

# SECCION DE HEMATOLOGIA

Coordinador: Dr. Alberto Restrepo M.

Dr. Alberto Restrepo M.: Profesor Titular, Departamento de Medicina Interna; Jefe de Hematología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín.

Dr. César Mendoza P.: Jefe, División de Atención Médica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.E.

Dr. Francisco Falabella: Profesor Asociado, Departamento de Medicina Interna, División de Salud, Universidad del Valle, Cali.

Dr. Alvaro Camacho D.: Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.E.

## ANEMIAS Y POLICITEMIA

### A. RESTREPO

**I. Anemia por deficiencia de hierro.** La alta frecuencia de la anemia por deficiencia de hierro ha estimulado el estudio del balance del hierro, el cual es necesario para el funcionamiento y crecimiento del organismo (1,2). En el ser humano la mayor cantidad del hierro está en la hemoglobina cumpliendo su función en el transporte del oxígeno. El hierro que entra en los alimentos es sometido en el estómago a digestión peptídica, en presencia del ácido clorhídrico, se libera y se une a sustancias de diferente peso molecular. En la absorción intestinal está unido a aminoácidos y azúcares. De los vegetales se absorbe cerca del 1% y de las carnes el 15%. Es probable que la absorción intestinal del hierro sea proporcional a la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{hierro intestinal intercambiable}}{\text{hierro intercambiable total}} \times \text{recambio hierro plasmático}$$

La entrada del hierro al eritroblasto para la síntesis de hemoglobina se hace a través de los receptores de membrana que se acoplan con la transferrina, recogen el hierro y liberan la proteína.

Las pérdidas fisiológicas de hierro se calculan en 1 mg/día, principalmente por el sudor y las excreciones. La pérdida menstrual se estima en 30 ml por periodo, pero cerca del 11% de las mujeres normales pueden perder hasta 90 ml. Cada embarazo a término le cuesta a la madre cerca de 550 mg de hierro y más de 2 embarazos la hacen susceptible de sufrir anemia por deficiencia de hierro.

La flebotomía es el mejor método para remover hierro de los tejidos y es el método más práctico para el tratamiento de la

hemocromatosis y la porfiria cutánea tarda.

En la evaluación de los valores normales de hierro y en las deficiencias se emplean los recuentos globulares, promedios corpusculares, la morfología de los eritrocitos, el hierro sérico, el valor de transferrina y el porcentaje de saturación. En la médula ósea se observa el depósito de hierro en porcentaje de sideroblastos y el hierro en el reticuloendotelio. Recientemente se ha demostrado que la ferritina, antes considerada proteína tisular de depósito, existe en el plasma, tejidos y otros líquidos. Su concentración sérica está en relación directa con el hierro corporal y los depósitos de hierro. De ahí que su medida plasmática nos sirva de índice de los depósitos de hierro sin necesidad de estudiar los tejidos o la médula ósea. Hay varios métodos comerciales inmunorradiomiméticos para su determinación. El valor normal en mujeres es de 9 a 125 mcg/l y en hombres es de 27 a 329 mcg/l. En la clínica debemos conocer que la concentración plasmática de ferritina depende de la concentración de ferritina en los tejidos, del ritmo de liberación de la ferritina de los tejidos y del ritmo de remoción de la -ferritina del plasma. La medida sérica para evaluar los depósitos de hierro puede dar resultados equívocos cuando hay daño tisular como en la necrosis hepática y en procesos malignos.

La lactoferrina es una proteína parecida a la transferrina que se encuentra en la leche, secreciones y en los neutrófilos. Tiene peso molecular similar y la misma propiedad de ligar hierro, pero la constante para ligar hierro es mayor en la lactoferrina. Es probable que sea la responsable de reducir el hierro plasmático durante los procesos inflamatorios. Su función puede ser bacteriostática.

**II. Hemoglobinopatías.** a) El rasgo falciforme es frecuente en Colombia. Calculamos que deben existir cerca de 250.000 personas con esta característica en nuestro país. En algunos sitios como en Chocó pueden existir cerca de 35.000 personas. Sears revisa la morbilidad del rasgo falciforme (3) y llega a las siguientes conclusiones: el rasgo falciforme no altera la supervivencia de las personas y no está demostrado que exista mayor morbilidad. El mayor número de hospitalizaciones de las personas afectadas se hace para repetir o comprobar chequeos previos. No está demostrado que se altere el desarrollo de los niños en relación a la talla, peso y rendimiento en el estudio. En relación con la muerte súbita y el ejercicio, se han descrito muertes repentinas después de ejercicios exhaustivos. Se ha correlacionado con la rabiomolisis, mioglobinuria, necrosis tubular aguda y coagulación intravascular diseminada; en la autopsia con ciclaje diseminado, infartos y hemorragias. No obstante, no hay evidencia clínica de que el ciclaje se pueda inducir por stress físico, jugadores de football o maratonistas, aún a 7.000 pies de altura. En Colombia algunos deportistas, boxeadores, tienen rasgo S, parece que no merma su actividad física. Se han descrito infartos esplénicos en pacientes con rasgo S, en vuelos de aviones con cabina no presurizada a más de 10.000 pies de altura. Los aviones actuales (jets) tienen cabina presurizada a más o menos 7.500 pies. No se han descrito infartos. En un estudio hecho en 23 pilotos en entrenamiento, no tuvieron problema. La cirugía y la anestesia son un riesgo. No obstante, no se han descrito complicaciones con buena oxigenación durante la anestesia, aún en estudios comparativos. Respecto al embarazo y los recién nacidos, no se han descrito problemas relacionados con el embarazo, fertilidad o complicaciones perinatales, salvo mayor frecuencia de bacteriuria y pielonefritis. Tampoco, se ha comprobado mayor fertilidad como se ha sugerido. Se ha demostrado estadísticamente que el rasgo falciforme confiere protección contra infecciones contra el *P. falciparum*. Con relación a los hallazgos

sanguíneos, no se encuentra anemia. La supervivencia de los glóbulos rojos A-S es normal. En la rheología no se ha descrito anormalidad. Con relación a trastornos neurológicos, no se ha demostrado mayor frecuencia de trombosis. La migraña complicada es de mayor frecuencia en personas con rasgo hemoglobina S, con relación a los normales. A pesar de que se han descrito todas las complicaciones oculares en personas con rasgo S, estadísticamente, no hay mayor frecuencia cuando se compara con un grupo control. Se han descrito complicaciones pulmonares y cardiacas, específicamente crisis hemolíticas en asocio de anoxia. Pero, cuando un grupo de personas con hemoglobina S se ha comparado con un grupo control, no se ha demostrado significancia estadística. Respecto al árbol genitourinario, es significativamente mayor la hematuria indolora en pacientes con rasgo S. La causa más probable es que la médula renal es hipóxica, acidótica e hipertónica lo cual predispone y favorece el ciclaje que es la causa de la hematuria. La mayor frecuencia de hipostenuria en este tipo de pacientes se puede deber a los mismos mecanismos. La hipostenuria puede ser reversible o irreversible. Con relación a la necrosis papilar la frecuencia puede ser mayor. Respecto al priapismo no se sabe si es estadísticamente mayor comparado con personas normales. Tampoco, se ha podido comprobar estadísticamente, que exista mayor frecuencia de anormalidades óseas y articulares o úlceras de las piernas.

En realidad lo único comprobado en los pacientes con rasgo falciforme es la mayor frecuencia de hipostenuria, hematuria indolora, bacteriuria y pielonefritis durante el embarazo, así como los infartos esplénicos por hipoxia a grandes alturas.

Algunas medidas que se han tomado como descalificar a las personas con rasgo S para las fuerzas armadas, para el buceo con máscara o cilindro y el chequeo de hemoglobina antes de la anestesia para tomar las debidas precauciones contra los efectos del rasgo S, no deben modificarse.

Fuera de lo conocido y aceptado y de estas medidas de precaución, así como el estudio de hemoglobinas prematrimoniales como conocimiento y consejo genético. El médico debe ser cauteloso por el daño potencial que puede crear si mira o describe el rasgo falciforme como una enfermedad. La persona portadora de la hemoglobina S, normal en proporción altísima, se puede convertir en enfermo iatrogénico.

b) Los pacientes con anemia falciforme tienen mayor susceptibilidad a infecciones y entre éstas es de peculiar gravedad la neumonía por neumococo. Ammann y asociados (4) estudiaron un grupo de 77 pacientes con anemia falciforme, con autoesplenectomía y 19 personas esplenectomizadas y se compararon con 82 controles. Se les inyectaron 55 microgramos de polisacáridos de 8 tipos de neumococos en forma repetida. Posteriormente se les evaluó la respuesta inmune y la frecuencia de infecciones por neumococo de los inmunizados con relación al grupo control. El estudio da resultados concluyentes estadísticamente: que la inmunización con polisacáridos de pneumococo es inmunogénica y protege contra infecciones por *St. pneumoniae*. Lo cual es de interés clínico para los pacientes con asplenia, esplenectomizados y pacientes con anemia falciforme. La inmunización profiláctica de los pacientes con anemia falciforme evitaría complicaciones y la eventual muerte por el *St. pneumoniae*.

**III. Talasemia.** a) En el grupo de las talasemias se ha avanzado bastante en los últimos años específicamente a nivel bioquímico de cadenas y en el conocimiento genético y control de síntesis de ácido ribonucleico y ácido desoxirribonucleico y sus componentes.

Desde el punto de vista clínico una contribución importante fue la documentación de la alta frecuencia de talasemia en población negra en general y específicamente en negros americanos. Pierce y asociados (5) estudiaron la frecuencia de talasemia en un grupo de 541 negros adultos sanos,

todos varones. A todos les efectuaron recuentos globulares y se determinaron los promedios corpusculares. A quienes se les encontró un promedio de hemoglobina corpuscular inferior a 27 picogms. (micromicrogramos %) se les hizo estudio de hierro, electroforesis de hemoglobina y en algunos síntesis de cadena de globina, con el fin de clasificar la hipocromía y ver si ésta era debida a deficiencia de hierro o a talasemia u otra causa. Los resultados fueron: 73 de ellos o sea 13,4% tenían hipocromía o sea menos de 73 PHC. A 69 de ellos se les determinó la hemoglobina A2 y la hemoglobina fetal. Siete de ellos tenían aumento de hemoglobina A2 con o sin aumento de hemoglobina fetal y se clasificaron como rasgo de beta talasemia (el 1,4%). A cuarenta y ocho (48) se les determinó el hierro sérico, transferrina total y porcentaje de saturación del hierro, hallándose 9 con valores bajos o sea el 2,4% de deficiencia de hierro. A 31 restantes se les hizo estudio de síntesis de cadena de globina (relación de síntesis de cadena alfa y beta). Del total se encontraron 18 con déficit de síntesis de cadena alfa o sea una frecuencia de alfa talasemia de 5,7%, respecto del grupo total.

Este estudio sugiere que la talasemia en especial la alfa talasemia, es una anormalidad frecuente en negros.

El estudio, es bastante interesante; no obstante, los resultados no son concluyentes por lo pequeño de la muestra. Es menester estudiar grupos extensos de población para ver si los resultados son similares y confirman estos hallazgos.

b) Talasemia como causa de policitemia. Cuando en el estudio de pacientes se encuentran recuentos altos de eritrocitos y al afectar los promedios corpusculares, se observa promedio volumen corpuscular bajo (menos de 80 micras cúbicas) se debe pensar en policitemia rubra vera o en talasemia.

Corroborando esta premisa clínica, J.D. Bessman hace una investigación (6) en 330

pacientes quienes tenían un promedio volumen corpuscular PVC inferior a 70 micras cúbicas y observa que 35 de ellos tenían eritrocitosis. El estudio clínico y de laboratorio concluyó que 26 de ellos tenían talasemia, alfa o beta y los 9 restantes policitemia, así: 4, policitemia rubra vera y 5, policitemia secundaria (4 por hipoxia y uno por hipernefroma).

