; tiene el peso molecular más elevado, se le ha fijado de 5.000.000 en determinaciones modernas llevadas a cabo por ultracentrifugación.

Es el precursor básico en la formación del coágulo de fibrina, ya que sin fibrinógeno no hay coagulación posible. Es una proteína muy interesante de estudiar desde distintos puntos de vista.

Los trabajos sobre caracterización de las proteínas plasmáticas por medio de electroforesis demuestran que el fibrinógeno tiene una movilidad que lo sitúa entre las β y las δ globulinas.

PROPIEDADES.—El fibrinógeno es fácilmente precipitable por agentes físicos y químicos que en igualdad de condiciones no actúan (por lo menos en forma aparente) sobre las proteínas del suero. Al precipitarlo se obtiene generalmente en su forma desnaturalizada; es decir, como fibrina.

El punto isoeléctrico del fibrinógeno se encuentra entre un pH de 6.0 y 7.0; el de las sero-globulinas es un pH de 4.7. Como medida que aumenta la carga eléctrica de un coloide es mayor la estabilidad de sus partículas, mayor es también su fuerza de repulsión que trata de separarlas evitando su floculación; resulta que el fibrinógeno es la proteína del plasma

de menor estabilidad ya que su punto isoelectrico está cercano al del pH sanguíneo, le siguen las sero globulinas y finalmente las sero-albúminas.

Esta inestabilidad puede demostrarse por los siguientes hechos:

1.—Si calentamos plasma y suero sanguíneos durante media hora a 55°C , el suero permanece limpio pero el plasma se enturbia por precipitación del fibrinógeno, que coagula entre 52 y 55°C , para coagular las otras proteínas del suero se necesita elevar la temperatura entre 65° y 70°C .

2.—El cloruro de sodio en solución normal saturada precipita el fibrinógeno dejando intactas a las sero-albúminas y las sero globulinas.

3.—El sulfato de amonio en una concentración de un cuarto de saturación precipita el fibrinógeno respetando las proteínas del suero.

El fibrinógeno se halla formando el 4 a 5% de las proteínas del plasma, correspondiendo a una concentración de 300 a 600 mms. por cada 100 c. c. grado de variación que afecta ligeramente el tiempo de coagulación.

En estudios realizados se encontró que no había variación del tiempo de coagulación sino hasta que se alcanzó una concentración de 5 mgrs. por ciento de fibrinógeno, es decir que hay un punto de concentración "crítica" de fibrinógeno (alrededor de 5 a 20 mms %). La reducción de la concentración más allá de este punto crítico trae consigo una rápida elevación del tiempo de coagulación.

OBTENCION—Podemos obtener fibrinógeno, agregando a cierta cantidad de plasma un volumen igual de solución saturada de cloruro de sodio obteniendo un precipitado que puede redisolverse y purificarse por precipitación y redisoluciones sucesivas.

L. J. BAERE recomienda un procedimiento de obtención del fibrinógeno puro para trabajos experimentales que no coagule en presencia de sales de calcio y agentes tromboplásticos. Este procedimiento consiste en recibir sangre rica en fibrinógeno (neuménia) sobre fosfato tricálcico recién preparado y enfriando rápidamente para impedir la coagulación, manteniendo la sangre en estas condiciones durante varias horas. Se centrifuga en frío y se mantiene el plasma por espacio de algunas horas con nuevas porciones de fosfato tricálcico, en seguida se acidifica ligeramente con ácido acético y se agregan pequeñas porciones de solución saturada de sodio hasta que se inicie la formación de un precipitado que se elimina por centrifugación y que contiene la mayor parte de la protrombina. Al plasma restante se le agrega igual volumen de solución saturada de cloruro de sodio y el precipitado de fibrinógeno obtenido en esta forma se lava con

solución semisaturada de cloruro de sodio y se disuelve en agua que tenga pequeña cantidad de carbonato de sodio. Por último se hace la determinación del cloro en el líquido y se ajusta la cantidad de cloruro de sodio al 9 por mil. Estas soluciones se pueden mantener en buenas condiciones para la experimentación durante varios días si se conservan congeladas a -40°C .

El fibrinógeno preparado en soluciones es extremadamente lábil, por la conversión lenta de él en fibrina; ésta espontánea desnaturalización indica según algunos investigadores, la presencia de impurezas de protrombina en la preparación del fibrinógeno.

Otros creen en la coexistencia de una pro-fibrina y una substancia soluble formada por el verdadero fibrinógeno y capaz de convertirse espontáneamente en fibrina.

Los estudios comparativos de la fibrina formada con y sin calcio, condujeron a Robbins a postular la formación intermedia de una trombina-fibrina, sobre la que actúan entonces el ión calcio y algún factor del suero para el producto final que es la calcio-fibrina.

ORIGEN DEL FIBRINOGENO—El hígado desempeña un papel importante en la formación del fibrinógeno. Esto se ha podido comprobar experimentalmente por hepatectomías de perros normales, en los que se observa una caída rápida del fibrinógeno del plasma, pero la observación de estos animales no puede prolongarse mucho porque mueren unas horas después, aunque se mantenga la glicemia en el nivel normal. Para éstas experiencias se encontró que la rana es el animal indicado ya que sobrevive el tiempo necesario para hacer observaciones más completas.

Se hicieron experimentos simultáneos en dos ranas, a una se le desfibrinó totalmente su sangre, y a la otra se le practicó hepatectomía antes de la desfibrinación; la sangre de la primera quedó incoagulable pero al sacrificar el animal doce horas después la sangre se coagulaba en masa, es decir había regeneración rápida del fibrinógeno, no así en la segunda, en la que la sangre permanecía incoagulable y muy pobre en fibrinógeno doce horas después.

Puede añadirse que en algunas intoxicaciones agudas como por ejemplo con cloroformo, fósforo y arsénico producen una lesión seria de la célula hepática, con disminución acentuada del fibrinógeno, e incoagulabilidad sanguínea.

Estos son los principales argumentos en los que se basa la teoría de que el hígado es el órgano productor del fibrinógeno.

ENFERMEDADES QUE MODIFICAN EL FIBRINOGENO.—En algunos

estados patológicos la concentración de fibrinógeno sufre alteraciones que son interesantes señalar.

El aumento de fibrinógeno sanguíneo puede ser causado por neumonía, reumatismo articular agudo, procesos infecciosos, septicémicos y supurativos. En estos casos, en el sitio de la inflamación se producen segundas substancias que estimulan la formación de fibrinógeno.

