

DR. JESÚS MARTÍNEZ SÁNCHEZ  
DR. ENRIQUE PARAS CHAVERO

# HEMORRAGIAS EN LA TERAPEUTICA CON ANTICOAGULANTES.

## INTRODUCCION

LA TERAPIA ANTICOAGULANTE es aceptada por la mayoría de los investigadores<sup>1, 44</sup> que debe formar parte del programa de la fase aguda del infarto del miocardio. Cuadro I. Hilden<sup>2</sup> y otros<sup>39, 43</sup> han dudado de sus beneficios e indican que son mayores los peligros que pueden derivarse de su uso.

Es la utilidad terapéutica del empleo de los anticoagulantes por tiempo prolongado o indefinido, después de la fase aguda del infarto del miocardio, la que engendra mayor polémica.<sup>50, 52</sup> Los trabajos de Wright<sup>1, 7, 16</sup> Nichol,<sup>3</sup> Owren,<sup>4</sup> y otros<sup>45, 46</sup>, señalan reducción en la mortalidad, en la recurrencia de infartos y fenómenos tromboembólicos de los pacientes bajo tratamiento anticoagulante prolongado en

relación a los que se administró por corto plazo; Cuadro II; sin embargo, parece ser que la metodología empleada en algunos de estos trabajos es criticable y puede falsear los resultados<sup>47, 51</sup>. Por otra parte, Harvaland, Hilden<sup>5</sup> y otros<sup>11, 41, 42, 49</sup> sostienen que el empleo de anticoagulantes por periodos prolongados, lleva implícito el riesgo de facilitar las hemorragias y que el beneficio que de dicha práctica se deriva, es tan pequeño, que no se justifica su empleo. Tabla II

Es la Hemorragia<sup>8, 17, 18, 19, 36, 40, 48</sup> el riesgo más importante y significativo de la terapia anticoagulante. Después de los primeros cinco años de introducida la práctica de esta terapia, fue cuando declinó la frecuencia de sangrados; antes de este tiempo se llegó a considerar al Dicumarol<sup>9</sup> como una de las drogas más peligrosas.

La reducción en la frecuencia de las hemorragias en los últimos años se debe a diversos factores: el

Dr. Jesús Martínez Sánchez. Adscrito de la Unidad de Terapia Intensiva. Encargado de la sección de electrocardiografía dinámica del Servicio de Cardiología del Hospital Español.

Dr. Enrique Paras Chavero. Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Español.

médico conoce más claramente el tipo de pacientes que pueden ser colocados bajo este tipo de tratamiento; los efectos de los diferentes anticoagulantes y su modo de acción,<sup>9, 10, 12, 13</sup> es ahora mejor conocido; la experiencia en el manejo de las dosis adecuadas ha aumentado y los aspectos del control por el laboratorio han mejorado. El resultado final ha sido un menor riesgo en el sangrado y una mayor eficiencia terapéutica.

Es el propósito del presente trabajo analizar los accidentes hemorrágicos en pacientes bajo tratamiento anticoagulante, tanto en la fase aguda del infarto del miocardio como a largo plazo, así como las causas y magnitud de dichos sangrados.