**IV. Anemia aplásica.** Es el síndrome de hipoplasia medular con pancitopenia. Se puede originar de varias etiologías y en cerca de la mitad de los casos, la causa es desconocida. Además del manejo del paciente en sus medidas de soporte se han empleado diversos tratamientos como esteroides y andrógenos. Las formas graves difícilmente tienen recuperación espontánea y recientemente se han iniciado los trasplantes medulares. Hace cerca de 30 años, se hicieron los primeros estudios en roedores que proporcionaron las bases de los trasplantes medulares y hace 20 años se hizo el primer trasplante humano. El grupo de trasplantes encabezado por Camitta (7) hace un estudio prospectivo del tratamiento de la anemia aplásica comparando andrógenos y trasplantes de médula ósea. Un grupo de 110 pacientes con anemia aplásica severa entraron en el estudio. Cuarenta y siete pacientes con familiares con HLA idéntico se trataron con trasplantes medulares. A sesenta y tres pacientes. Sin donante de médula ósea, se les administró medidas de soporte; a 27 andrógenos orales, a 23 andrógenos musculares y a 13 sin andrógenos. La distribución de la sobrevida de los pacientes no trasplantados fue similar. Cerca del 30% estaban vivos a los 36 meses. Los pacientes trasplantados tuvieron mejor pronóstico. El 57% están vivos y 47% de ellos están completamente bien, comparado con el 21% de los no trasplantados. Se evaluaron los factores pronósticos: en los no trasplantados se observó sobrevida mejor cuando la aplasia no tenía causa conocida y los que tenían mayor masa de eritrocitos. En los trasplantados, el pronóstico fue mejor para los varones jóvenes. El estudio concluye que las posibilidades de recuperarse con anemia

aplásica es cerca del 50%. El trasplante es superior al tratamiento convencional con andrógenos y es mejor si existe la posibilidad de un donante varón joven.

**V. Policitemia.** a) La policitemia puede ser primaria, policitemia rubra vera, o secundaria. Las causas de policitemia secundaria pueden ser múltiples. Algunas con saturación normal del oxígeno, vgr.: por hemoglobinas anormales con mayor afinidad por el oxígeno y otras con baja saturación o anóxicas, vgr.: por anomalía o defecto cardiopulmonar o cortocircuito arteriovenoso. En la clasificación de los desórdenes policitémicos la exposición al monóxido de carbono, secundario al consumo exagerado de cigarrillo o cigarros, puede ser la causa más común de policitemia. Smith y Landaw (8) estudian la policitemia de los fumadores. De 48 millones de americanos que fuman, muchos de ellos continuamente están expuestos a concentraciones altas de monóxido de carbono. El monóxido de carbono tiene mayor afinidad por la hemoglobina y forma carboxihemoglobina, que reemplaza al oxígeno, desplaza a la izquierda la curva de saturación del oxígeno y crea mayor afinidad del oxígeno remanente por la hemoglobina. De ahí que la exposición sostenida al monóxido de carbono en los fumadores produce hipoxemia que induce policitemia. Se ha reconocido, de tiempo atrás, que el hematocrito de los fumadores es mayor que el de los no fumadores. Experiencia obtenida en donantes de banco de sangre. En Dinamarca, en un estudio de 733 personas se encontró una correlación positiva entre consumo de cigarrillo y valores del hematocrito.

La investigación se hizo en 22 pacientes fumadores con hematocritos altos y cifras altas de carboxihemoglobina.

De los 22 pacientes, 7 fumaban cigarros, de 4 a 15 diarios con promedio de 9,7 cigarros; 16 fumaban cigarrillo (uno a dos) de 1,5 a 4 paquetes diarios con promedio de 2,3 paquetes. La edad varió entre 22 y 62 años, con promedio de 41 años, el

hematocrito varió entre 50 y 63% con promedio de 55,2% con control normal de  $47\% \pm 2,5$ . En mujeres de 48% a 55% con promedio de 51,8% con control de  $42\% \pm 2,5$ . La curva de disociación del oxígeno P50 varió entre 16 y 25,7 con control normal  $26,7 \pm 1,1$ . La carboxihemoglobina varió entre 4,2 y 21,3, promedio de  $11,6 \pm 5,6$ . Los valores normales son de  $0,6 \pm 0,2$ . La masa de eritrocitos fue de 23 a 47 con promedio de 37,2 ml por kg normal de 27,0. El volumen plasmático fue de 26 a 54 con promedio de 36,3 ml por kg. Lo normal 44,0.

Los síntomas de los fumadores policitémicos fueron: fatiga 16, cefalea en 12, síncope en 4, hipertensión leve en 7 pacientes. De los 22 pacientes tres dejaron de fumar y dos lo disminuyeron. El hematocrito y el volumen o masa de eritrocitos regresó a lo normal. Los fumadores de cigarro son comparables a los que fuman 3 o 4 paquetes de cigarrillos diarios, de acuerdo a los niveles de carboxihemoglobina.

La vida media de la carboxihemoglobina en el cuerpo es de 3 a 5 horas. Se espera un aumento progresivo en aquellas personas que fuman frecuentemente o carboxihemoglobulina, menos oxihemoglobina, la cual a su vez, desvía la curva de disociación del oxígeno a la izquierda aumentando la afinidad del oxígeno por la hemoglobina y creando anoxia tisular. No se observa aumento compensatorio del 2, 3 difoglicerato.

Etiología: dejar de fumar tiene valor diagnóstico y terapéutico. El hematocrito, la masa de células rojas y el volumen plasmático regresan a lo normal. Este tipo de policitemia puede ser similar a la policitemia del stress o policitemia espúrea. Siete de 22 pacientes tenían disminución del volumen o masa de eritrocitos con disminución del volumen plasmático clasificable como espúrea.

b) Flujo sanguíneo cerebral en policitemia. Los accidentes vasculares cerebrales en policitémicos son frecuentes. Se

presume que el flujo sanguíneo cerebral está reducido y que puede favorecer la formación de infartos. El flujo sanguíneo cerebral fue estudiado por Thomas y asociados. (9). Estudiaron en 16 pacientes con policitemia severa el flujo sanguíneo cerebral. Encontraron que el flujo sanguíneo cerebral estaba disminuido, en promedio 37,9 ml por 100 gm/min, comparado con lo normal de 69,1 ml/100 gm/min. El flujo sanguíneo cerebral fue medido repetidamente en 15 pacientes después de flebotomías. La disminución del hematocrito de 0,53 a un promedio de 0,45 mejoró el flujo sanguíneo cerebral en el 73% y redujo la viscosidad sanguínea en el 30%.

La sintomatología de los pacientes, verbigracia la letargia, desapareció en 9 pacientes y en 7 con síntomas cerebrales; en dos con dolor de isquemia en miembros inferiores mejoró el dolor. Otro con ataques de arteria cerebro-basilar mejoró. Otro con isquemia transitoria carotídea tuvo ataques menos frecuentes, aún, uno con demencia postmultinfartos pudo convivir con su familia.

En la clínica se considera que el hematocrito es criterio suficiente para el control del policitémico, si bien los síntomas mejoran o desaparecen, el flujo sanguíneo cerebral sólo se normalizó con hematocritos de 46%.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.— Worwood, M.: The clinical biochemistry of iron. Seminar in Hematology. 14: 3-30, 1977.
- 2.— Drysdale, J. W. et al.: Human isoferritins in normal and disease states. Seminars in Hematology. 14:71-88, 1977.
- 3.— Sears, D. A.: The morbidity of sickle cell trait. A review of the literature. Am. J. Med. 64: 1021, 1978.
- 4.— Ammann, A.J., Addiego, J., Wara, D.W., Lubin, S., Smith, W. B., Mentzer, W. C.: Polyvalent pneumococcal polysaccharide immunization of patients with sickle-cell anemia and patients with splenectomy. N. Eng. J. Med. 297: 879, 1977.
- 5.— Pierce, H. I., Kurachi, S., Sofroniadore, K. and Stomatoyanopoulus, G.: Frequencies of thalassemia in american blacks. Blood 49: 981, 1977.

6.— Bessman, J. D.: Microcytic polycythemia. JAMA 238: 2391, 1977.

7.— Camitta, B. M., Thomas E. D., Nathan, D. G., Gale, R. P., Kpecky, K.J., Rapoport, J.M., Santos, G., Fordon-Smith, E.C. and Storb, R.: A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. Blood, Vol. 53, N° 3, 1979.

8.— Smith, J. E., Landaw, S.A.: Smoker's polycythemia. N. Eng. J. Med. 298:6-10, 1978.

9.— Thomas, D. J., Marshall, J., Ross Russell, R. W., Wetherley-Mein, G., Du Bouley, G.H., Pearson, T.C., Symon, L. and Zilkha, E.: Cerebral blood-flow in polycythemia. Lancet, July 23, 1977.

## LEUCEMIAS Y LINFOMAS

C. MENDOZA

Las leucemias y los linfomas han tenido un desarrollo importante en los últimos años hasta el punto de que las neoplasias hematológicas se han constituido en un grupo especial de manejo multidisciplinario.

No es posible en un espacio necesariamente reducido, hacer una actualización exhaustiva del tema pero estando dirigida al médico en general y no al especialista me referiré a los aspectos, en mi opinión, de mayor interés.

### LEUCEMIAS

La etiología de las leucemias humanas sigue siendo desconocida pero se reconoce la importancia de factores genéticos y ambientales como son su mayor incidencia en los síndromes de Bloom, Down, Chediak-Higashi, las inmunodeficiencias congénitas, etc. y en personas expuestas a radiaciones ionizantes y algunos agentes químicos o drogas.

No hay datos de incidencia en el país pero encuestas regionales permiten suponer que es similar a la mundial de 5 por 100.000 habitantes; predomina entre nosotros las formas agudas, 65-70% aproximadamente, lo que se explica porque más del 40% de nuestra población es menor de 15 años; en

países con edad promedio mayor éste porcentaje desciende a un 50%.

El diagnóstico continúa siendo clínico y morfológico pero están adquiriendo importancia creciente la determinación de marcadores citoquímicos, inmunológicos y cromosómicos.

Un grupo cooperativo (FAB) ha recomendado una clasificación de las leucemias agudas (1) cuyo uso tiende a generalizarse.

### Linfoblástica

- a) L1: Tipo de célula pequeña
- b) L2: Tipo de célula grande heterogénea
- c) L3: Tipo de célula grande homogénea (tipo Burkitt)

### Mielo-monoblásticas

- a) M1: Mieloblástica
- b) M2: Mieloblástica con maduración
- c) M3: Promielocítica hipergranular
- d) M5: Monocítica M5a Monoblástica M5b Monoblástica con maduración
- e) M4: Mielomonocítica
- f) M6: Eritroleucemia

Por otra parte utilizando marcadores linfoides, las linfoblásticas se han subdividido en T, B, pre B, "null", etc.

Los estudios citogenéticos, citoquímicos y citoimmunológicos concuerdan en el origen monoclonal de las leucemias.

En los últimos años el resultado del tratamiento de las leucemias agudas ha mejorado en forma notoria, especialmente en la linfoblástica de los niños en la cual utilizando normas de manejo muy estrictas se obtienen supervivencias de 5 años en el 50% o más de los pacientes y en porcentaje menor se está hablando de "curaciones". Se han determinado factores pronósticos, siendo pacientes de alto riesgo aquéllos con leucocitosis mayores de 50.000 por  $\text{mm}^3$ , infiltración inicial del sistema nervioso central, visceromegalias acentuadas y linfoblastos con marcadores T que requieren manejo diferente.

Entre nosotros algunos grupos están duplicando estos resultados de los países desarrollados, pero persisten problemas socioeconómicos que impiden su generalización.

En las formas mielo-monoblásticas y en la leucemia linfoblástica del adulto los resultados no son tan satisfactorios pero se han logrado avances de importancia. En algunos centros se están desarrollando protocolos experimentales en los cuales una quimioterapia muy intensa es seguida de trasplante de médula ósea.

Es aconsejable que los pacientes con leucemia aguda sean manejados en centros especializados o por médicos familiarizados con los protocolos de estudios cooperativos (2) pues así se han obtenido los mejores resultados.

En las leucemias crónicas los avances han sido menos espectaculares. La demostración en algunos casos de leucemia mieloide crónica de una fase terminal linfoblástica, sin pérdida en la célula blástica del cromosoma Filadelfia (Ph') ha permitido fijar el origen de esta leucemia en un ancestro pluripotencial.

En la leucemia linfoide crónica merece mencionarse la clasificación por estados

propuesta por Rai y col. (3) ya que en forma más o menos aproximada permite calcular la expectativa de vida del paciente:

Estado 0: Linfocitosis absoluta mayor de  $15.000/\text{mm}^3$  con 40% o más linfocitos en médula ósea.

Estado I: Igual a 0 más adenomegalias.

Estado II: Igual a 0 más hepato o esplenomegalia con o sin adenomegalias.

Estado III: Igual a 0 más anemia con o sin adeno, espleno o hepatomegalia.

Estado IV: Trombocitopenia asociada a cualquiera de los estados anteriores.

La supervivencia promedio es mayor a 150 meses en el estado 0, 101 meses en el I, 71 meses en el II y 19 meses en los estados III y IV.