Por otra parte la disminución de fibrinógeno se observa en afecciones hepato-biliares, cirrosis e ictericias de tipo catarral. En casos de afecciones hepáticas muy graves, con seria lesión funcional de la célula hepática, se pueden presentar fibrinogenopenias muy acentuadas; en estos casos la producción de protrombina por el hígado está perturbada también, por lo tanto la hipoprotrombinemia es simultánea de una fibrinógenopenia y algunas veces la precede.

CAPITULO IV
MATERIAL Y METODOS EMPLEADOS

Los métodos empleados para llevar a cabo el presente trabajo son los siguientes:

- I.—Administración del dicumarol.
- II.—Técnicas para la dosificación del fibrinógeno en el plasma.
- III.—Control de la protrombina.

I.—ADMINISTRACION DEL DICUMAROL.

I.—En el Instituto Nacional de Cardiología se siguen varios métodos de administración del dicumarol, el más usado y el que mantiene los niveles de la protrombina dentro de los límites terapéuticos, es el siguiente:

a).—FASE DE ABATIMIENTO.—Con cifras normales de Máxima Actividad Trombínica (60 a 80%) administrar el primer día 200 mgs., el segundo 100 mas., y los días sucesivos 50 mgs. Con cifras bajas (35 a 60%) dar el primer día 100 mgs. el segundo 100 mgs. y 50 los días siguientes. Por el contrario con niveles altos, (80 a 100%) administrar el primer día 300 mgs., 200 el segundo, 100 el tercero, y 50 los días sucesivos.

La comprobación de la Máxima Actividad Trombínica se hará el tercer y quinto días de iniciado el tratamiento, pues se ha observado que la acción máxima del dicumarol ocurre de las 48 a las 72 horas; de tal manera, que el examen practicado el tercer día corresponde al descenso de la protrombina ocasionado por la primera dosis y el del quinto día al ocasionado por las tres primeras dosis.

b).—FASE DE SOSTENIMIENTO.—Si el examen del nivel de la Máxima Actividad Trombínica correspondiente al quinto día da resultado superior al correspondiente al tercer día será necesario administrar cantidades de dicumarol mayores a 50 mgs. diarios; y si ocurre a la inversa, es decir, si es menor, la dosis diaria de sostenimiento será menor a los 50 mgs. En caso de obtener resultados iguales se dará la misma dosis diariamente.

Una vez logrado el nivel de la "Máxima Actividad Trombínica terapéutica", (20 a 30%) se procurará mantenerlo haciendo exámenes periódicos cada cuatro o seis días. Si éstos exámenes muestran tendencias a ser cada vez más elevados, se aumentará la dosis de dicumarol; si por el contrario muestran una Máxima Actividad Trombínica menor será necesario reducir la dosis diaria.

2.—La administración del dicumarol en los perros se hizo a semejanza de la administración dada a los pacientes. Se escogieron perros con protrombina normal (175 a 250%) de un tamaño regular y cuyo peso estaba comprendido entre 10 y 14 kilos, las dosis empleadas fueron: el primero y segundo días 100 mgs.; el tercero y cuarto días 50 mgs. La baja de la protrombina fué considerable por lo que en algunos casos se llegó a producir pequeñas hematurias transitorias.

Debido a la dificultad que se encontró para administrarles las pastillas de dicumarol, se recurrió a un engaño, que consistió en introducir las pastillas en un pequeño trozo de carne cruda, el cual se le daba en ayunas enseñando al mismo tiempo un gran trozo de carne con el objeto de que lo tragara sin masticarlo.

II.—TECNICAS EMPLEADAS PARA LA DETERMINACION DEL FIBRINOGENO EN EL PLASMA.

Para la estimación del fibrinógeno en el plasma existen varios métodos que podemos dividir en dos grupos: directos (así llamados porque la estimación del nitrógeno se hace en el coágulo mismo, técnica que presenta algunas dificultades, y causas de error) e indirectos, entre los que se cuentan los de Kjeldahl y Andersen y Gibson, que fueron los que elegimos. El primero para investigación en pacientes cardíacos, y el segundo para los trabajos de experimentación.

METODO DE MICRO-KJELDAHL.

REACTIVOS.

- a).—Solución tipo de nitrógeno, (0.1 mgs. de nitrógeno por c. c.).
- b).—Reactivo de Nessler.
- c).—Mezcla digestiva, (ácido sulfúrico-selenio al 0.2 grs.)
- d).—Sulfato de sodio al 22.5%.
- e).—Solución de tartrato de sodio al 2%.
- f).—Solución de cloruro de sodio al 0.9%.

- g).—Ácido sulfúrico al 5%.
- h).—Solución de hidróxido de sodio al 1%.
- i).—Solución de cloruro de calcio al 2.5%.

TECNICA.

Recoger cerca de 5 c.c. de suero en un tubo que contenga 1.5 ó 2 mas. de oxalato de sodio por c.c. de sangre, mezclar por inversión lenta del tubo y separar el plasma por centrifugación.

Poner 1 c.c. de plasma en un tubo grande que contenga 20 c.c. de la solución de cloruro de sodio al 0.9%, añadir 1 c.c. de la solución de cloruro de calcio al 2.5%. Agitar suavemente y dejar en reposo hasta que se forme

un grumo suavemente con una varilla de cristal envolviendo el grumo: rodar la varilla sosteniendo el grumo y llevarlo a un papel filtro; una vez seco se lleva a un tubo de centrifuga donde se le agregan 4 c.c. de la solución de hidróxido de sodio al 1%, ponerlo en baño de agua caliente hasta que el grumo de fibrina se separe de la varilla y se disuelva, añadir 10 c.c. de agua usando parte de ella para lavar la varilla, se centrifuga a 2,000 a 3,000 revoluciones por minuto durante 5 minutos. Luego se pasa el líquido sobrenadante a un matraz aforado de 25 c.c., el residuo que queda en el tubo de centrifuga se le añade 5 c.c. de agua y mezclar con el precipitado por inversión del tubo, centrifugar de nuevo y el líquido sobrenadante se decanta en el matraz que contiene el primer líquido.

Añadir 1 c.c. de ácido sulfúrico al 5% y diluir a los 25 c.c. es decir, hasta el aforo con agua destilada. Tomar una parte alícuota por ejemplo 5 c.c. de la solución y ponerla en un tubo de digestión Pyrex.