Cuadro No. 1

## ANTICOAGULANTES A CORTO PLAZO

Autores	Número pacientes		Mortalidad	
	Control	Tratados	Control	Tratados
1.—Wright	442	589	23.4	16.0
2.—Beckwith y Gage	100	108	28.0	16.7
3.—Bresnick	128	122	12.5	18.9
4.—Carmichel y Oetting	43	30	16.3	13.3
5.—Feldman	76	76	30.3	30.0
6.—Furman	261	82	40.2	15.9
7.—Greisman y Marcus	100	75	35.0	9.3
8.—Hilton	38	38	23.7	13.2
9.—Holten	256	174	35.9	22.4
10.—Louden y Peason	125	75	40.8	25.3
11.—Manchester y Rabkkin	150	150	28.0	12.0
12.—Mullins	120	174	22.5	7.5
13.—Parker y Barker	100	100	13.0	11.0
14.—Peter y Doenges	86	110	25.6	10.9
15.—Rashkoff	145	142	26.2	12.7
16.—Richter y Swiller	150	150	33.3	11.3
17.—Schilling	60	60	40.0	16.7
18.—Shnur	—	89	—	23.7
19.—Smith y Keyes	731	189	25.6	14.3
20.—Tolloch y Gilchrist	84	70	40.5	22.9
21.—Vander Veer	51	35	35.3	8.0
22.—Zeluff y Field	100	80	40.0	25.0
Total	3,254	2,513	28.7	15.0

Cuadro No. 2

## ANTICOAGULANTES A LARGO PLAZO

Autores	Número pacientes		Mortalidad	
	Control	Tratados	Control	Tratados
1.—Nichol (1958)	—	78	—	17.0
2.—Bjerkelund (1957)	118	119	5.7	2.2
3.—Suzman (1955)	88	82	33.0	7.3
4.—Keyes (1956)	234	121	15.0	3.3
5.—Owren (1962)	1613	131	12.0	5.9
6.—Manchester (1957)	200	204	43.0	7.8
7.—Seaman (1966)	80	88	20.7	19.3

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron cuatrocientos dieciocho expedientes del Archivo Clínico del Hospital Español con diagnóstico de infarto del miocardio, atendidos en los años de 1960 a 1965. De éstos se descartaron 159 por faltarles datos pertinentes; veintidós más se eliminaron por no haberse utilizado anticoagulantes por diferentes razones. Los restantes 237 expedientes, son los utilizados para este estudio. Se trata de pacientes con infarto del miocardio comprobado, clínica, electrocardiográficamente y por exámenes de laboratorio, habiendo estado todos ellos con terapéutica anticoagulante.

De estos 237 pacientes, 200 pertenecen al sexo masculino y 37 al sexo femenino, lo que da una proporción de 6.4 hombres por cada mujer.

La edad de estos sujetos va desde los 24 a los 87 años. En el cuadro 3 se muestran estos datos.

Cuadro No. 3

## DISTRIBUCION SEGUN EDAD

Décadas	3	4	5	6	7	8	9
Número	2	6	33	70	86	36	4
%	.8	2.4	14	29.6	36.4	15.2	1.6
				66%			

*Tipos de anticoagulantes usados.*—En todos los pacientes se inició el tratamiento anticoagulante con heparina, 5 cc cada 4 a 6 horas durante 24 a 48 horas o hasta el efecto terapéutico de los anticoagulantes

orales. En la mayoría de los casos, se usó el Warfarin Sódico; en los casos tratados de 1960 a 1961, se inició la terapéutica con Liquemine y se continuó con Tromexán, pero todos estos casos fueron cambiados posteriormente a Warfarin Sódico; la dosis inicial de éste fue de 20 a 30 mgm el primer día y después 5 a 10 mgm diarios.

*Control de laboratorio.*—El método utilizado en el control de estos pacientes fue el tiempo de protrombina de Quick. Las determinaciones en los primeros días del tratamiento, se hicieron cada tercer día y en algunos casos diariamente; después del primer mes, es decir, una vez pasada la fase aguda y dado de alta del hospital el enfermo, las determinaciones se hicieron durante los dos primeros meses, cada dos semanas y este intervalo se prolongó después a una determinación cada mes. Pero si los niveles del tiempo de protrombina salían de los considerados como terapéuticos, que son del 20% al 30%, se podía acortar el tiempo entre las determinaciones y hacerlas tan frecuentes como fuera necesario para controlar las variaciones en las dosis.

La dosis de anticoagulante para cada paciente, era indicada después de conocer los tiempos de protrombina que se realizaban el día anterior a la consulta, haciendo los ajustes necesarios.