En los últimos años se ha revivido el interés por una forma de leucemia crónica reconocida desde 1958 por Bouroncle y col. (4) como reticulo-endoteliosis leucémica o leucemia de células peludas como más frecuentemente se denomina en la actualidad; el interés se ha despertado por la controversia surgida en torno al origen linfoide o histio-monocítico de la célula que la caracteriza; los hallazgos más recientes parecen inclinar la balanza hacia su origen linfoide posiblemente de tipo B. También la conducta a seguir ha sido muy debatida (5).

El tratamiento de la leucemia crónica en cualquiera de sus variedades sigue siendo paliativo y los esporádicos protocolos diseñados con fines curativos o encaminados a mejorar la supervivencia no han logrado los objetivos esperados.

## LINFOMAS

Se siguen considerando dos grupos principales: la enfermedad de Hodgkin y los linfomas no Hodgkin.

**Enfermedad de Hodgkin.** El diagnóstico es histológico y la presencia de la célula de Reed-Sternberg es característica. Esta célula se considera maligna y su origen ha sido controvertido pero se acepta como más probable el histio-monocítico.

La clasificación de Rye (6) sigue siendo la recomendada e incluye cuatro subtipos: predominio linfocítico, esclerosis nodular, celularidad mixta y depleción linfocitaria.

La frecuencia de estas variedades es distinta en áreas geográficas diferentes; en los Estados Unidos y varios países europeos predomina la esclerosis nodular, entre nosotros (7) la celularidad mixta.

En muchos estudios se ha demostrado una curva bimodal de presentación de acuerdo con la edad con un pico en la década de los 20-30 años y un incremento a partir de los 50 años; entre nosotros al igual que en otros países en desarrollo el pico inicial ocurre antes de la adolescencia, de los 5 a los 15 años, y el incremento de la quinta década no es evidente.

Mac Mahon (8) ha postulado que estos picos pueden reflejar el desencadenamiento de la enfermedad por un proceso infeccioso en el grupo joven y una neoplasia espontánea en el más viejo; esta hipótesis estaría reforzada con la comunicación de casos de enfermedad de Hodgkin en grupos comunitarios. Sin embargo, los esfuerzos realizados para demostrar partículas virales o anticuerpos han sido negativos y estudios epidemiológicos más rígidos han puesto en duda lo significativo de la incidencia en grupos comunitarios.

Desde hace tiempo se ha comprobado un defecto inmunológico, especialmente en la rama mediada por células que en gran parte puede ser debido a una supresión de células T; se ha demostrado un factor sérico responsable y algunas experiencias (9) parecen identificarlo como una prostaglandina E2 producida por una célula supresora, posiblemente un linfocito o un macrófago. El papel que estas alteraciones desempeñan en la patogenia de la enfer-

medad no está establecido pero parece ser más consecuencia que factor adyuvante.

El pronóstico de los pacientes con enfermedad de Hodgkin ha mejorado considerablemente en los últimos años gracias a los trabajos de Kaplan y el grupo de Stanford con radioterapia y de De Vita con la poliquimioterapia.

El manejo adecuado de los pacientes está determinado por una cuidadosa investigación del grado de diseminación de la enfermedad, para lo cual se requiere una serie de procedimientos clínicos, parclínicos y quirúrgicos que han permitido establecer cuatro estados clínico-patológicos que en forma resumida podemos esquematizar:

Estado I: Compromiso de una sola región ganglionar o focal extraganglionar.

Estado II: Compromiso ganglionar y/o extraganglionar focal limitado a un lado del diafragma (infra o supra).

Estado III: Compromiso ganglionar y/o extraganglionar focal supra e infra diafragmático.

Estado IV: Compromiso difuso de uno o más órganos extralinfáticos o del hígado con o sin enfermedad ganglionar.

Cada estado se subdivide a su vez en A o B, según la ausencia o presencia de: a) pérdida de peso de más de un 10% en los seis meses precedentes sin causa aparente; b) fiebre inexplicable mayor de 38°C; c) sudores nocturnos.

El tratamiento de elección para los estados I y II A y B es la radioterapia; para los IV A y B la quimioterapia, en particular el MOPP; los resultados de quimio o radioterapia son similares en los estados III y aun cuando con tratamientos combinados se han obtenido remisiones más prolongadas hoy se discute su uso indiscriminado ya que la incidencia de leucemia mielomonocítica u otros linfomas es mayor que la suma de la esperada con cada uno de los procedimientos utilizados en forma aislada. Parece razonable, de acuerdo con

las facilidades, utilizar uno u otro tratamiento, las recaídas tratarlas en forma cruzada y las no respuestas en forma combinada.

**Linfomas no Hodgkin.** Comprenden un grupo heterogéneo de neoplasias muy disímiles en sus manifestaciones clínicas y en los hallazgos histológicos.

La etiología de los linfomas humanos es desconocida; varios autores han comunicado un significativo aumento de los linfomas en pacientes con inmunodeficiencias congénitas, enfermedades autoinmunes y receptores de trasplante renal. En estos grupos no son frecuentes otros tipos de neoplasia, lo que ha llevado a R. Schwartz (10) a poner en duda la teoría de la vigilancia inmunológica como mecanismo de defensa contra el cáncer para reemplazarla, por lo menos en los linfomas, por la de trastorno de la inmunorregulación.

En el linfoma africano de Burkitt, el virus de Epstein-Barr parece tener un papel importante en su génesis para convertirse en el primer modelo humano de una neoplasia relacionada con una infección viral; no obstante las evidencias a favor, persisten algunas objeciones tales como el hecho de que el 2% de los casos africanos y más del 80% de los casos americanos no tienen ninguna asociación confirmada con el virus.

El diagnóstico es histológico y Rappaport tiene el mérito de haber contribuido en forma muy positiva a presentar una clasificación ordenada de enfermedades tan polimorfas y de llamar la atención sobre la relación entre su comportamiento clínico y el tipo histológico, hasta el punto que su clasificación (1966) continúa siendo la más utilizada por el clínico; se basa en el tipo celular y su distribución nodular o difusa:

a) linfoma linfocítico bien diferenciado, nodular o difuso; b) linfoma linfocítico mal diferenciado, nodular o difuso; c) linfoma histiocítico, nodular o difuso; d) linfoma mixto, nodular o difuso; e) linfoma indiferenciado, nodular o difuso.

Cuando Rappaport propuso su clasificación, no se conocían muy bien las diferentes especies de linfocitos y es explicable que considerara al linfocito pequeño como una célula madura, cuando hoy se sabe que algunas de ellas tienen capacidad de transformación hacia una célula grande que puede ser confundida con un histiocito; es precisamente el grupo histiocítico el más objetable de la clasificación, pues con las técnicas desarrolladas en los últimos años se ha podido comprobar que la célula neoplásica en la mayoría de los casos es de origen linfoide y no histio-monocítico.

Para obviar estos inconvenientes se han propuesto otras clasificaciones tales como la de Bennett (11), Lennert (12), Lukes (13) y Dorfman (14), que buscan correlacionar la arquitectura tisular con los marcadores inmunológicos, citoquímicos y la ultraestructura; a pesar de su interés conceptual no han sido utilizadas en forma muy amplia.

Como en el caso de la enfermedad de Hodgkin es necesario establecer el grado de diseminación de la enfermedad para seguir determinada conducta terapéutica. En los adultos se utiliza, en general, la misma acordada en Ann Arbor para la enfermedad de Hodgkin a la que nos referimos ya aun cuando rara vez se recurre, dado el comportamiento biológico de los linfomas malignos a laparotomía y esplenectomía.

La clasificación y tratamiento de los linfomas en los niños tiene modalidades especiales a las que no nos referiremos

El manejo de los linfomas además del estado clínico depende del tipo histológico, de la edad del paciente, la localización, etc.

Así, por ejemplo, un linfoma difuso linfocítico en un viejo, tiene en general una evolución muy lenta que puede no requerir tratamiento o sólo conductas poco agresivas; en cambio, el linfoma linfoblástico de los niños con masa mediastinal es más agresivo que una leucemia linfoide aguda y necesita tratamiento muy radical. Entre es-

tos extremos hay toda una gama de condiciones que hacen difícil la evaluación de los protocolos y la elección del tratamiento. Se consideran como de histología favorable las formas nodulares linfocítica y mixta, siendo las demás de histología desfavorable.

De acuerdo con las variables, los tratamientos serán radioterápicos, quimioterápicos o mixtos. La radioterapia puede ser local, con campos extendidos, nodal total o corporal total; las drogas más útiles son la vincristina, la adriamicina, la ciclofosfamida, la procarbazida y la prednisona en diversas combinaciones (COP C.MOPP CHOP etc.).

Los resultados, sin embargo son inferiores a los obtenidos en la enfermedad de Hodgkin por lo cual es recomendable la formación de grupos cooperativos para el desarrollo de nuevas estrategias.

### MIELOMA MULTIPLE

Es la neoplasia típica de plasmocitos; su denominación de múltiple no indica un origen multicéntrico sino que en el momento del diagnóstico la enfermedad se encuentra diseminada, con excepción de los escasos plasmocitomas solitarios o algunas formas extraóseas. Los hallazgos citogenéticos, inmunológicos y bioquímicos corresponden a los de una proliferación monoclonal.

Los procedimientos diagnósticos siguen siendo los clásicos de plasmocitosis de más de un 15% en médula ósea, frecuentemente con formas atípicas, hipergamaglobulinemia y lesiones óseas, con otras variables como hipercalcemia, proteinuria de Bence-Jones, alteraciones renales, etc.

La estructura y función de las inmunoglobulinas se han venido aclarando en los últimos años. En el caso del mieloma (15) se ha comprobado que la frecuencia de los tipos encontrados está en relación con su concentración normal, siendo los más frecuentes los mielomas IgG seguidos de los IgA, IgD y siendo los casos de IgE comunicados muy raros.

La proteína de Bence-Jones se ha identificado como una cadena liviana y las más frecuentemente encontradas son de tipo kappa.

Aun cuando los pacientes con mieloma múltiple muestran aumento de gammaglobulinas se ha demostrado en ellos un déficit en la formación de anticuerpos posiblemente por la activación de células supresoras, que con la neutropenia frecuentemente asociada a la enfermedad, explica las infecciones recurrentes en estos pacientes.

Las alteraciones renales tienen patogenia variable; la más frecuente es el daño tubular resultante de la reabsorción de proteínas de Bence-Jones filtradas a nivel glomerular. Otros factores son la hipercalcemia, la hiperuricemia y las pielonefritis recurrentes; más raramente, defectos de reabsorción tubular similares al síndrome de Fanconi del adulto o la amiloidosis renal. Estas alteraciones pueden conducir a un síndrome nefrótico y a falla renal aguda o crónica.

La destrucción ósea que puede dar origen a la hipercalcemia además de la acción expansora de los plasmocitos, parece ser también consecuencia de la elaboración por parte de los plasmocitos de un factor activador de los osteoclastos.

La quimioterapia sigue siendo el tratamiento de base y los agentes más utilizados son el melfalán, la ciclofosfamida y la prednisona, y como medidas adyuvantes radioterapia local, plasmaféresis, hidratación, etc.

Otras entidades relacionadas son la macroglobulinemia y las enfermedades de cadenas pesadas cuyo diagnóstico se basa en la caracterización del aumento monoclonal de IgM o cadenas pesadas gama, alfa o mu.

Se ha descrito la gamapatía monoclonal benigna, cuya naturaleza no es clara y posiblemente obedezca a una reacción inmune a un antígeno desconocido; en algunos casos puede tratarse de mielomas latentes.

## BIBLIOGRAFIA

### General:

Franklin, E.C. (ed.): Immunoglobulin diseases. Sem. Hematol. 10, parte I, enero 1973; parte II, abril 1973.

Freireich, E., Hersh, E. (ed.): Leukemia and lymphoma. New directions. Sem. Hematol. 15, parte I abril 1978; parte II julio 1978; parte III, octubre 1978.

Fudenberg Smith, C. (ed.): The lymphocyte in health and disease. Sem. Hematol. I parte 16, octubre 1979; II parte 17, enero 1980.

Levy, R., Kaplan, H.S. (ed.): Malignant lymphoma. UICC Technical Report Series Vol. 37, Ginebra 1978.

Thierfelder, S., Rodt, H., Thiel E. (ed.): Immunological diagnosis of leukemia and lymphomas Nueva York, Springer Verlag, 1977.