Añadir 0.5 c.c. de la mezcla digestiva ácido selenio y 0.5 c.c. de la solución de sulfato de sodio. Poner el tubo en un soporte verticalmente sobre la pequeña flama de un micromechero. Cuando el agua se ha evaporado y el tubo se llena de humos blancos, cubrir el tubo con un pequeño embudo; continuar el calentamiento reduciendo la flama hasta que desaparezcan los humos blancos o sean escasos. Continuar calentando hasta que la mezcla se vuelva clara e incolora, a partir de este momento 10 minutos más. Dejar enfriar por algunos minutos y añadir agua destilada hasta cerca de los 30 c.c. y 1 c.c. de la solución de tartrato de sodio. Enfriar a la temperatura del laboratorio y diluir hasta la marca 38, añadir nessler hasta el aforo de 50, mezclar rápidamente y comparar en espectrofotómetro con una frecuencia de 435 mμ. (o en colorímetro si no se dispusiera de é), con una solución patrón

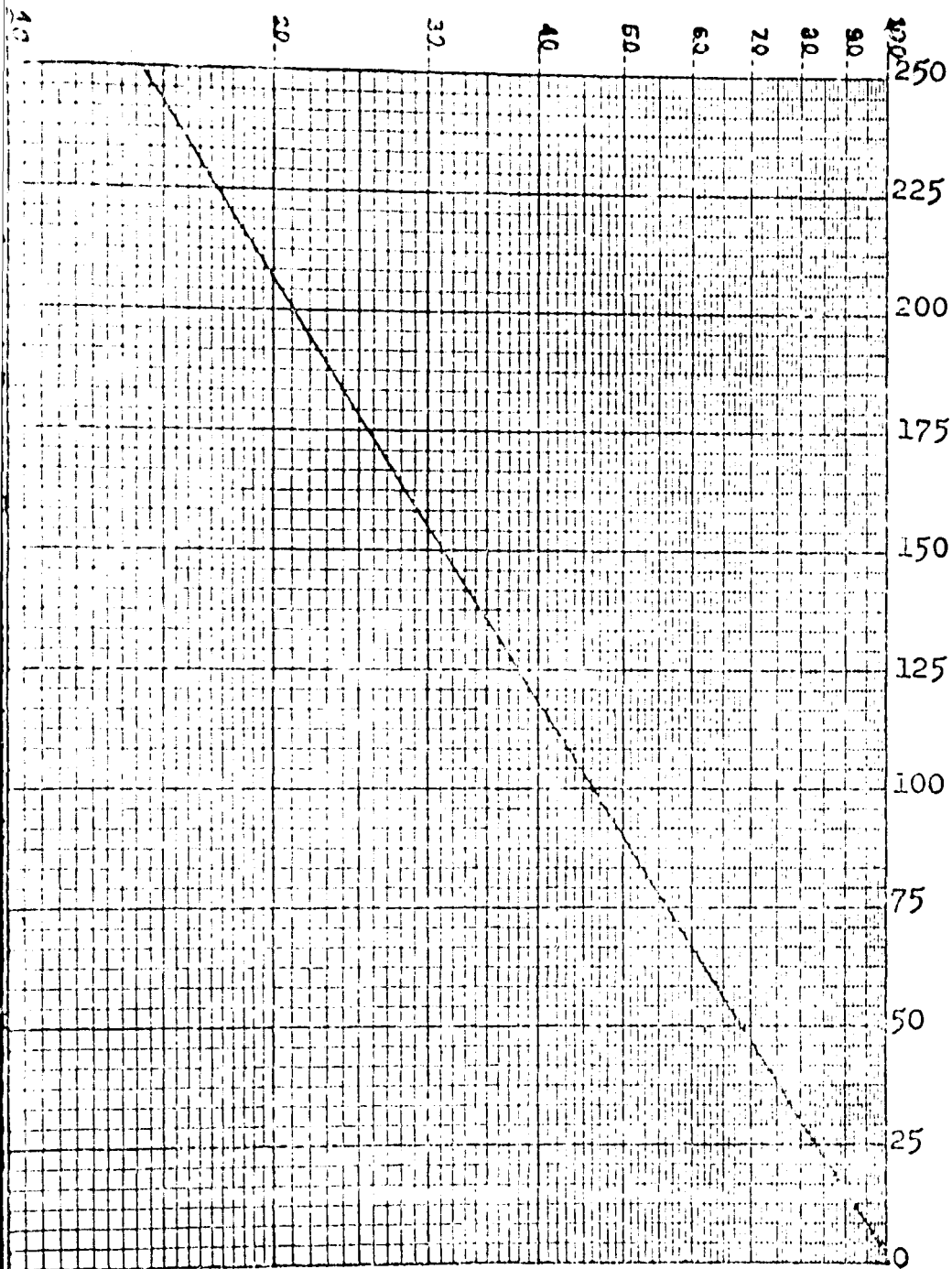
Poner 2 c.c. de la solución tipo en un tubo de digestión, añadir 0.5 c.c. de sulfato de sodio y 0.5 c.c. del ácido sulfúrico-selenio y calentar en la misma forma que en la técnica del fibrinógeno. Enfriar, diluir y nesslerizar como en el caso anterior.

CALCULOS.—Cuando se usa el colorímetro,

$$\frac{S}{D} \times 0.625 = \text{grs. de fibrinógeno por 100 c.c. de plasma.}$$