Todos los pacientes fueron informados ampliamente de la naturaleza del tratamiento, advirtiéndoseles los riesgos del mismo y la necesidad de notificar rápidamente cualquier tipo de sangrado. Asimismo se les instruyó sobre la conveniencia de que no tomaran ningún otro medicamento sin autorización médica. Para facilitar el control de la medicación, se les dio a todos los enfermos unas cartulinas en donde constan las dosis que deben tomar cada día, la fecha en que tiene que hacerse el examen de protrombina y, en el reverso, una serie de indicaciones e instrucciones sobre la vigilancia y forma de evitar las hemorragias.

La duración de la terapia llegó hasta cinco años y siete meses. Se consideraron como tratados a corto plazo a los que lo fueron sólo en fase aguda, es decir, durante un mes o menos; este grupo lo forman 61 pacientes. Los otros 176 pacientes se consideraron dentro de la terapia anticoagulante a largo plazo, pues la recibieron por períodos mayores a un mes.

Las causas de suspensión de los anticoagulantes más comunes fueron: falta de cooperación de los pacientes, sangrado y deserción.

La distribución de los pacientes según el tiempo

de tratamiento, se encuentra detallada en el cuadro No. 4.

El total de meses-paciente terapia en la serie, fue de 6,504 meses. El promedio de duración del tratamiento por paciente fue de 27.4 meses.

El número de infartos en los pacientes al establecerse la terapéutica con anticoagulantes, es como sigue: primer infarto 115 pacientes; segundo infarto 21 pacientes y solamente un caso con cuatro infartos.

Las contraindicaciones para establecer la terapéutica anticoagulante, se consideraron en dos grupos<sup>8,12,14</sup>: absolutas y relativas. Las primeras son: falta de preparación del médico en el uso de estos fármacos, insuficiencia hepática o renal severa, úlcera gastroduodenal activa, hipertensión arterial severa, discrasias sanguíneas, sangrados, operaciones en las que se hayan dejado tubos de drenaje, operaciones recientes sobre los ojos, cerebro o columna vertebral. Las segundas: bradipsiquia del paciente, mal control de laboratorio, endocarditis bacteriana, úlcera gastroduodenal inactiva, hernia hiatal, desnutrición, diarrea acentuada, insuficiencia hepática o renal moderadas, embarazo.

Cuadro No. 4

## DURACION DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

Tiempo	Número	%
0 a 1 mes	61	26.1
1 a 11 meses	83	35
12 meses a 2 años	40	16.8
2 a 3 años	18	7.5
3 a 4 años	9	3.7
4 a 5 años	15	6.3
5 a 6 años	11	4.6

Del grupo de 237 pacientes que fueron tratados con anticoagulantes, 98 (41%) de ellos tenían contraindicación relativa para el uso de esta terapéutica y se encuentran detallados en el Cuadro No. 5

Cuadro No. 5

## ANTECEDENTES Y SANGRADOS

Tipo	Antecedentes		Sangrados	
	Número	%	Número	%
Úlcera gastroduodenal	23	10.0	5	21
Hernia diafragmática	8	3.2	6	75
Insuficiencia renal	1	0.4	—	—
H. A. Diastólica	12	5.0	2	16
H. A. Sistólica	33	14.1	2	7
Insuficiencia hepática	1	0.4	—	—
Hemorroides	3	1.2	2	66
H. A. y Hernia D.	2	0.8	1	50
U. G. D. y Hernia D.	2	0.8	1	50
H. A. y U. G. D.	9	3.5	—	—
H. A.—U. G. D.—Hernia D.	4	1.6	—	—
Totales	98	41.0	19	19.5

## RESULTADOS

En el grupo de 237 pacientes con infarto del miocardio y bajo tratamiento anticoagulante, cincuenta sufrieron hemorragias de diversa índole y severidad en una o más ocasiones. Esta cifra corresponde al 21% de la serie total. De estos 50 pacientes, veintidós (9.2%) se encuentran en el grupo de sangrados mayores y veintiocho (11.8%) en el de sangrados menores. Cuadro No. 6.