### Citadas en el texto:

- 1.— Bennett, Catovsky, Daniel, Flaudrin, Galton, Gralnick, Sultan: Proposal for the classification of acute leukemias. British J. Hemat. 33: 451, 1976.
- 2.— Medical Research Council Committee on Leukemia. Brit. Med. J. IV: 7, 1971.
- 3.— Rai, Sawitsky, Cronkite, Chanana, Levy, Pasternack: Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood, 46: 219, 1975.
- 4.— Bouroncle, Wiseman, Doan: Leukemic reticuloendotheliosis. Blood, 13: 609, 1958.
- 5.— Bertino: Hairy cell leukemia. Blood 54: 297, 1979.
- 6.— Lukes, Craver, Hall et al.: Report of the nomenclature committee. Cancer Res. 26: 1311, 1966.
- 7.— Santamaría, Martín: Comunicación personal.
- 8.— Desforges, Rutherford, Piro.: Hodgkin disease, N. Engl. J. Med. 301: 1212, 1979.
- 9.— Idem
- 10.— Schwartz: Immunoregulation, oncogenic virus and malignant lymphoma, Lancet 2: 1266, 1972.
- 11.— Bennett y col.: Classification of non-Hodgkin lymphomas. Lancet ii 405, 1974.
- 12.— Lennert y col.: Malignant lymphomas other than Hodgkin's disease. Nueva York, Springer, 1978.
- 13.— Lukes, Collins: Immunological characterization of human malignant lymphomas. Cancer 34 (Suppl.): 1488, 1974.
- 14.— Dorfman: Classification of non-Hodgkin lymphoma. Lancet ii: 961, 1974.
- 15.— Patarroyo, Ospina, Mendoza, Restrepo: Clases, subclases y marcadores genéticos en las inmunoglobulinas del mieloma múltiple en Colombia.

## COAGULACION

F. FALABELLA

### TENDENCIA HEMORRAGICA EN INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

Mucho se ha especulado en cuanto a la causa del sangrado en la insuficiencia renal crónica (IRC). Durante mucho tiempo se ha atribuido a los compuestos retenidos en sangre en esta entidad.

Antes de mencionar algunos datos de la literatura sobre investigación a este respecto, es necesario aclarar algunos conceptos: el factor VIII es una glicoproteína plasmática de alto peso molecular. Se mide por técnicas inmunobiológicas. Forman parte de éste, la fracción antigénica del factor VIII (VIII RA), asociada a la fracción

procoagulante del factor VIII (VIII C) y con la actividad von Willebrand del factor VIII (VIII-FVW).

Esta última se detecta por la retención de plaquetas *in vitro* en una columna de microesferas de vidrio y por el método de agregación plaquetaria inducida por ristocetina. La relación entre la proteína del factor VIII von Willebrand, plaquetas y células endoteliales en el proceso inicial de la hemostasia y trombogénesis no está totalmente aclarada. Sin embargo, se sabe que el factor VIII von Willebrand, el cual es deficiente en la enfermedad del mismo nombre, es necesario *in vivo* para controlar

el tiempo de sangría. En pacientes con IRC hay informes sobre aumento de VIIIIC y disminución de VIIIRA, lo cual está en conflicto con los hallazgos relacionados a disminución en la retención de plaquetas en esferas de vidrio y tiempo de sangría prolongado.

Con la esperanza de aclarar esta discrepancia aparente, Kazatchkine et al. investigaron el complejo de los componentes del factor VIII en pacientes con IRC tratados conservadoramente o con hemodiálisis (1).

Este estudio demostró un aumento de la concentración del factor VIIIRA y el VIIIIC, con disminución del VIII-FVW en plasmas de estos pacientes. Esto podría explicar parcialmente la prolongación de la coagulación que comúnmente se encuentra en la IRC. Esto no mejoró con diálisis, pero no se detectó en pacientes con trasplante renal normalmente funcionantes después del sexto mes del trasplante. Los niveles de VIII-FVW permanecieron bajos cuando se compararon con los componentes VIIIRA o VIIIIC en pacientes con trasplantes renales que hacían rechazo agudo reversible inmediatamente después del trasplante. No solamente los componentes VIIIIC y VIIIRA sino también el VIII-FVW estaba marcadamente aumentado en pacientes con rechazo agudo irreversible. Posiblemente, concluyen los autores, el nivel alto de VIII-FVW en estos pacientes es un factor trombogénico (1).

Remuzzi et al. (2), con base en los hallazgos de Kazatchkine, decidieron llevar a cabo un estudio más amplio sobre las causas de hemorragia en la IRC. Este grupo investigó el VIII-FVW y los otros componentes del complejo factor VIII, tales como VIIIIC y VIIIRA en un grupo seleccionado de pacientes en hemodiálisis a largo plazo quienes tenían tiempos de sangría muy prolongados y retención de plaquetas muy baja.

En los plasmas antes de diálisis, en 10 de 11 pacientes se encontraron concentraciones normales o aumentadas de VIIIIC,

VIIIRA y VIII-FVW. Todos los pacientes tenían un tiempo de sangría mayor de 15' y una retención de plaquetas menor del 40%. El único paciente que mostró valores reducidos de los 3 componentes del factor VIII, reveló posteriormente tener la enfermedad de von Willebrand. En 4 pacientes con IRC y con retención baja de plaquetas y una discreta prolongación del tiempo de sangría, ninguno de los tres componentes del factor VIII se encontraron modificados en las muestras pre-diálisis.

Estos hallazgos sugieren que la tendencia hemorrágica común en IRC no está necesariamente unida a deficiente actividad de los componentes del factor VIII, concluyen estos autores. Por otra parte, puntualizan, que los datos de su estudio no descartan que un nivel bajo de VIII-FVW, si está presente, pueda contribuir a la tendencia hemorrágica en algunos pacientes con IRC.

Warrell et al. (3), encuentran al igual que Remuzzi (2), un aumento marcado de VIII-FVW y VIIIRA y postulan la posibilidad de un papel importante en el desarrollo de la arteriosclerosis prematura reportada en pacientes con IRC. La contribución del factor VIII von Willebrand y las plaquetas en la patogénesis de la arteriosclerosis ya ha sido comunicada previamente en la literatura (4, 5).

## BIBLIOGRAFIA

- 1.— Kazatchkine, M., Sultan, Y., Caen, J.P., and Barietv. J.: Bleeding in renal failure: a possible cause. *Brit. Med. J.* 2: 612, 1976.
- 2.— Remuzzi, G., Livio, M., Roncaglioni, M.C., Mecca, G., et al.: Bleeding in renal failure: is von Willebrand factor implicated? *Brit. Med. J.* 2: 359, 1977.
- 3.— Warrell, R. P., Hultin, M. B., and Collier, B. S.: Increased factor VIII/von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor activity in renal failure. *Amer. J. Med.* 66:226, 1979.
- 4.— Fuster, V., Bowie, E. J. W., Lewis, J. C.: Resistance to arteriosclerosis in pigs with von Willebrand's disease. Spontaneous and high cholesterol diet induced arteriosclerosis. *J. Clin. Invest.* 61:722, 1978.
- 5.— Moore, S., Friedman, R. J., Singal, D. P.: Inhibitor of injury induced thromboatherosclerotic lesions by antiplatelet serum. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 35: 70, 1976.

## TERAPIA HORMONAL EN MUJERES Y COAGULACION

**Anticonceptivos orales y la coagulación de la sangre.** Son numerosas las publicaciones que se encuentran en la literatura en relación a investigaciones que tratan de dar una explicación al mecanismo de la enfermedad tromboembólica en mujeres que toman anticonceptivos orales.

Hasta la preparación de este informe, he considerado de interés los siguientes estudios seleccionados de la literatura de los últimos tres años.

Ambrus et al., con base a hallazgos reportados por ellos (1), demuestran que los anticonceptivos orales aumentan los niveles de algunos componentes de la coagulación y del sistema fibrinolítico, especialmente sobre los factores dependientes de la vitamina K (II-VII-IX y X) y a los hallazgos de Conrad y Zuck (mencionado por Ambrus) en relación a disminución de la actividad de la antitrombina III, decidieron iniciar un estudio con el fin de investigar el diseño de un régimen de tratamiento con dosis bajas de anticonceptivos que fuera efectivo y con mínimos efectos hematológicos.

En tres grupos de 20 pacientes se estudiaron parámetros de la coagulación. El primer grupo recibió 0,5 mg de norethindiona al día, más 0,06 mg de etinil estradiol en 5 días alternos del día 5° del ciclo al día 25°. El segundo grupo no recibió drogas pues tenían un dispositivo intrauterino (DIU) y se utilizó como grupo control. El tercer grupo recibió 0,5 mg de norethindiona al día, combinado con 0,045 mg de etinil estradiol en días alternos del día 5° del ciclo al día 25°. A las pacientes se les tomaron muestras de sangre antes de iniciar la terapia y tres meses después para efectuar recuento directo de plaquetas, adhesividad plaquetaria, tiempo de protrombina, tiempo de trombina, determinación del fibrinógeno, análisis del factor II, actividades de los factores V, VII, VIII, IX y X, antitrombina III y productos de degradación del fibrinógeno y la fibrina. Con los dos re-

gímenes de tratamiento no hubo efecto clínico significativo en el sistema de coagulación (2).

Por otra parte, Carvalho et al. (3) estudiaron la función plaquetaria en mujeres que toman anticonceptivos orales, aspecto poco estudiado. Considero este estudio de gran importancia, pues aunque el número de pacientes es reducido (trece), se practicaron estudios muy completos en relación a función plaquetaria.

Trece mujeres asintomáticas que tomaban anticonceptivos orales, fueron comparadas con un grupo control normal. La agregación plaquetaria y liberación de serotonina (marcada con C14) con ADP, epinefrina y colágeno, no se diferenció del control. La activación del sistema intrínseco de la coagulación fue evaluado por medición del factor XII e inhibidores de la prekalikreína y kalikreína. Los niveles de factor XII fueron normales en las mujeres que tomaban los anticonceptivos a la vez que había disminución de los niveles de inhibidores de kalikreína, patrón no consistente con la vía intrínseca. La concentración de derivados del fibrinógeno de alto peso molecular (DFAPM) estaban significativamente elevados. En contraste, los productos de degradación del fibrinógeno y la fibrina en el suero, estaban disminuidos. El aumento de los DFAPM puede indicar que hay una activación del sistema de coagulación no mediado por activación del factor XII y no potenciado por disminución de los niveles de antitrombina III. Por lo tanto, las anomalías del plasma más que alteraciones plaquetarias, podrían ser el factor que predispone a las mujeres que toman anticonceptivos orales a alteraciones tromboembólicas.

**Terapia de reemplazo en la menopausia y cambios en la coagulación de la sangre.** Las mujeres muy sintomáticas por los cambios inducidos por la menopausia, requieren en ocasiones terapia a largo plazo con compuestos hormonales. También en este campo existe la preocupación de los accidentes tromboembólicos.

Poller et al., llevaron a cabo un estudio doble ciego a seis meses donde demostraron que las mujeres que tomaban estrógenos equinos conjugados, tenían una aceleración de los valores de la coagulación (mencionado por el mismo autor). Muchas de estas mujeres y por razones clínicas, debieron continuar su medicación de reemplazo, lo cual permitió hacer observaciones de la coagulación a largo plazo. Algunas requirieron tratamiento por 21 o 18 meses dependiendo ésto de si había recibido la paciente un curso de tres meses de estrógeno o placebo antes de entrar al estudio a largo plazo. La dosis de estrógenos equinos conjugados que se administró fue de 1,25 mg por día en 16 pacientes y 6 tomaron 0,625 mg por día por 3 de cada 4 semanas. Dos pacientes se retiraron del estudio por carcinoma del endometrio en una y pérdida de la libido en otra (4).

El tiempo de protrombina y valores de factores VII y X se aceleraron significativamente después de tres meses pero no hubo aumento adicional al continuarlos por 18 meses más. Después de 12 a 18 meses de tratamiento sin embargo, la agregación plaquetaria inducida por trombina (tubo de Chandler) se aceleró significativamente. No se aceleró el tiempo de tromboelastografía, pero el número bajo de pacientes puede ser una crítica.

Es necesario mayor investigación en este campo para encontrar dosis de estrógenos que mientras mejoren los síntomas menopáusicos causen menos efectos sobre la coagulación y agregación plaquetaria.