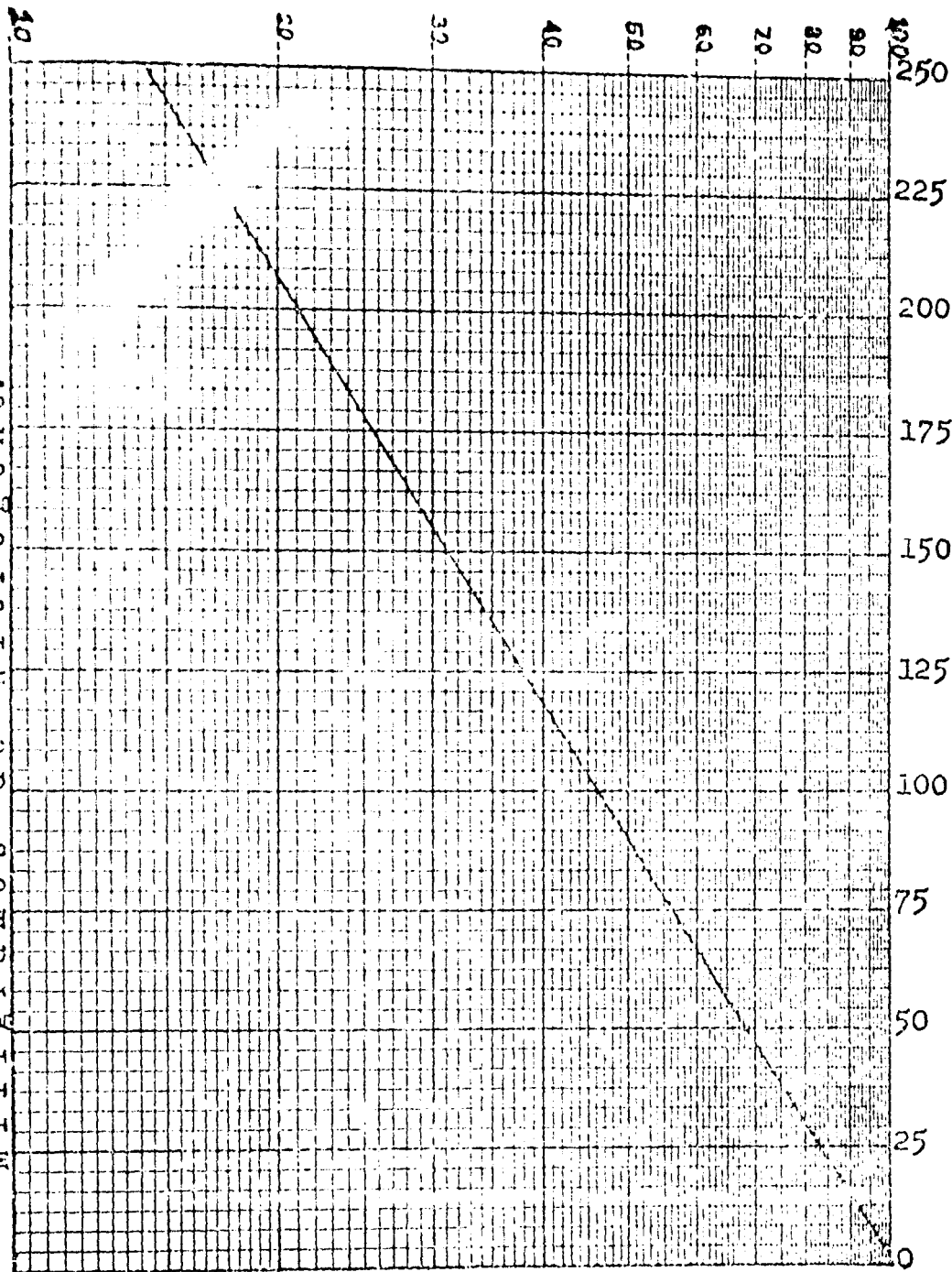
Cuando se usa el espectrofotómetro se intercalan las lecturas en la siguiente gráfica y se hace la conversión de mgs. de nitrógeno a mgs. de fibrinógeno multiplicando por 0.625, la gráfica se hizo poniendo para cada determinación cantidades crecientes conocidas de la solución de nitrógeno.

Leitura	Miligramos de Nitrógeno
0	0
82	25
67.5	50
55.6	75
45.8	100
37.5	125
31	150
25.5	175
21	200
17.5	225
14	250



L e c t u r a s .

• o n e g i t i n c p s o m e g i l l i m



L e c t u r a s .

METODO DE ANDERSH Y GIBSON

REACTIVOS.

- a).—Solución saturada de sulfato de amonio (76 grs. en 100 c.c. de agua destilada).
- b).—Hidróxido de sodio al 10%.
- c).—Solución tipo de tiroxina.—Poner 0.2 grs. en un matraz alorado de un litro, alorando con ácido clorhídrico 0.1 N.
- d).—Reactivo fenólico de Folin y Ciocalteu.—Poner 100 grs. de Tungstato de sodio y 25 grs. de Molibdato de sodio en 700 c.c. de agua destilada en un matraz Florence de 1,500 c.c. conectado con un tubo de reflujo y en baño maría. Añadir 50 c.c. de ácido fosfórico de 85% y 100 c.c. de HCl concentrado. Calentar a reflujo de litio, vemente por 10 horas, enfriar, añadir 150 grs. de sulfato de litio, 50 c.c. de agua destilada y unas gotas de bromo líquido. Calentar 15 minutos sin el condensador para remover el exceso de bromo, esto debe hacerse en una campana por los vapores venenosos del bromo. Enfriar y pasar a un matraz alorado de un litro, diluir a 1,000 c.c. y filtrar. El reactivo debe tener un color amarillo brillante, debe guardarse en un frasco obscuro.
- e).—Solución saturada de carbonato de sodio.—Disolver 22 grs. de carbonato de sodio en cerca de 80 c.c. de agua destilada calentando suavemente, filtrar y después alorar a 100 c.c. con agua destilada.

MATERIAL.

Tubos de centrifuga de 15 c.c.
Pipetas graduadas de 1 c.c.
Pipetas volumétricas de 1 c.c.
Pipetas volumétricas de 2 c.c.
Pipetas volumétricas de 3 c.c.
Bureta.

TECNICA.

En un tubo de centrifuga poner 1 c.c. de plasma, añadir 2 c.c. de agua destilada y 1 c.c. de sulfato de amonio, mezclar y centrifugar 10 minutos; decantar el líquido sobrenadante y al precipitado de fibrinógeno lavarlo dos veces con una mezcla de 2 c.c. de agua y 1 c.c. de sulfato de amonio, des-

pués añadirle 0.5 c.c. de NaOH al 10%. Poner el tubo en un baño de agua hirviendo durante 30 minutos, cargar 7.5 c.c. de agua destilada, marcar éste tubo con una D.

TIPO.—Poner en otro tubo 2 c.c. de la solución patrón de tirosina, añadir 6 c.c. de agua destilada y marcarlo con una T.

A los tubos D y T se les añade 1 c.c. de reactivo férrico con una bureta agitando los tubos, añadir 3 c.c. de solución saturada de carbonato de sodio. Invertir los tubos mezclando y ponerlos en reposo por 30 minutos, leerlos en un colorímetro con el tipo puesto en 10.

CALCULOS.

El equivalente de tirosina es:

1 mgrs. de tirosina = 130 mgrs. de fibrinógeno.

$$\frac{10}{R} \times \frac{0.4}{1.0} \times 100 \times 130 = \text{mgrs de fibrinógeno por } 100 \text{ c.c}$$

$$\frac{5.2}{R} = \text{grs. por ciento de fibrinógeno.}$$

NORMAL.—ES de 0.3 a 0.6%.

III.—CONTROL DE LA PROTROMBINA

Las cifras de protrombina se determinaron siguiendo la técnica de

a).—MATERIAL NECESARIO.

Tubos de Kahn.

Bañomaria con paredes de cristal controlable a 37° C.

Reloj eléctrico que marque decenas de segundos, accionable por un contacto de pie.

Pipetas de 1 c.c. graduadas en centésimas.

Pipetas de Kahn de 0.2 c.c. graduadas en milésimos.

Asas de platino o de alambre nicromel.

b).—REACTIVOS.

Solución 0.1 M. de oxalato de sodio

Solución 0.02 M. de cloruro de calcio.

Tromboplastina preparada por el Dr. Olaeta y colaboradores, la cual ha sido controlada lote con lote, permaneciendo su actividad constante en todos ellos y por lo tanto, es considerada como de tipo fijo.

c).—TECNICA.