Cuadro No. 6

## PACIENTES CON SANGRADO

	Número	%
Pacientes	50	21.0
Sangrado mayor	22	9.2
Sangrado menor	28	11.8

La relación entre la edad y el sangrado de estos cincuenta pacientes, se encuentra en el Cuadro No. 7. Se observa claramente que la mayor frecuencia de sangrados es durante la octava década y que en los sujetos más jóvenes, la frecuencia de hemorragia es menor.

Cuadro No. 7

## RELACION DE EDAD Y SANGRADO

Décadas	3	4	5	6	7	8	9
Número	—	—	5	10	22	12	1
%	—	—	15	14	25	33	25

Para analizar los accidentes hemorrágicos en los 237 pacientes, se consideraron de dos tipos, según su magnitud e importancia<sup>3</sup>: sangrados menores del tipo de las hematurias, equimosis, petequias, epistaxis, gingivorragias; sangrados mayores: hematemesis, melenas, rectorragias y hemorragias cerebrales.

Se examinó por separado el número de pacientes con sangrado y el número total de episodios hemorrágicos en la serie; quiere esto decir que si un paciente presentó sangrado en dos o más ocasiones, se cuentan dos o más episodios hemorrágicos para obtener el total de éstos; pero para el total de pacientes con sangrado, se considera sólo al paciente sin importar las veces que haya sangrado. Cuando un paciente presentó un episodio de sangrado mayor y otro de sangrado menor, se tomó en cuenta sólo el de mayor importancia y se clasificó en el grupo de pacientes con sangrados mayores; para el efecto del total de episodios hemorrágicos se incluyó en los dos grupos.

En lo que respecta al sexo de estos cincuenta pacientes, ocho fueron del sexo femenino y cuarenta y dos del sexo masculino, lo cual constituye el 21% para cada grupo correspondiente.

En los 61 pacientes tratados a corto plazo, nueve de ellos presentaron sangrados, seis (9%) con sangrado mayor y tres (4.5%) con sangrado menor. En los 167 pacientes del grupo con tratamiento a largo plazo, presentaron sangrado cuarenta y uno, dieciséis (9%) con sangrado mayor y veinticinco (14%) con sangrado menor. Cuadro No. 8.

El número de los episodios hemorrágicos fue de sesenta, pues hubo pacientes que sangraron en más de una ocasión; correspondieron veintidós episodios a sangrados mayores y treinta y ocho a sangrados menores, sus diferentes formas se encuentran en el Cuadro No. 9

Los episodios hemorrágicos están distribuidos en la siguiente forma, en relación al tiempo en que ocurrieron durante la terapia: entre los mayores, que fue-

HEMORRAGIAS EN LA TERAPÉUTICA CON ANTICOAGULANTES

Cuadro No. 8

PACIENTES CON SANGRADO A CORTO Y LARGO PLAZO

	Corto plazo	Largo plazo
No. de Pacientes	61	167
Sangrado mayor	9%	9%
Sangrado menor	4.5%	14%

ron veintidós, se presentaron seis durante el primer mes de tratamiento, ocho durante el periodo de dos a once meses, tres durante el primer año, dos a los cuatro años y tres a los cinco años; entre los treinta y ocho episodios de sangrado menor, se presentaron tres durante el primer mes, ocho en el periodo de dos a once meses, cinco en el primer año, cinco a los dos años, uno a los tres años, cinco a los cuatro años y once a los cinco años.