## EMBARAZO Y LAS PRUEBAS DE COAGULACION

**La prueba de gelación por etanol y embarazo.** De gran interés general es un estudio publicado hace dos años. Eika et al. (5), informan que los estudios de coagulación practicados en 55 mujeres embarazadas sanas indicaron que a pesar de la alta actividad en la coagulación, la positividad de la gelación por etanol no es un hallazgo frecuente. Se informa además sobre cuatro casos de enfermedad tromboembólica en la cual la prueba de gelación por etanol no solamente fue positiva sino también una guía para el tratamiento y evolución de la enfermedad.

Los autores puntualizan que detectaron hipercoagulabilidad, lo cual ya ha sido informado en la literatura; pero la prueba de gelación por etanol fue negativa en todas menos en una que posteriormente hizo una trombosis venosa profunda. Se llama la atención sobre lo descrito en la literatura en relación a la positividad de la prueba en coagulación intravascular y otros accidentes tromboembólicos.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.— Ambrus, C. M., Niswander, D. R., Courey, N. G., and Mink, I.B.: Effect of contraceptive drugs on the blood coagulation system. *Hematol. Rev.* 2:163,1970.
- 2.— Ambrus, J. L., Courey, N. G., Browne, B. J., et al.: VIII. Effect of low-dose, alternate-day, estrogen-progestin, combinations on blood coagulation factors in man, with a special note on the effect of freezing of blood samples. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 128:161,1977.
- 3.— Carvalho, A. C. A., Vaillancourt, R. A., Cabral, R. B., et al.: Coagulation abnormalities in women taking oral contraceptives. *JAMA* 237:875,1977.
- 4.— Poller, L., Thomson, J. M., and Coope, J.: Conjugated equine estrogens and blood clotting: a follow-up report. *Brit. Med. J.* 1: 935,1977.
- 5.— Eika, C., Arnesen, H. and Godal. H. C.: The ethanol gelation test in pregnancy. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 57: 473, 1978.

# PLAQUETAS, TROMBOSIS Y ANTICOAGULANTES

J. A. CAMACHO

## PLAQUETAS Y TROMBOSIS

La función de las plaquetas en la trombogénesis es hoy en buena parte conocida. Cuando el lecho endotelial de los vasos sanguíneos se lesiona (como en las vasculitis, la enfermedad coronaria o vascular cerebral, las infecciones, la arterioesclerosis, la reacción antígeno-anticuerpo, etc.) las plaquetas rápidamente se adhieren al tejido subendotelial y a su componente colágeno (especialmente a las fracciones I y III), a la membrana basal y a las microfibrillas, para cumplir la adhesión plaquetaria como una primera etapa de la hemostasis y la trombosis (1).

La adhesión plaquetaria requiere la interacción entre el complejo formado por la glicoproteína I de la membrana plaquetaria, los factores VIII y I de la coagulación, etapa en la cual ya la plaqueta ha cambiado su carga eléctrica negativa, su morfología por la contracción de las fibras de actomiosina plaquetaria tornándose

irregular y emitiendo pseudópodos (2, 3). Posteriormente viene la etapa de "secreción o vaciamiento plaquetario" que depende inicialmente de un aumento del calcio intraplaquetario liberado por los gránulos densos, con posterior liberación de ATP como fuente de energía, de ADP y de serotonina. Se inicia la agregación plaquetaria y el ADP es capaz de estimularla lo mismo que otros inductores como el colágeno, la trombina (probablemente en un sitio específico de la glicoproteína II de la membrana plaquetaria) (4), la epinefrina, la interacción con las fracciones IIb y IIIa de las glicoproteínas de la membrana plaquetaria, el fibrinógeno plasmático (factor D), la disponibilidad del factor plaquetario III, con el cual se activa la cascada de la coagulación, estimulado por la trombina y en presencia de la glicoproteína I de la membrana plaquetaria (2, 5) (Figura 1). Se ha demostrado como hecho evidente que la síntesis de las prostaglandinas está significativamente com-

Figura 1. Funciones de las plaquetas.

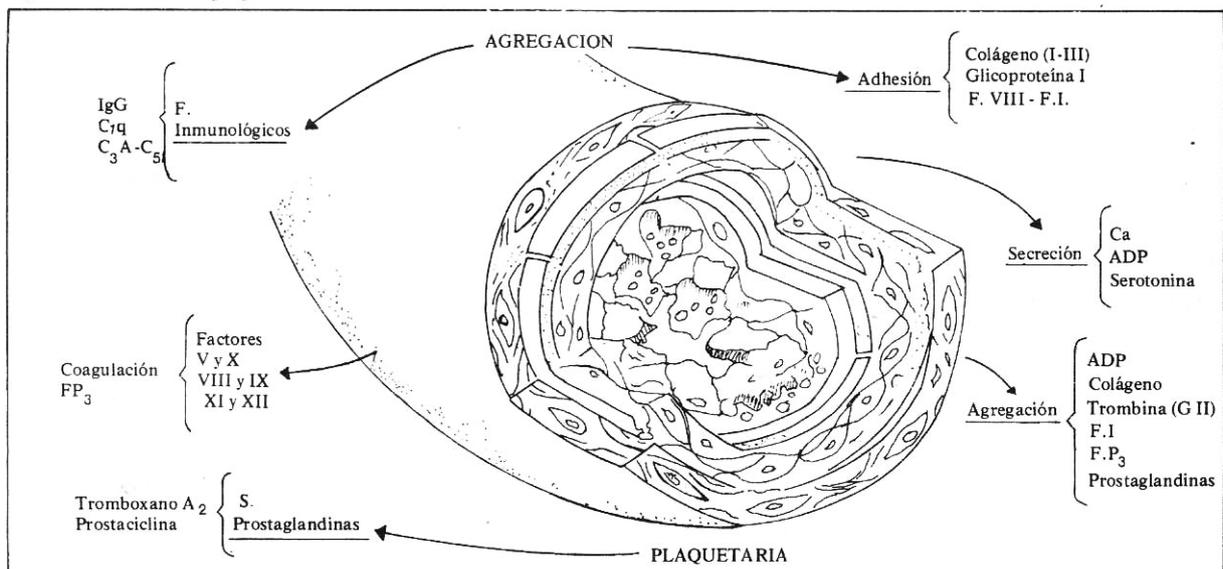
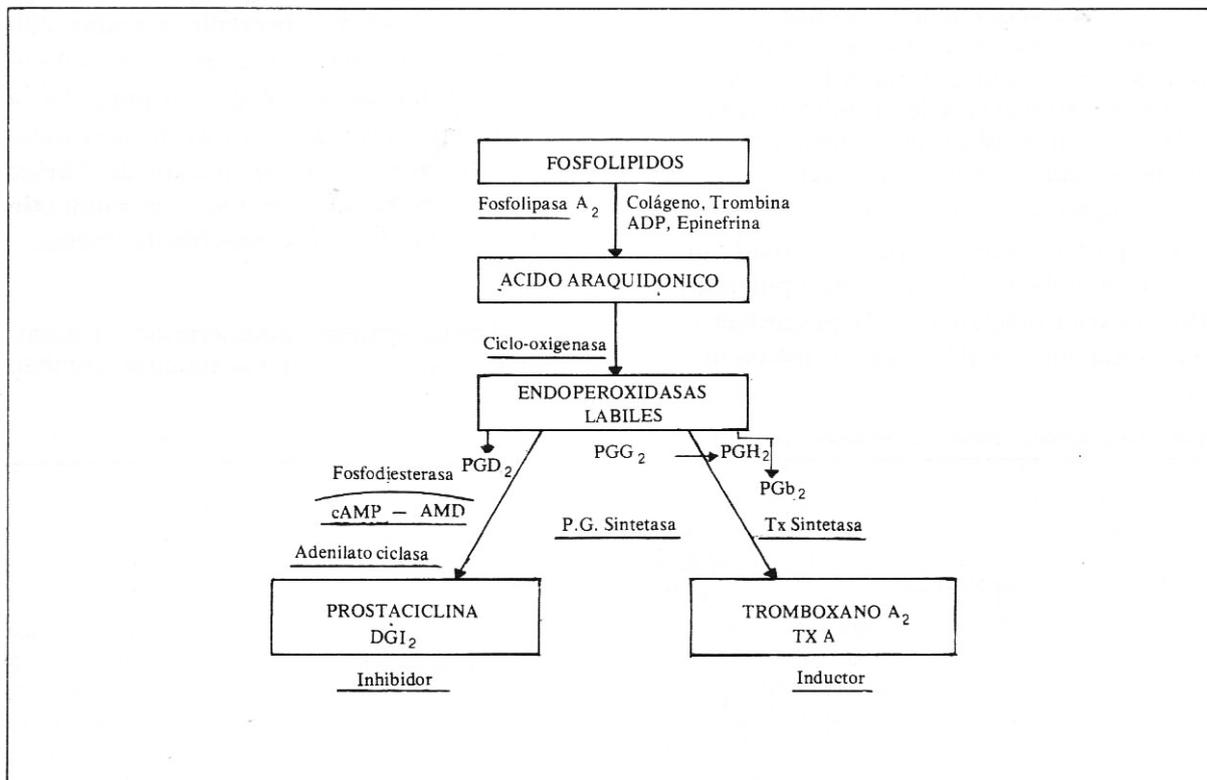


Figura 2. Síntesis de las prostaglandinas



prometida en la potencialización de la agregación plaquetaria, pero también en su inhibición (Figura 2). Someramente podemos decir, que la fosfolipasa A2 en la membrana plaquetaria es activada por el colágeno en el sitio de la lesión endotelial y actuando sobre los fosfolípidos de la pared plaquetaria libera ácido araquidónico, que bajo la acción de la ciclo-oxigenasa formará endoperoxidasas lábiles y éstas bajo la acción de la tromboxano-sintetasa liberará tromboxano A2, potente inductor de la agregación plaquetaria. Por otra vertiente catalítica equilibrante de la síntesis de las prostaglandinas se produce la prostaciclina (PGI2) potente inhibidor de la agregación plaquetaria, lo mismo que la PGD2 (6, 7). Se ha demostrado que la disminución de la PGD2 predispone en los humanos a la trombosis (8). De otra parte, como ya lo habíamos anotado, las plaquetas expuestas al estímulo de los factores agregantes, dejan disponible en su membrana el factor plaquetario III que facilita la interacción con los factores de la coagulación V, VIII, IX y X, acelerando la

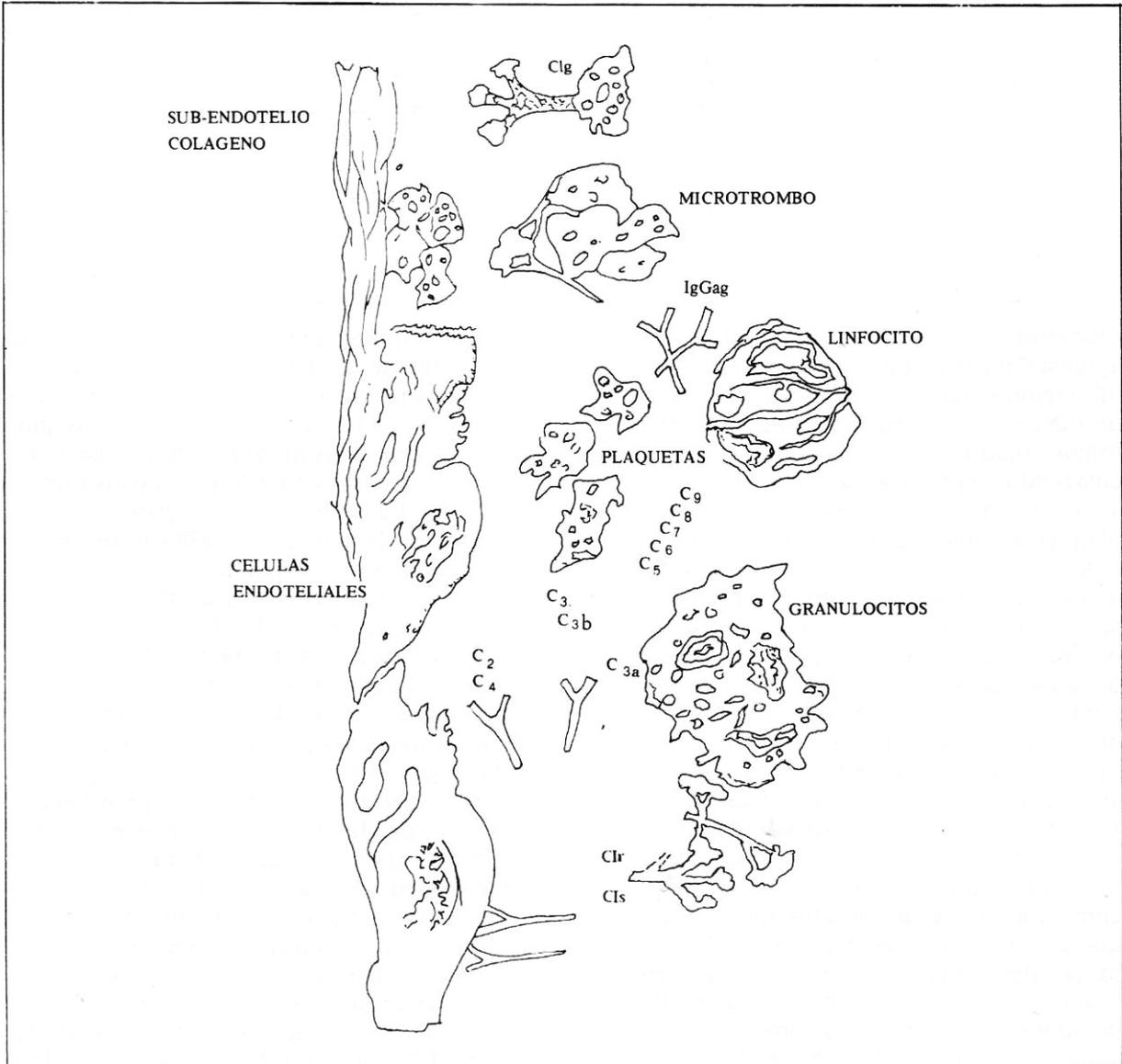
formación de trombina que potencializaría nuevamente la agregación de plaquetas y el mecanismo hemostático a nivel de los factores I y VIII. Es probable que las plaquetas expuestas al ADP y al colágeno activen los factores XI y XII, respectivamente (9, 10). La adhesión y la agregación plaquetarias, la activación de la trombina y de los factores de coagulación traería como resultado la producción de fibrina estable como consecuencia final de la activación del mecanismo hemostático. Factores inmunológicos y sus interacciones entre las plaquetas y la pared vascular tienen que ver con la agregación plaquetaria. Así, las inmunoglobulinas, sobre todo las que son parte integrante de un complejo antígeno-anticuerpo (IgG), aparecen favoreciendo la hiperagregabilidad de las plaquetas. También puede activarse la cascada del complemento que puede intervenir en la lesión vascular. Los complejos inmunes pueden activar los leucocitos e inducir la liberación de fenómenos tóxicos sobre el endotelio vascular, lo mismo que la producción de C3a y C5a va a modificar la permeabilidad