Toma de muestra.—Se preparan tubos de ensaye de 13×100 mm con 0.5 c.c. de la solución de oxalato de sodio, desecándolos al horno a 100°C . Por medio de una jeringa y agujas perfectamente secas se extraen 5 c.c. de sangre venosa, lo más rápido y exacto que sea posible y se mezclan con el oxalato de sodio invirtiendo el tubo varias veces, para evitar su coagulación. Se separa el plasma por centrifugación y se coloca 0.1 c.c. en cada uno de 10 tubos de ensaye 13×100 m m, los cuales se llevan al bañomaria a 37°C ., así como un tubo conteniendo la solución de cloruro de calcio y otro con la tromboplastina. Deben permanecer 2 a 5 minutos con el fin de que adquieran la temperatura del baño.

A los cinco primeros tubos se les agrega 0.1 c.c. de la tromboplastina calentada. Teniendo listo el reloj eléctrico, se agrega al primero de los tubos 0.06 c.c. de la solución de cloruro de calcio y se pone a funcionar el reloj por medio del contacto de pie. El contenido del tubo se agita rápidamente con el asa de micromel, hasta que se vea la formación del coágulo, momento en el cual se deja de pisar el contacto eléctrico de pie. Se anota la lectura del tiempo transcurrido.

Se repite esta serie de manipulaciones con los siguientes cuatro tubos, aumentando progresivamente la cantidad de calcio, de centésimo en centésimo, hasta encontrar la cantidad con la cual se obtenga el tiempo mínimo de coagulación. Esta cantidad es la dosis óptima de calcio.

Se procede en seguida a determinar la dosis óptima de tromboplastina en los cinco tubos restantes, variando en ellos la cantidad de tromboplastina, y añadiéndoles la dosis óptima de calcio encontrada en la serie anterior.

El tiempo mínimo, en virtud de estar trabajando con dosis óptimas de tromboplastina y de calcio, es el tiempo de "Máxima Actividad Trombínica" del plasma en estudio, el cual se pasará a por ciento por medio de la siguiente tabla:

MAXIMA ACTIVIDAD TROMBINICA TECNICA DEL DR. OLAETA

10.5"	100%	15.3"	45%
10.6	98	15.4	44
10.7	97	15.6	43
10.8	95	15.7	42
10.9	94	15.9	41
11.0	92	16.0	40
11.1	91	16.2	39
11.2	90	16.4	38
11.3	88	16.6	37
11.4	87	16.8	36
11.5	86	17.0	35
11.6	84	17.2	34
11.7	83	17.4	33
11.8	82	17.6	32
11.9	81	17.9	31
12.0	79	18.1	30
12.1	78	18.4	29
12.2	77	18.6	28
12.3	76	18.9	27
12.4	74	19.2	26
12.5	73	19.5	25
12.6	72	19.9	24
12.7	71	20.3	23
12.8	70	20.8	22
12.9	68	21.3	21
13.0	67	21.9	20
13.1	66	22.5	19
13.2	65	23.1	18
13.3	64	23.8	17
13.4	63	24.5	16
13.5	62	25.3	15
13.6	61	26.3	14
13.7	60	27.3	13
13.8	59	28.4	12
13.9	58	29.9	11
14.0	57	31.7	10
14.1	56	33.8	9
14.2	55	36.5	8
14.3	54	40.0	7
14.4	53	44.	6
14.5	52	50.	5
14.6	51	57.	4
14.7	50	64.	3
14.8	49	72.	2
14.9	48	80.	1
15.0	47		
15.2	46		

C A P I T U L O V
R E S U L T A D O S P R A C T I C O S O B T E N I D O S

I.—En pacientes cardíacos.

II.—En perros normales.

I.—EN PACIENTES CARDIACOS

Entre los pacientes del Instituto Nacional de Cardiología se presentan frecuentemente casos que necesitan la administración de dicumarol ya sea por infarto del miocardio, o por trombosis vasculares, etc. Estos fueron aprovechados para la elaboración del presente trabajo. Se hicieron también estudios en pacientes cardíacos externos, pero encontrándose dificultades durante el curso de su tratamiento ya que era imposible hacer comprobaciones con la regularidad que pueden lograrse en pacientes internos.

CASO N° I

Nombre	Fecha	Dosis Total Ad. de Dicumarol	Protrombina M.A.T. %	Cantidad de Fibrinógeno en mgs. %
G. G.	14-X-49	4750 mgs.	19	493
	15-X-49	—	19	496
	18-X-49	—	19	540
	20-X-49	—	27	553
	27-X-49	—	43	530
	3-XI-49	—	40	540
	9-XI-49	—	36	553
	15-XI-49	—	30	550
	18-XI-49	—	30	495
	4-XII-49	—	36	540
	10-XII-49	—	31	510
	20-XII-49	—	37	493
	2-I-50	—	26	496
	9-I-50	—	19	493
	16-I-50	—	9	540
	25-I-50	—	13	493
	2-II-50	—	28	496

CASO N° II

Nombre	Fecha	Dosis Total Ad. de Dicumarol	Protrombina M.A.T. %	Cantidad de Fibrinógeno en mgs. %
A. V.	31-XII-49	1150 mgs.	71	406
	2-I-50	—	16	428
	7-I-50	—	16	428
	14-I-50	—	19	406
	21-I-50	—	55	453
	27-I-50	—	40	493
	6-II-50	—	27	490

CASO N° III

Nombre	Fecha	Dosis Total Ad. de Dicumarol	Protrombina M.A.T. %	Cantidad de Fibrinógeno en mgs. %
L. G. H.	19-XII-49	1795 mgs.	85	631
	23-XII-49	—	25	687
	30-XII-49	—	25	606
	9-I-50	—	16	665
	21-I-50	—	18	606
	30-I-50	—	35	631
	7-II-50	—	21	593
	14-II-50	—	29	553
	20-II-50	—	33	606

CASO N° IV

Nombre	Fecha	Dosis Total Ad. de Dicumarol	Protrombina M.A.T. %	Cantidad de Fibrinógeno en mgs. %
E. P. G.	12-I-50	925 mgs.	20	478
	14-I-50	—	20	478
	17-I-50	—	19	428
	21-I-50	—	20	478
	27-I-50	—	30	553
	3-II-50	—	44	553
	10-II-50	—	26	543
	11-II-50	—	23	540
	24-II-50	—	40	593

CASO N° V

Nombre	Fecha	Dosis Total Ad. de Dicumarol	Protrombina M.A.T. %	Cantidad de Fibrinógeno en mgs. %
S. C.	16-XII-49	450 mgs.	58	575
	19-XII-49	—	14	534
	22-XII-49	—	25	534
	26-XII-49	—	40	487
	30-XII-49	—	17	456
	5-I-50	—	9	398