Cuadro No. 9

FORMAS DE SANGRADO

Hematemesis	10	Petequias	1
Melena	7	Gingivorragia	1
Hematuria	7	Hemartrosis	1
Epistaxis	6	Quemosis	1
Hematomas	6	Esputo hemoptico	1
Equimosis	4	Metrorragia	1
Sangrado laríngeo	3	Hemorragia coroidea	1
Hemorragia cerebral	3	Hemorragia Carrillo	1
Púrpuras	2	Hemorragia por extrac-	
Rectorragia	1	ción dentaria	1
Sangrado por fisuras		Hemorragia por herida	
Hemorroidales	1	en arteria humeral	1
Total de episodios			60

Los sangrados fueron divididos en tres grupos según los factores causales: 1er. grupo.—Tiempo de protrombina menor del 30%, sin otra causa aparente. 2o. grupo.—Presencia de una causa orgánica y tiempo de protrombina arriba del 30%. 3er. grupo.—Presencia de una causa orgánica y tiempo de protrombina abajo del 30% (en este grupo se encuentran incluidas otras causas, tales como asociacio-

nes medicamentosas). En el primer grupo hay veintiún episodios hemorrágicos (35%), cinco mayores y dieciséis menores. En el segundo grupo son dieciocho episodios hemorrágicos, cuatro mayores y catorce menores. En el tercer grupo son veintiún episodios hemorrágicos (35%), trece mayores y siete menores. Aunque el porcentaje es el mismo en el primero y tercer grupos, no así el tipo de sangrados, pues de los veintiún episodios del primer grupo sólo el 23% son mayores, en cambio en el tercer grupo de los veintiún episodios, el 61% corresponde a sangrados mayores.

Considerando los sesenta episodios hemorrágicos como el 100%, observamos que sólo veintiún episodios (35%) tuvieron aparentemente como causa única la hipoprotrombinemia, pues en los otros treinta y nueve episodios (65%) hubo otras causas asociadas. La hipoprotrombinemia importante, del 10% o menos, se encontró sólo en diez episodios hemorrágicos (16%), en ocho de ellos la actividad de la protrombina era menor de 10% y en dos del 10%. Se observó melena en dos casos, epistaxis en tres casos, hematuria en dos casos, hematemesis en dos casos y rectorragia en un caso. De estos diez episodios, en cuatro se encontró una causa orgánica pre-disponible: un caso de hematemesis con hipertensión arterial sistólica; un caso de hematemesis con úlcera gastroduodenal y otro con hernia hiatal; en el caso de rectorragia, había hemorroides. Sólo en seis episodios existieron tiempos de protrombina del 10% o menos como causa única de sangrado, esto corresponde al 10% del total, en el otro 90% (54 episodios) los tiempos de protrombina fueron mayores del 10%.

Cuadro No. 10

PROTROMBINA Y SANGRADOS

	Número	Mayores	Menores
Protrombina < 30%	21	5	16
Protrombina > 30%	18	4	14
y			
A. orgánico			
Protrombina < 30%	21	13	7
y			
A. orgánico			
Protrombina < 10%	10	5	5
Con factor orgánico	4	3	1
Sin factor orgánico	6	2	4

En el tercer grupo, el sangrado fue precipitado en tres casos por el uso de otros medicamentos: un paciente con úlcera gastroduodenal e hipertensión arterial, tomó corticoides y presentó un cuadro de púrpura; otros dos pacientes con antecedentes de hernia hiatal, tomaron antirreumáticos del tipo de la Butazolidina, uno de ellos tuvo melena y el otro hematemesis; en otro caso encontramos que el sangrado se debió a una herida en la arteria humeral causada al colocar un catéter de polietileno. En casi todos los casos de hematomas o equimosis, se encuentra asociado un factor traumático, en tres de ellos éste fue una inyección intramuscular.

La frecuencia de accidentes hemorrágicos en relación con el tiempo total de terapia, que es de 6,504 meses, es de 0.0091 y de 0.110 episodios hemorrágicos por año de terapia y por paciente, correspondiendo a sangrados mayores 0.0033 hemorragias por mes y 0.040 por año. Los sangrados menores fueron 0.0058 por mes y de 0.070 por año. Es decir que se presentó un accidente hemorrágico cada nueve años de terapia anticoagulante y un sangrado mayor cada venticinco años.