vascular (11, 12, 13). Los complejos antígeno-anticuerpo pueden entonces desencadenar una serie de reacciones complejas y multifactoriales que ayudan a la lesión del endotelio vascular y a la trombosis (Figura 3). Existen condiciones nosológicas que cursan algunas veces con hiperagregabilidad plaquetaria como en la trombocitosis (14), la poliglobulia, la hiperviscosidad sanguínea, la diabetes (15), las hiperlipidemias (16) y la arterioesclerosis (17), proceso en el cual juegan indiscutible papel las plaquetas.

**Anticoagulantes.** Los fenómenos trombóticos se pueden prevenir o tratar con medicamentos que actuarían: a) previniendo o inhibiendo la agregación plaquetaria (antiagregantes plaquetarios), b) previniendo o inhibiendo la producción de fibrina (drogas anticoagulantes) y, c) estimulando la lisis de la fibrina (agentes fibrinolíticos).

**Antiagregantes plaquetarios.** Literalmente, cientos de medicamentos inhiben

Figura 3. Pared vascular, plaquetas y factores inmunológicos.



varias funciones plaquetarias *in vitro*. Sin embargo, solamente en unos pocos se ha demostrado que potencialmente son para uso clínico en razón de su seguridad, de su efecto sostenido y de un beneficio terapéutico en la prevención de la trombosis. Desde un punto de vista práctico, sólo tres medicamentos cumplen este criterio, con diferente intensidad: el ácido acetilsalicílico, la sulfinpirazona y el dipiridamol. Sobre el clofibrato, la hidroxicloroquina y otra serie de medicamentos, existen menos experiencias clínicas (6).

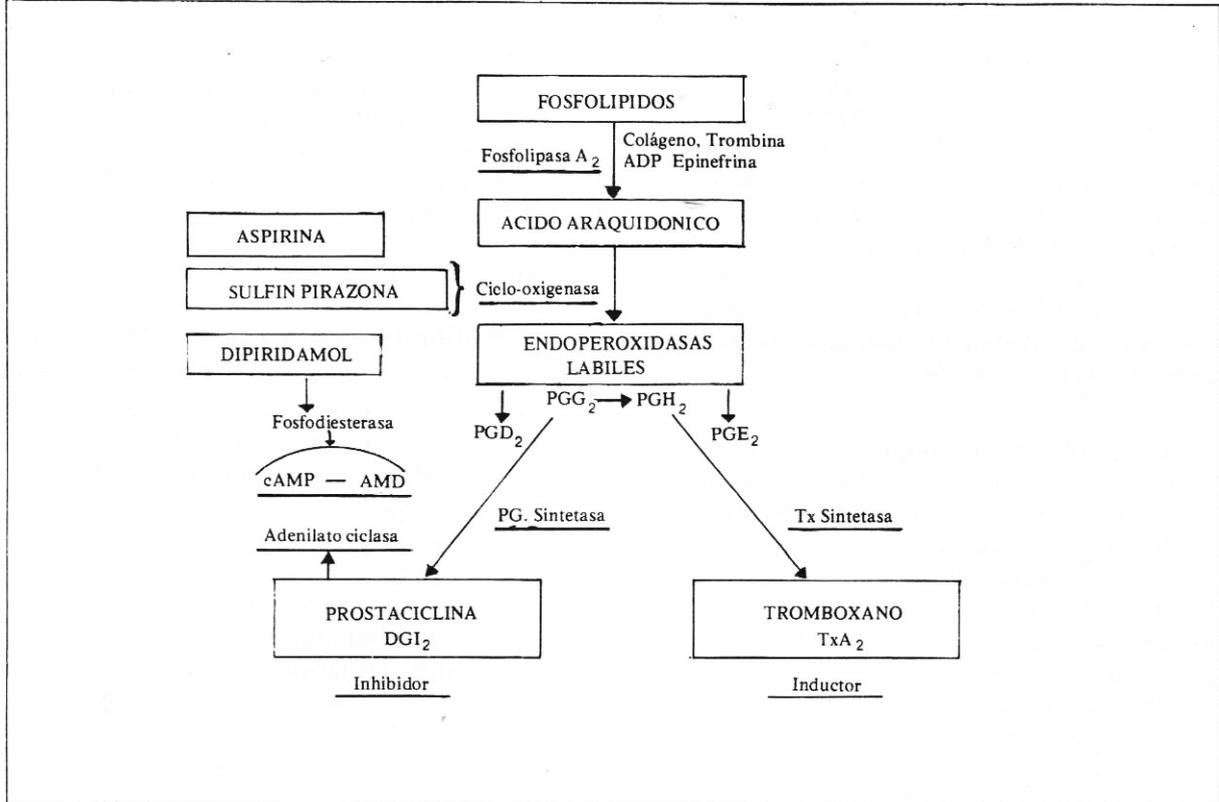
**El ácido acetilsalicílico** inhibe por acetilación la ciclo-oxigenasa para bloquear la producción de endoperoxidasas lábiles a partir del ácido araquidónico y como consecuencia la producción de tromboxano A<sub>2</sub> potente estimulante de la agregación plaquetaria (6, 18, 19, 20). No parece que el ácido acetilsalicílico prolongue la vida media de las plaquetas acortada en procesos trombóticos, pero su acción antiagregante es bien demostrada y su efecto farmacológico se prolonga hasta por siete días. Si la ciclo-oxigenasa plaquetaria es más sensible que la endotelial al ácido acetilsalicílico puede ser la razón por la cual se haya empleado en dosis mínimas de 160 mg al día (28). No obstante, la mayoría de las veces las dosis oscilan entre los 600 y los 1.500 mg al día. Dosis mayores probablemente produzcan un efecto paradójico (21, 22) por bloqueo de la síntesis de las prostaglandinas que como ya anotamos se encargan de inhibir la agregación de las plaquetas. El ácido acetilsalicílico se ha empleado en la enfermedad coronaria, en los estados post-infarto (23, 24), para reducir el número de ataques de isquemia cerebral transitoria cuando se asocia con vasodilatadores (19), para disminuir la incidencia de la trombosis venosa y del tromboembolismo grave y moderado en muchas oportunidades potencializando su efecto con el de los anticoagulantes (25), para mejorar los síntomas de isquemia periférica asociada a trombocitosis y estasis venosa (14, 26), para inhibir la tendencia de tromboembolismo por prótesis valvulares; en asociación con otros antiagregantes

como la sulfinpirazona o el dipiridamol para disminuir sus efectos colaterales por vasodilatación. Otros usos del ácido acetilsalicílico como antiagregante está en las nefritis (27), en las cánulas arteriovenosas (28), en la púrpura trombótica trombocitopénica (29), en trasplantes de órganos, etc. y donde quiera que se ha demostrado o se supone que existe un estímulo endotelial que incita a la agregación plaquetaria.

**Sulfinpirazona.** Estructuralmente está relacionada con la fenilbutazona. Se usó inicialmente como uricosúrico y posteriormente se demostró que, como el ácido acetilsalicílico, es inhibidor de la agregación plaquetaria, tal vez bloqueando la acción de las prostaglandinas a nivel de la ciclo-oxigenasa (6, 19, 20). En los problemas de hipercoagulabilidad con agregación plaquetaria aumentada o en los fenómenos trombóticos la vida de las plaquetas está acortada y cuando se administra sulfinpirazona, se prolonga. Su acción es menos prolongada que la del ácido acetilsalicílico y menos irritante en el tubo digestivo. Se ha utilizado también por su efecto antiagregante en la prevención de la muerte súbita post-infarto (30) y para prevenir un nuevo infarto, lo mismo que en quienes se demuestra enfermedad coronaria (31, 32, 33, 34, 35), y como otros antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, en pacientes con cánulas arteriovenosas o prótesis valvulares (36). Parece que la dosis media para nosotros está entre 600 y 800 mg al día (3 ó 4 grageas x 200 mg). En un estudio que adelantamos en nuestra sección hemos visto que inhibe la agregación plaquetaria inducida por la ristocetina y en menor proporción por la epinefrina y el ADP en pacientes diabéticos insulino-dependientes, diabéticos estables y en individuos normales (37).

**Dipiridamol.** El dipiridamol (como algunos de sus análogos del grupo pirimido pirimidinas) inhibe la adenosín monofosfato cíclico diesterasa (AMPc), enzima necesaria para la conversión del monofosfato cíclico en adenosín monofosfato (AMP), potencializando así un mecanismo

Figura 4. Síntesis de las prostaglandinas. Efecto de los antiagregantes plaquetarios.