CASO N° VI

Nombre	Fecha	Dosis Total Ad. de Dicumarol	Protrombina M.A.T. %	Cantidad de Fibrinógeno en mgs. %
P. H.	12-IV-50	200 mgs.	57	541
	13-IV-50	—	—	541
	14-IV-50	—	38	641
	15-IV-50	—	23	606
	17-IV-50	—	13	541
	18-IV-50	—	15	500
	19-IV-50	—	21	515
	20-IV-50	—	30	540
	21-IV-50	—	30	541
	22-IV-50	—	47	515

CASO N° VII

Nombre	Fecha	Dosis Total Ad. de Dicumarol	Protrombina M.A.T. %	Cantidad de Fibrinógeno en mgs. %
E. N. G.	22-IV-50	450 mgs.	58	725
	24-IV-50	—	45	787
	28-IV-50	—	35	700
	3-V-50	—	25	649
	15-V-50	—	61	700

CASO N° VIII

Nombre	Fecha	Dosis Total Ad. de Dicumarol	Protrombina M.A.T. %	Cantidad de Fibrinógeno en mgs. %
E. B.	19-IV-50	150 mgs.	53	480
	20-IV-50	—	48	449
	21-IV-50	—	48	487
	25-IV-50	—	45	500
	26-IV-50	—	57	487
	27-IV-50	—	62	468

CASO N° IX

Nombre	Fecha	Dosis Total Ad. de Dicumarol	Protrombina M.A.T. %	Cantidad de Fibrinógeno en mgs. %
E. A.	25-IV-50	300 mgs.	89	462
	26-IV-50	—	64	434
	27-IV-50	—	64	443
	28-IV-50	—	31	493
	29-IV-50	—	28	468
	30-IV-50	—	18	440
	1-V-50	—	21	443
	2-V-50	—	27	468
	3-V-50	—	27	493
	5-V-50	—	40	428
	8-V-50	—	56	480

CASO N° X

Nombre	Fecha	Dosis Total Ad. de Dicumarol	Protrombina M.A.T. %	Cantidad de Fibrinógeno en mgs. %
I. C.	8-V-50	350 mgs.	63	495
	9-V-50	—	55	509
	11-V-50	—	43	519
	12-V-50	—	43	495
	13-V-50	—	38	509
	17-V-50	—	22	520
	22-V-50	—	30	520
	24-V-50	—	71	509

CASO N° XI

Nombre	Fecha	Dosis Total Ad. de Dicumarol	Protrombina M.A.T. %	Cantidad de Fibrinógeno en mgs. %
L. C.	6-V-50	200 mgs.	85	520
	9-V-50	—	48	495
	11-V-50	—	40	485
	12-V-50	—	47	509
	15-V-50	—	53	495
	18-V-50	—	88	500

CASO N° XII

Nombre	Fecha	Dosis Total Ad. de Dicumarol	Protrombina M.A.T. %	Cantidad de Fibrinógeno en mgs. %
A. N. R.	3-V-50	250 mgs.	71	520
	6-V-50	—	53	520
	7-V-50	—	53	495
	8-V-50	—	32	493
	9-V-50	—	47	520
	15-V-50	—	100	495

CASO N° XIII

Nombre	Fecha	Dosis Total Ad. de Dicumarol	Protrombina M.A.T. %	Cantidad de Fibrinógeno en mgs. %
D. N. C.	22-V-50	300 mgs.	57	315
	24-V-50	—	57	302
	25-V-50	—	56	315
	26-V-50	—	56	433
	27-V-50	—	43	371
	29-V-50	—	53	546
	31-V-50	—	61	433

CASO N° XIV

Nombre	Fecha	Dosis Total Ad. de Dicumarol	Protrombina M.A.T. %	Cantidad de Fibrinógeno en mgs. %
J. R.	18-I-50	2025 mgs.	58	431
	21-I-50	—	20	406
	3-II-50	—	38	497
	7-II-50	—	21	587
	11-II-50	—	24	525
	15-II-50	—	19	553
	16-III-50	—	19	500
	18-III-50	—	29	493
	25-III-50	—	27	428
	28-III-50	—	31	468
	5-IV-50	—	27	431
	10-IV-50	—	49	493
	15-IV-50	—	35	468
	18-IV-50	—	27	553
	24-IV-50	—	30	468
	3-V-50	—	71	428

CASO N° XV

Nombre	Fecha	Dosis Total Ad. de Dicumarol	Protrombina M.A.T. %	Cantidad de Fibrinógeno en mgs. %
R. C.	14-I-50	200 mgs.	59	228
	17-I-50	—	12	230
	18-I-50	—	4	208
	19-I-50	—	9.5	246

Resultados obtenidos en dos personas sanas que bondadosamente cooperaron y que fueron tratados con las mismas dosis de dicumarol.

CASO N° I

Nombre	Fecha	Dosis Total Ad. de Dicumarol	Protrombina M.A.T. %	Cantidad de Fibrinógeno en mgr. %
E. D. V.	22-V-50	350	68	315
	24-V-50	—	56	302
	25-V-50	—	56	302
	26-V-50	—	41	295
	27-V-50	—	38	371
	29-V-50	—	35	325
	30-V-50	—	35	315
	2-VI-50	—	40	305
	5-VI-50	—	52	302

CASO N° II

Nombre	Fecha	Dosis Total Ad. de Dicumarol	Protrombina M.A.T. %	Cantidad de Fibrinógeno en mgr. %
P. M.	29-V-50	300	71	376
	30-V-50	—	71	376
	31-V-50	—	70	376
	1-VI-50	—	64	358
	2-VI-50	—	31	325
	3-VI-50	—	42	344
	4-VI-50	—	48	334
	5-VI-50	—	52	315
	6-VI-50	—	60	371
	7-VI-50	—	68	358

II.—PERROS NORMALES

En el capítulo anterior se describió la forma de administración del dicumarol a los perros. Para llegar a los resultados obtenidos se eligieron dos lotes. Las experiencias efectuadas en el primero nos sirvieron de base para llevar a cabo las determinaciones más apropiadas en el segundo lote.

Estas experiencias consistieron en determinar la "Máxima Actividad Trombínica" del plasma sanguíneo de los perros con cantidades óptimas de tromboplastina y de calcio, y en la estimación del fibrinógeno, que se hizo agregando cantidades óptimas tanto de plasma como de los reactivos empleados.