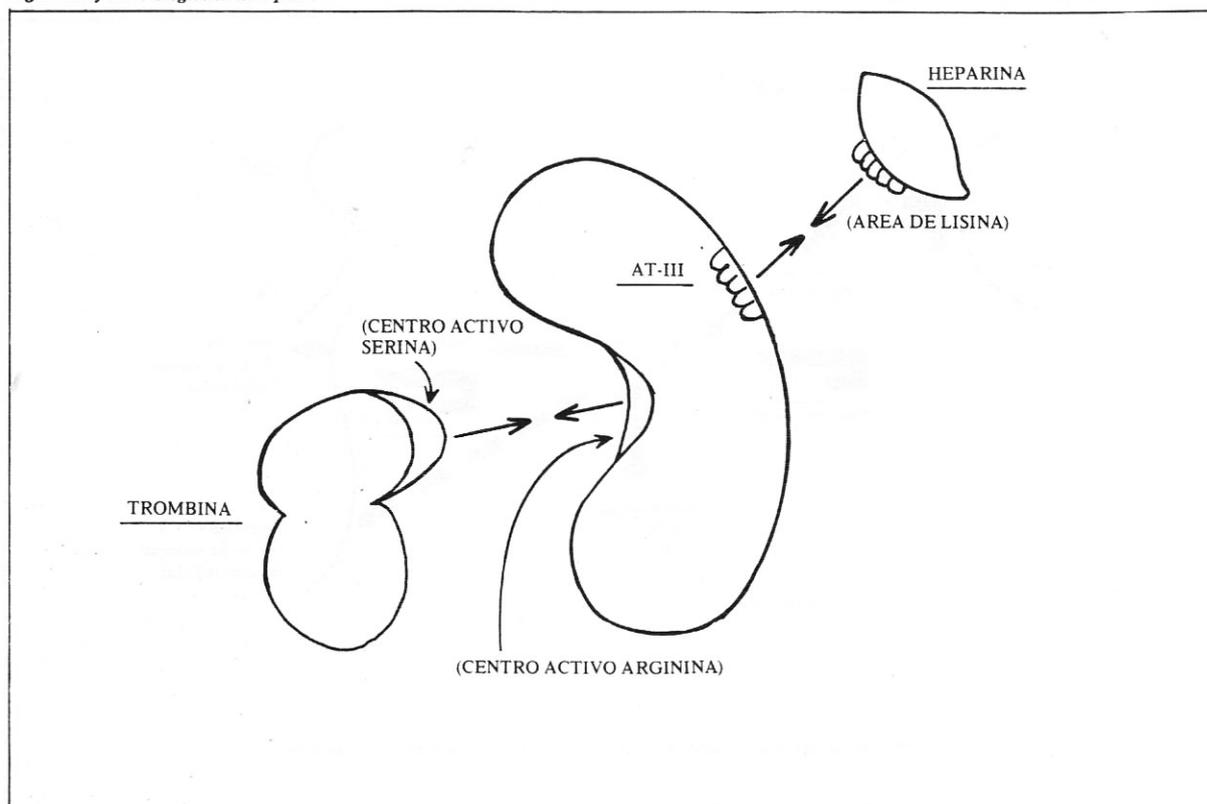
inhibitorio de la agregación plaquetaria (6, 20). El preciso mecanismo por el cual el dipyridamol inhibe la trombogénesis no parece claro. A dosis de 400 mg al día por vía oral no interfiere el tiempo de sangría pero prolonga la vida media de las plaquetas acortada en procesos trombóticos. La dosis mencionada no es habitualmente bien tolerada por sus efectos de vasodilatación y entonces es frecuente administrar 100 ó 200 mg al día asociado con ácido acetilsalicílico o con sulfinpirazona, pues en dosis bajas no parece que el dipyridamol prolongue la vida media de las plaquetas, pero sí asociada con la sulfinpirazona (19). El dipyridamol en combinación con anticoagulantes orales parece ofrecer un resultado más efectivo en reducir el embolismo sistémico en pacientes con valvulopatías o con prótesis valvulares. El clofibrato se ha utilizado con frecuencia en pacientes con hiperfibrinogenemia y con hiperviscosidad e hiperlipidemia, pero como ocurre con la hidroxiclороquina y otros medicamentos que podrían intervenir

en la función plaquetaria, no hay suficiente experiencia (19, 24, 26). Si el trombo arterial a diferencia del venoso es muy rico en plaquetas, en esta condición sería ideal el uso de los antiagregantes plaquetarios, pero debemos anotar finalmente que su uso definitivo en la enfermedad arterial y venosa, descansa todavía sobre bases teóricas y experimentales y los resultados de los hallazgos clínicos no son siempre uniformes y la metodología algunas veces no es la adecuada (Figura 4).

## DROGAS ANTICOAGULANTES

**Heparina.** Dentro de los anticoagulantes fisiológicos, la antitrombina III es la más potente de las antitrombinas y es responsable por lo menos del 60% de la actividad antitrombínica natural. Si la heparina reacciona con la antitrombina III y ésta con la trombina (10, 38, 39) causando su inhibición (Figura 5), cabría plantear la siguiente consideración: 2 Mg de antitrombina III inhiben una unidad de factor X ac-

Figura 5. Efecto biológico de la heparina

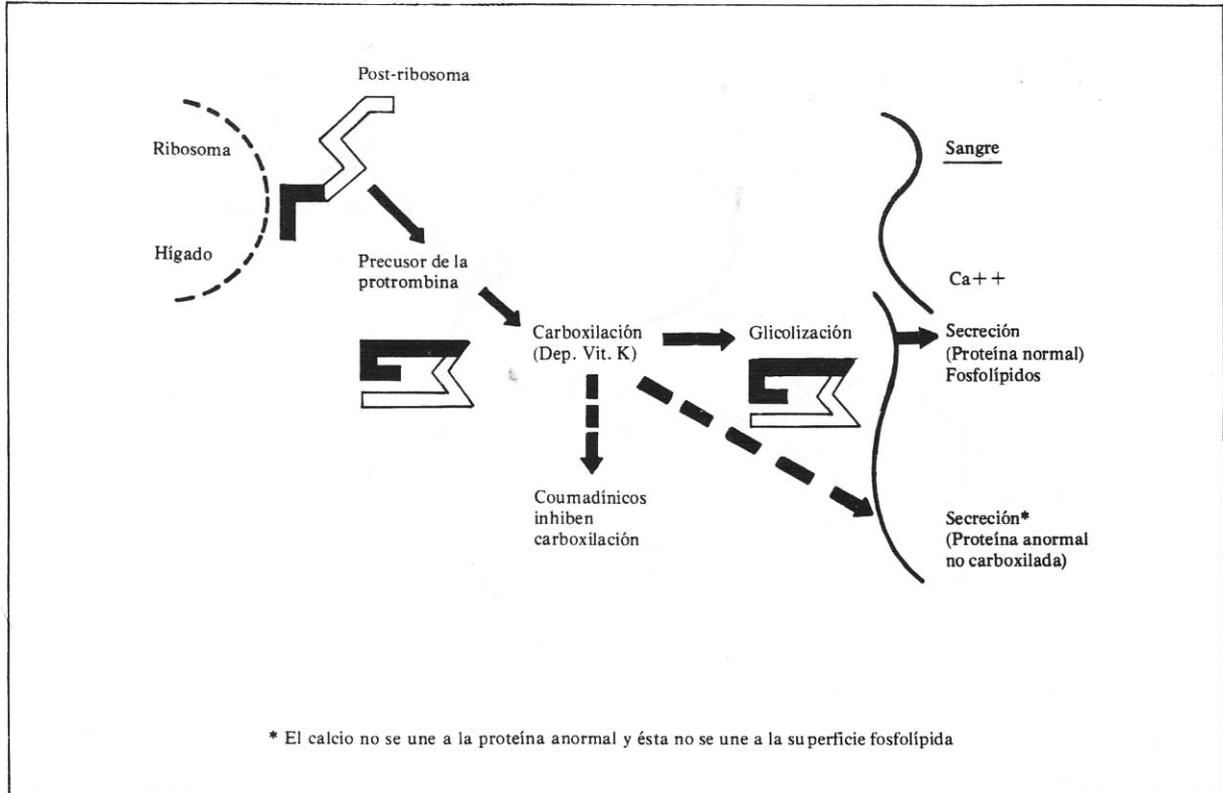


tivo y una unidad de este factor es capaz de generar 50 unidades de trombina, pero bajo la acción de la heparina un microgramo de antitrombina III puede inhibir 15 unidades de factor X activado y por este mecanismo 750 unidades de trombina (40). En ausencia de heparina y desencadenando la activación trombotica una unidad de antitrombina inhibiría una unidad de trombina. Si esto es así, podría ser una base de explicación útil para el uso de la heparina en minidosis (41-45), teniendo en cuenta que tendríamos que utilizarlas en etapas muy tempranas en pacientes con alto riesgo trombotico ya que una vez desencadenado este proceso, tendríamos que utilizar dosis tradicionales por vía endovenosa con las cuales en algunas circunstancias ya no mejora el proceso tromboembólico. Las minidosis de heparina más usadas se dan por vía subcutánea (5.000 unidades cada ocho o doce horas) y con menor frecuencia por vía endovenosa (3.000 unidades cada ocho o doce horas) (46). Las minidosis de heparina también han mostrado, como las

dosis convencionales, numerosas respuestas positivas pero no pocos fracasos (47). Utilizamos con mayor frecuencia la infusión continua de la dosis total de heparina para veinticuatro horas y hemos visto que la anticoagulación se logra con dosis menores de las habituales evitando además las oscilaciones que producen las dosis fraccionadas (48, 49). Se recomienda en ocasiones vigilar el recuento de plaquetas en pacientes con administración persistente de heparina (39). El kTPT sigue siendo el parámetro de laboratorio más utilizado para el control de la heparina (50).

**Coumadínicos.** Especialmente dos grupos son de interés en terapéutica clínica: coumadínicos e indanedionas, drogas que involucran reacciones bioquímicas que resultan en la unión de grupos carboxílicos a residuos de ácido glutámico, en los factores de coagulación (II, VII, IX y X) que dependen de la vitamina K para su síntesis en la etapa post-ribosomal hepática;

Figura 6. Mecanismo de acción de los coumadínicos.

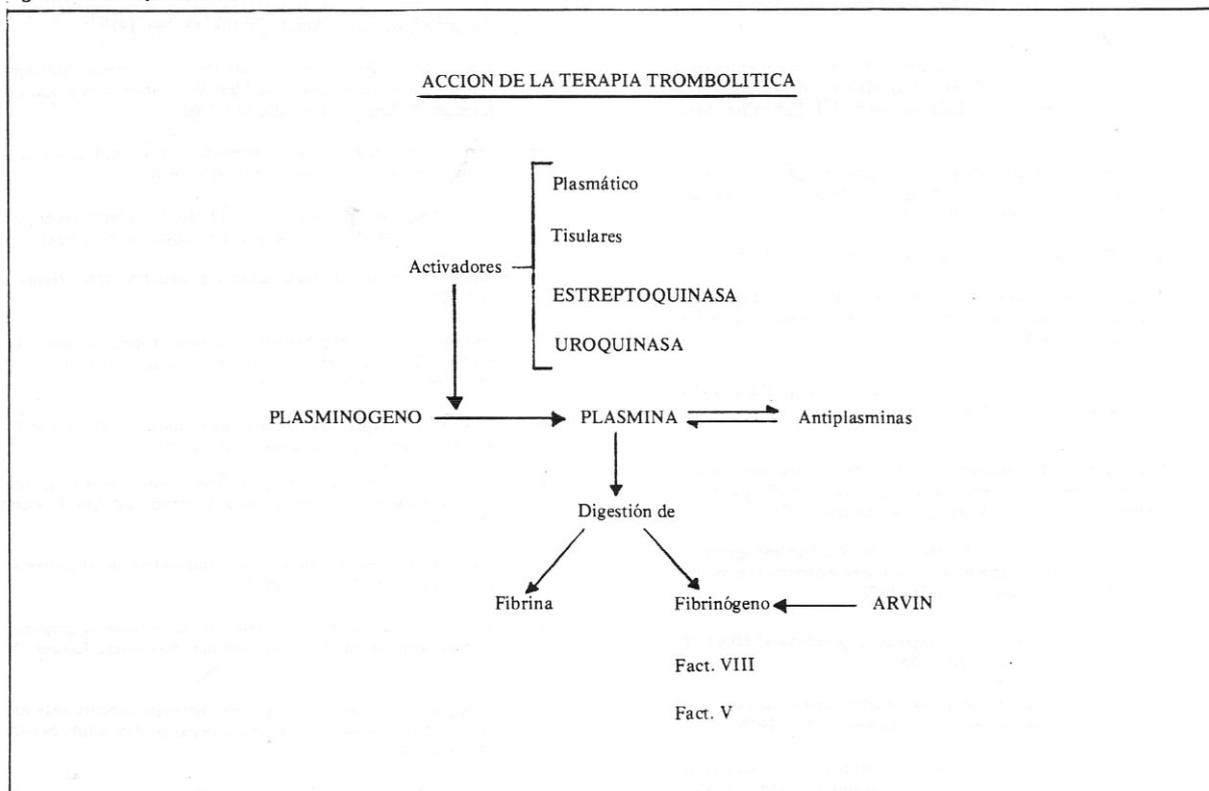


de acuerdo a la vida media de cada uno de esos factores, probablemente el equilibrio terapéutico no se logre antes de una semana de iniciar el tratamiento (39, 40) (Figura 6). Su efecto sobre la agregación plaquetaria es discutible, aunque nosotros hemos encontrado aisladamente disminución global de la agregación plaquetaria, en pacientes bajo su efecto. El frecuente uso en pacientes con tromboflebitis y/o embolismo pulmonar tiene una larga trayectoria, tratando de no utilizarlos por períodos mayores de 6 meses a no ser que suspenderlos sea un alto riesgo (49, 51, 52). Posteriormente se dirigió su aplicación a la prevención de las complicaciones tromboembólicas del infarto, de las valvulopatías reumáticas, de las prótesis valvulares, pero con desalentadores resultados en las cánulas arteriovenosas (36); parece que no tienen cabida como medicación de uso frecuente en la enfermedad arterial periférica y hay conocidas limitaciones por la interferencia con muchos medicamentos (55) y por su efecto

terapéutico prolongado, aunque en ocasiones se estimula su eliminación con la administración de colestiramina (54). El control de su efecto terapéutico por el laboratorio sigue siendo el tiempo de protrombina (20). La lidocaína también se ha utilizado para prevenir las complicaciones tromboticas post-quirúrgicas (56).

**Agentes fibrinolíticos.** Terapia trombolítica. Esta terapia es capaz de inducir la disolución de la fibrina intravascular, generando plasmina a partir del plasminógeno (Figura 7). Los dos agentes más utilizados son la estreptoquinasa (estreptasa, kabikinasa) y la uroquinasa (abokinasa) en dosis iniciales de 250.000 U.I. en dextrosa o solución salina y dosis de mantenimiento de 100.000 U.I./hora por 24 a 72 horas (57). Varios esquemas utilizando estreptoquinasa, estreptoquinasa y heparina, estreptoquinasa y plasminógeno, uroquinasa y terapia secuencial con anorod (arvin), han dado diferentes porcentajes de respuesta positiva (58). Los agentes fi-

Figura 7. Sistema fibrinolítico.



brinolíticos se han utilizado especialmente en el embolismo pulmonar masivo, trombosis venosas extensas y en trombosis arterial y embolismo (59). Su aplicación es cuestionable en el infarto del miocardio, en los accidentes cerebrovasculares oclusivos y en la trombosis de la arteria central de la retina. El arvin reduce el fibrinógeno plasmático convirtiéndolo en fibrina inestable y en productos de degradación del fibrinógeno solubles. También se ha utilizado por vía subcutánea para el tratamiento de la enfermedad arterial periférica, pero es prematuro juzgar los resultados terapéuticos (60).

### BIBLIOGRAFIA

- 1.— Caen, J.P.: Blood platelet function. *Nouv. Rev. Fr. Hématol.* 21:81, 1979.
- 2.— Hardisty, R. M., Tobolem, G.: The platelet membrane: some aspects of the pathophysiology of haemostasis. *Nouv. Rev. Fr. Hématol.* 21:369,1979.
- 3.— Société Française d'Hématologie. XVIe Réunion du Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la thrombose. *Nouv. Rev. Fr. Hématol.* 21: 295, 1979.
- 4.— Ganguly, P., Gould, N.L.: Thrombin receptors of human platelets: thrombin binding and antithrombin properties of glycoprotein I. *Br. J. Haemat.* 42: 137, 1979.
- 5.— Gingrich, R. D., Hoak, J. C.: Platelet endothelial cell interactions. *Sem. Haemat.* 16: 208, 1979.
- 6.— Didisheim, P., Fuster, V.: Actions and clinical status of platelet-suppressive agents. *Sem. Haemat.* 15:55, 1978.
- 7.— Di Minno, G., Silver, M. J., Gaetano, G.: Prostaglandins as inhibitors of human platelet aggregation. *Br. J. Haemat.* 43: 637,1979.
- 8.— Cooper, B.: Diminished platelet adenylate cyclase activation in prostaglandin D2 in acute thrombosis. *Blood* 54:605,1979.
- 9.— Kao, K. J., Pizzo, S. V., McKee, P. A.: Demonstration and characterization of specific binding sites for factor VIII/von Willebrand factor on human platelets. I. *Clin. Invest.* 63: 656,1979.
- 10.— Hirsh, J.: Hypercoagulability. *Sem. Haemat.* 14: 409,1977.
- 11.— Wautier, J. L., Souchon, H., Reid, K. B. M., Peltier, A. P., Caen, J. P.: Studies on the mode of reaction of the first component of complement with platelets: interaction between collagen like portion of C1g and platelets. *Immunochimistry.* 14: 763,1977.
- 12.— Wautier, J. L., Souchon, H., Reid, K. B. M., Peltier, A. P., Caen, J. P.: Interaction of the first component complement, in platelet adhesion and aggregation induced by collagen and aggregated IgG. *Immunol.* 120:1801, 1978.
- 13.— Wautier, J.L.: Facteurs immunologiques et interactions entre plaquettes en paroi vasculaire. *Nouv. Rev. Fr. Hématol.* 21: 379,1979.

- 14.— Wu, K. K.: Platelet hyperaggregability and thrombosis in patients with thrombocytopenia. *Ann. Intern. Med.* 88: 7, 1978.
- 15.— Stuart, M. J., Elrad, H., Graeber, J. E.: Increased synthesis of prostaglandin endoperoxides and platelets hyperfunction in infants of mothers with diabetes mellitus. *J. Lab. Clin. Med.* 94: 12, 1979.
- 16.— Schonfeld, G.: Lipoproteins, atherogenesis and the regression of lesions. Venous and arterial thrombosis. Joist-Sherman. New York. Grune and Stratton. 1979.
- 17.— Ross, R.: L'athérosclérose. *La Recherche*, 9:131, 1978.
- 18.— Burch, J. W., Stanford, N., Majerus, P. W.: Inhibition of platelets prostaglandin synthetase by oral aspirin. *J. Clin. Invest.* 61:314,1978.
- 19.— Turpie, A. G. G., Hirsh, J.: Platelet suppressive therapy. *Br. Med. Bull.* 34: 183, 1978.
- 20.— Baenziger, N., L., Majerus, P., W.: The mechanism of action of antiplatelet drug. Venous and arterial thrombosis. Joist-Sherman. p. 327. New York, Grune Stratton, 1979.
- 21.— Kelton, I., Carter, C., Buchanan, M.R.: Thrombogenic effect of high dose aspirin in injury induced experimental venous thrombosis. *Clin. Res.* 26: 305A, 1978.
- 22.— O'Grady, J., Moncada, S.: Aspirin: a paradoxical effect on bleeding time. *Lancet* 2: 780, 1978.
- 23.— Elwood, T. C., Sweetnam, P. M.: Aspirin and secondary mortality after myocardial infarction. *Lancet* 2: 1313,1979.
- 24.— Steele, P., Rainwater, J., Vogel, J., Genten., E.: Tratamiento antiplaqueta en pacientes con coronariopatía. *JAMA* 1: 821, 1978.
- 25.— Harris, W. H., Slazman, E. W., Athanasoulis, C. A., et al.: Aspirin prophylaxis of venous thromboembolism after total hip replacement. *N. Engl. J. Med.* 297:1274, 1977.
- 26.— Delboy, C., Jouve, R., Escande, M., Juhan, I., Bouvenot, G.: The present state of antiplatelet aggregation therapy in arterial disease. *Se. Hop. Paris Ther.* 53: 431, 1977.
- 27.— Purkenson, M. L., Hoffsten, P., Joist, H.: The role of thrombosis and antithrombosis. Joist-Sherman. p. 257. New York, Grune Stratton, 1979.
- 28.— Herschel, R., Burch, J.W., Majerus, P.W., Stanford, N., Delmez, J.A., Anderson, C.B., Weerts, C.A.: Prevention of thrombosis in patients on hemodialysis by low-dose aspirin. *N. Engl. J. Med.* 301:577,1979.
- 29.— Amorisi, E. L., Karparkin, S.: Antiplatelet treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura (T.T.P.). *Ann. Intern. Med.* 86: 102, 1977.
- 30.— A new approach to reduction of cardiac death. Abstracts. VIIIth World Congr. of Cardiology. Tokio, Japan. September, 1978.
- 31.— The Anturan Reinfarction Trial Research Group: Sulfinpirazone in prevention of cardiac death after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 298:289,1978.
- 32.— Bigger, J. T., Heller, C. A., Wenger, T. L., Weld, F. M.: Risk stratification after acute myocardial infarction. *Am. J. Card.* 42: 202, 1978.
- 33.— Davenport, N., Goldstein, N. E., Capurro, N. L., Shulman, R., Epstein, S. E.: Sulfinpirazone increases collateral blood flow during acute coronary occlusion. *Am. J. Cardiol.* 43: 396, 1979.
- 34.— Moschos, C., Escobinas, A., Jargensen, D., Regan, T.: Effect of sulfinpirazone on survival following experimental non-thrombotic occlusion. *Am. J. Cardiol.* 43:396, 1979.
- 35.— The Anturan Reinfarction Trial Research Group: Sulfinpirazone in the prevention of sudden death after myocardial infarction. *N. Eng. J. Med.* 302: 250, 1980.
- 36.— Davis, J. W. et al.: Possible interaction of sulfinpirazone with coumarins. *N. Eng. J. Med.* 299:955,1978.
- 37.— Camacho, J. A., Goenaga, I., Barbudo, C.: Efecto de la sulfinpirazona sobre las plaquetas y la hemostasia. En prensa.
- 38.— Rosenberg, R.D.: Biologic actions of heparin. *Sem. Hemat.* 762:427,1977.
- 39.— Jackson, C. M.: Mechanism of action of heparin and Coumadin. Venous and arterial thrombosis. Joist Sherman, p. 159 New York. Grune Stratton, 1979.
- 40.— Bick, R. L.: Hypercoagulability and thrombosis. From ASCP. N° 548. In press. Los Angeles, USA, 1978.
- 41.— Bynum, J.L., Wilson, J.E.: Low dose heparin therapy in long term management of venous thromboembolism. *Am. J. Med.* 67, 1979.
- 42.— Davis, F. B.: Management of anticoagulation in outpatients. *Arch. Int. Med.* 137:197,1977.
- 43.— Brand, P.: Subcutaneous heparin for thrombosis in pregnant women with hereditary antithrombin deficiency. *Lancet* 1: 100, 1979.
- 44.— Bergquist, D. et al.: A comparison between subcutaneous low dose sodium heparin and calcium heparin. *Act. Chir. Scand.* 144:339, 1978.
- 45.— Kiil, J., Axelsen, F., Kiil, J. et al.: Prophylaxis against post-operative pulmonary embolism and deep vein thrombosis by low dose heparin. *Lancet* 1: 1115,1978
- 46.— Nowroussian, M. R., Hilgard, P.: Low dose heparin in the management of acute myelocytic leukemia. *Blut* 37: 341, 1978.
- 47.— William, J. W. et al.: Failure of low dose heparin to prevent pulmonary embolism after hip surgery or above knee amputation. *Am. Surg.* 188:468,1978.
- 48.— Morris, G. K., Mitchell, J. R. A.: Clinical management of venous thromboembolism. *Br. Med. Bull.* 34: 169, 1978.
- 49.— Davies, G. C., Salzman, E. W.: The treatment of venous thrombosis and pulmonary embolism. Venous and arterial thrombosis. Joist Sherman, p. 133. Grune Stratton, 1979.
- 50.— Ts'ao, C. H.: Whole blood clotting time, activated plasma thromboplastin time and whole blood recalcification time as heparin monitoring tests. *Am. J. Clin. Pathol.* 71:17,1979
- 51.— Wessler, S. et al.: Heparin and warfarin therapy. Recommendations concerning efficacy and safety. *Postgrad. Med.* 65: 103, 1979.
- 52.— Brozovic, M.: Oral anticoagulants in clinical practice. *Sem. Haemat.* 15: 27, 1978.
- 53.— Pantely, G.A., Scott, H., Goodnight, Jr., Rahimtoola, S. H., Harlan, B. J., De Mots, H., Calvin, L., Rosch, J.: Failure of antiplatelet and anticoagulant therapy to improve patency of grafts after coronary artery bypass: a controlled randomised study. *N. Eng. J. Med.* 301: 962, 1979.
- 54.— Jahnolen, E., Meinertz, T., Gilfrich, H. J., Resting, F., Groth, U.: Enhance elimination of warfarin during treatment with cholestyramine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 5437, 1978.

- 55.— Verstraete, M.: The interactions between drugs and oral anticoagulants of the coumarin groups. *Sem. Hop. Paris* 54: 505, 1978.
- 56.— Intravenous lidocaine in prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery. *Year book of drug therapy*. Azzaroff, Hollester, Shand, 1979.
- 57.— Bell, W. R., Meek, A. G.: Guidelines for the use of thrombolytic agents. *N. Eng. J. Med.* 301:1266, 1979.
- 58.— Kakkar, V. V., Scully, M. F.: Thrombolytic therapy. *Br. Med. Bull.* 34:191, 1978.
- 59.— Hirsh, J.: Theoretical and practical aspects of thrombolytic therapy. *Angiology* 28:1,1977.
- 60.— Dormandy, J. R., Reid, H. L.: Controlled defibrination in the treatment of peripheral vascular disease. St. James Hospital. London, England, 1979.