LOTE I

Perro	Fecha	Dosis Total Ad. de Dicumarol	Protrombina	Cantidad de Fibrinó- geno en mgrs.	
			M.A.T. %	Con óptimas	Optima
I	29-VIII-49	600	14	500	500
II	30-VIII-49	400	17	727	685
"	6-IX-49	...	11	703	668
III	14-IX-49	600	69	568	521
"	20-IX-49	...	29	603	603
IV	27-IX-49	600	94	587	587
V	28-IX-49	600	92	635	654
	2-X-49	...	20	639	639

LOTE II

Perro	Fecha	Dosis Total Ad. de Dicumarol	Protrombina	Cantidad de Fibrinógeno	
			M.A.T. %	on mgrs.	
1	2-VI-50	200	190		520
	3-VI-50	100	190		505
	4-VI-50	...	21.9		547
	5-VI-50	100	15		416
	6-VI-50	...	12		520
	7-VI-50	...	7	*	520
	8-VI-50	...	7	*	495
	9-VI-50	...	8	*	520
	10-VI-50	...	9	*	485
	12-VI-50	...	11	*	473
	13-VI-50	...	15		495
	14-VI-50	...	26		470
	15-VI-50	...	47		450
	16-VI-50	...	79		485
	17-VI-50	...	122		495
	18-VI-50	...	152		505
* Presentó hemorragias.					
2	31-VI-50	200	190		495
	2-VI-50	...	190		495
	3-VI-50	100	138		495
	5-VI-50	100	24		472
	6-VI-50	...	16		472
	7-VI-50	...	7	*	452

• Falleció al octavo día, después de presentar hemorragias.

3	2-VI-50	150	190	520
	3-VI-50	100	79	400
	5-VI-50	100	16	472
	6-VI-50	...	10	472
	7-VI-50	...	8	452
	8-VI-50	...	6	400
	9-VI-50	...	5	433
	10-VI-50	...	4.5	520
	12-VI-50	...	4	416
	13-VI-50	...	4	495
	14-VI-50	...	5	520
	15-VI-50	...	19	577
	16-VI-50	...	122	577
	17-VI-50	...	190	520

Petro	Fecha	Dosis Total Ad. de Dicumarol	Protrombina M.A.T. %	Cantidad de Fibrinógeno en mgrs.
4	10-VI-50	...	190	472
	12-VI-50	100	190	472
	13-VI-50	100	138	495
	14-VI-50	50	27	344
	15-VI-50	50	11	371
	16-VI-50	...	9	443
	17-VI-50	...	7	443
	18-VI-50	...	3 *	443
	19-VI-50	...	0 *	443
	20-VI-50	...		

• Falleció después de presentar hemorragias.

5	12-VI-50	100	190	611
	13-VI-50	100	138	650
	14-VI-50	50	38	611
	15-VI-50	50	13	611
	16-VI-50	...	9	547
	17-VI-50	...	5	547
	19-VI-50	...	5	547
	20-VI-50	...	5	547
	21-VI-50	...	4	547
	22-VI-50	...	4	611
	23-VI-50	...	4	650
	24-VI-50	...	13	577
	25-VI-50	...	22	650
	26-VI-50	...	43	650

	27-VI-50	...	67	577
	28-VI-50	...	79	577
	29-VI-50	...	79	547
	30-VI-50	...	79	547
	3-VII-50	...	79	547
	4-VII-50	...	79	472
	5-VII-50	...	122	650
	6-VII-50	...	138	472
	7-VII-50	...	172	650
6	17-VII-50	100	190	388
	19-VII-50	100	138	338
	20-VII-50	50	12	305
	21-VII-50	...	8	315
	22-VII-50	...	5	577
	23-VII-50	...	7	557
	24-VII-50	...	9	557
	25-VII-50	...	14	547
	26-VII-50	...	32	495
	27-VII-50	...	43	495
	28-VII-50	...	57	474
	29-VII-50	...	75	447
	31-VII-50	...	122	488
	3-VIII-50	...	190	447
Perro	Fecha	Dosis Total Ad. de Dicumarol	Protrombina M.A.T. %	Cantidad de Fibrinógeno en mgrs.
7	21-VI-50	100	172	495
	22-VI-50	100	172	495
	23-VI-50	...	122	520
	24-VI-50	...	67	440
	26-VI-50	...	21	472
	27-VI-50	...	17	371
	28-VI-50	...	12	371
	29-VI-50	...	12	371
	30-VI-50	...	8	495
	1-VII-50	...	8	443
	3-VII-50	...	12	443
	4-VII-50	...	19	371
	5-VII-50	...	26	433
	6-VII-50	...	26	472
	7-VII-50	...	47	520
	8-VII-50	...	79	520
	10-VII-50	...	155	520
	11-VII-50	...	190	520

8

24-VI-50	100	190	742
26-VI-50	100	21.6	693
27-VI-50	...	11	520
28-VI-50	...	8	543
29-VI-50	...	5	543
30-VI-50	...	5	577
1-VII-50	...	9	543
3-VII-50	...	12	547
4-VII-50	...	18	567
5-VII-50	...	25	547
7-VII-50	...	49	543
8-VII-50	...	79	520
10-VII-50	...	122	567
11-VII-50	...	155	577
14-VII-50	...	190	543

9

1-VII-50	100	190	520
3-VII-50	50	26	520
4-VII-50	50	20	547
5-VII-50	...	18	547
6-VII-50	...	13	334
7-VII-50	...	12	334
8-VII-50	...	11	334
10-VII-50	...	15	325
11-VII-50	...	15	400
12-VII-50	...	14	472
13-VII-50	...	14	472
14-VII-50	...	21.5	577
15-VII-50	...	30	425
17-VII-50	...	122	472
18-VII-50	...	155	472
19-VII-50	...	190	495

Perro	Fecha	Dosis Total Ad. de Dicumarol	Pretrombina M.A.T. %	Cantidad de Fibrinógeno en mgrs.
10	9-VII-50	100	190	577
	10-VII-50	...	79	520
	11-VII-50	50	35	520
	12-VII-50	50	32	520
	13-VII-50	...	10	577
	14-VII-50	...	10	485
	15-VII-50	...	7	433
	17-VII-50	...	17	495
	18-VII-50	...	17	493
	19-VII-50	...	18	495

	20-VII-50	...	26	577
	21-VII-50	...	32	472
	22-VII-50	...	40	483
	24-VII-50	...	43	494
	25-VII-50	...	66	472
	26-VII-50	...	92	433
	27-VII-50	...	122	495
	28-VII-50	...	190	495
11	17-VII-50	100	190	547
	19-VII-50	100	122	547
	20-VII-50	50	26	547
	21-VII-50	...	25	547
	22-VII-50	...	18	520
	23-VII-50	...	15	472
	24-VII-50	...	14	520
	25-VII-50	...	12	520
	26-VII-50	...	15	495
	27-VII-50	...	15	472
	28-VII-50	...	22	547
	29-VII-50	...	30	547
	31-VII-50	...	122	547
	1-VIII-50	...	155	577
	2-VIII-50	...	190	557
12	21-VII-50	100	172	495
	22-VII-50	100	155	495
	23-VII-50	50	122	492
	24-VII-50	...	47	547
	25-VII-50	...	35	577
	26-VII-50	...	22	577
	27-VII-50	...	15	577
	28-VII-50	...	12	547
	29-VII-50	...	14	577
	31-VII-50	...	17	520
	1-VIII-50	...	20	472
	2-VIII-50	...	26	443
	3-VIII-50	...	35	433
	4-VIII-50	...	57	443
	5-VIII-50	...	79	443
	7-VIII-50	...	122	433
	8-VIII-50	...	155	472
	9-VIII-50	...	190	443

Perró	Fecha	Dosis Total Ad. de Dicumarol	Protrombina M.A.T. %	Cantidad de Fibrinógeno en mgrs.
13	24-VII-50	100	190	611
	25-VII-50	100	26	611
	27-VII-50	...	21	650
	28-VII-50	...	17	577
	29-VII-50	...	14	577
	31-VII-50	...	12	611
	1-VIII-50	...	13	567
	2-VIII-50	...	15	547
	3-VIII-50	...	15	520
	4-VIII-50	...	20	495
	5-VIII-50	...	26	577
	6-VIII-50	...	35	577
	7-VIII-50	...	44	611
	8-VIII-50	...	57	611
	9-VIII-50	...	79	611
14	10-VIII-50	...	122	577
	11-VIII-50	...	172	567
	12-VIII-50	...	185	547
	24-VII-50	100	190	520
	26-VII-50	100	47	520
	27-VII-50	...	26	472
	28-VII-50	...	22	443
	29-VII-50	...	15	443
	31-VII-50	...	15	433
	1-VIII-50	...	14	443
	2-VIII-50	...	17	520
	3-VIII-50	...	20	547
	4-VIII-50	...	26	520
	5-VIII-50	...	47	495
	6-VIII-50	...	79	495
15	7-VIII-50	...	138	495
	8-VIII-50	...	172	473
	9-VIII-50	...	190	472
	26-VII-50	100	190	611
	27-VII-50	100	122	611
	28-VII-50	...	47	611
	29-VII-50	...	26	577
	31-VII-50	...	15	520
	1-VIII-50	...	15	495
	2-VIII-50	...	17	485

3-VIII-50	...	26	472
4-VIII-50	...	30	495
5-VIII-50	...	47	520
6-VIII-50	...	92	495
7-VIII-50	...	122	495
8-VIII-50	...	138	577
9-VIII-50	...	175	577

CAPITULO VI
COMENTARIO

El presente trabajo se hizo con el fin de obtener datos sobre las variaciones del fibrinógeno en pacientes tratados con dicumarol.

En un principio se utilizó la técnica del Kjeldahl que más tarde fué cambiada por el método de Andersh y Gibson por ser éste más sencillo en la práctica, ya que en el presente trabajo con dicha técnica llegaron a hacerse hasta doce determinaciones diarias que con la técnica de Kjeldahl representarían dos o tres días de trabajo.

Con la experiencia adquirida en el I. Nacional de Cardiología de 6 años de trabajo con los anticoagulantes se procedió a la observación de las variaciones del fibrinógeno en animales de experimentación (perros), que fueron sometidos a tratamiento con dicumarol por espacio de 3 ó 4 días con objeto de lograr bajas considerables de la Máxima Actividad Trombínica muy cercanas a la zona hemorrágica o aún en ella para observar las modificaciones en el contenido de fibrinógeno.

Se hicieron varias determinaciones en cada una de las muestras de sangre con el objeto de ver si el contenido de fibrinógeno obedecía también a concentraciones óptimas y obtener las características de la curva de actividad correspondiente.

Los resultados obtenidos pueden apreciarse en las tablas correspondientes al Lote I en el que solamente en cuatro de las determinaciones coincidió el resultado de la técnica usual con el empleo de dosis óptimas. En las otras cuatro determinaciones se obtuvo una variación máxima de 47 mgs., que corresponde a un nueve por ciento.

Debido a ésta circunstancia y al hecho de que la segunda técnica es más sencilla se cambió por la técnica de Andersh y Gibson ya que con esto se evitaba el tener que coagular el fibrinógeno a concentraciones óptimas.

CAPITULO VII
CONCLUSIONES

- 1.—El Dicumarol administrado a dosis terapéuticas usuales no ocasiona variaciones de importancia en el fibrinógeno sanguíneo.
- 2.—En individuos cardíacos con padecimientos trombo-embólicos ocasiona variaciones en el contenido del fibrinógeno sanguíneo, pero de pequeña amplitud y dentro de límites normales.
- 3.—La mayor variación obtenida en los pacientes fué de 177 mgs., que representa una variación de 32% (caso V).
- 4.—La coagulación del fibrinógeno está regida por concentraciones óptimas de ésta substancia.
- 5.—Descensos considerables de la protrombina en los perros en experimentación, con hemorragias y aún muerte del animal no acarrearón descensos notables en el contenido del fibrinógeno sanguíneo.
- 6.—La mayor variación obtenida en los perros fué de 222 mgs. con descenso de la protrombina de 185%, (es decir con un tiempo de protrombina de 5%). Esta variación representa un 35% del fibrinógeno, (perro 8).

CAPITULO VIII
BIBLIOGRAFIA

- ARTEAGA F. A.—El manejo de los anticoagulantes en los padecimientos trombo-embólicos. - Tesis. - F. N. M. - México, 1949.
- BEASON-AMBERSON-MINOT-CASTLE-HARRISON-EUSTERMAN.—Year Book of Medicine, 1949.
- BEASON-AMBERSON-MINOT-CASTLE-HARRISON-EUSTERMAN.—Year Book of Medicine, 1948.
- CORONA LEONIDAS.—Tratado de Química Normal y Patológica de la sangre. - Cuarta Edición. - 1948.
- GRADWHL-KOURI.—CLINICAL Laboratory methods and diagnosis. - Fourt Ed. - Volumen I. - 1948.
- KOLMER and BOERNER.—Approved laboratory Technics. - Fourt Ed. - 1945.
- MUÑOZ O. M.—Técnica para determinar la Máxima Actividad Trombínica del plasma sanguíneo. - Tesis E. N. C. Q. - México, 1948.
- OLAETA N. R.—Influencia de las concentraciones óptimas de calcio y tromboplastina en la coagulación. - Ins. - Nal. de Cardiología - Junio 3, 1948.
- SHAPIRO and WEINER.—Coagulation, Thrombosis and Dicumarol.