Hubo tres casos de sangrado fatal, todos ellos hemorragias cerebrales: en uno la hemorragia ocurrió con un tiempo de protrombina del 14% y sin tener el paciente ningún antecedente que facilitara el sangrado, en los otros dos casos, había antecedentes de hipertensión arterial diastólica, con cifras de 110 a 120; al presentarse la hemorragia, uno de ellos tenía tiempos de protrombina arriba del 30% y el otro por abajo de este nivel.

El índice de mortalidad por anticoagulantes, es de 1.2% en la serie y la frecuencia en relación con pacientes-mes de tratamiento es de 0.0004 muertes y de 0.005 por año; una muerte por hemorragia cada 180 años de terapia.

De los 237 pacientes, noventa y ocho tenían antecedentes que los colocaban como "pacientes con contraindicación relativa", de éstos, 19 presentaron sangrados, quince mayores y cuatro menores. Los otros 31 pacientes que sangraron no tenían ningún antecedente, siete presentaron sangrado mayor y veinticuatro sangrado menor. Cuadro No. 11.

Del grupo de 19 pacientes con antecedentes y que sangraron, el 80% presentaron sangrado mayor, en cambio en los pacientes sin antecedentes y que sangraron, las hemorragias mayores fueron solamente el 22%.

Recíprocamente, de los veintidós pacientes con sangrado mayor, en quince (68%) había antecedentes importantes que señalaban contraindicación relativa, en los otros siete (32%) no existían antecedentes.

Cuadro No. 11

## RELACION DE PACIENTES CON SANGRADOS Y ANTECEDENTES

PACIENTES	SANGRADOS			
	MAYOR		MENOR	
	Número	%	Número	%
Sin antecedentes	7	32	24	86
Con antecedentes	15	68	4	14

El tratamiento de los sangrados se hizo de acuerdo a su importancia: en los pacientes que presentaron sangrados menores, sólo se disminuyó la dosis de anticoagulantes y se dio vitamina K en algunos; en los pacientes con sangrados mayores, se suspendieron los anticoagulantes definitivamente y se dio vitamina K; dos casos en que el sangrado fue por heparina, se trataron administrando protamina. Sólo en dos pacientes con úlcera gastroduodenal que presentaron hematemesis el sangrado fue de tal gravedad, que ameritó transfusión de sangre total: en uno de ellos de 500 cc y en el otro de 1 000 cc.

## COMENTARIOS

En la revisión de 237 enfermos coronarios sometidos a anticoagulantes por un promedio de 27.4 meses por paciente, se encontró 21% de hemorragias, 9.2% mayores y 11.8% menores. En relación con las cifras dadas por otros autores, existe lo siguiente: Wright en su serie reporta un porcentaje de sangrado del 15.3%, más de la mitad de esta cifra corresponde a sangrados menores<sup>1</sup>. Nichol<sup>3</sup> encontró en sus pacientes un 20.1% de sangrados, de éstos el 16% fueron menores y el 4% fueron mayores. Harvaland y Hilden,<sup>5</sup> tienen un 35% de sangrados, de los cuales el 26% corresponde a menores y el 9% a

mayores. Tulloch y Wright,<sup>24</sup> en su serie de doscientos pacientes tratados a largo plazo, encontraron el 18.9% de sangrados con 70 episodios hemorrágicos. Emmet Wright y Adams<sup>25</sup> en 115 pacientes reportan el 10.5% de sangrados, de los cuales el 5.25% son menores y el 5.25% mayores. Charles<sup>26</sup>, en 181 pacientes encontró el 27% de sangrados, 7% mayores y 20% menores. Keyes, Drake y Smith,<sup>23</sup> en 121 pacientes dan una frecuencia de sangrado del 42.2%, con el 13.2% de sangrados mayores y el 29% de sangrados menores en un total de 54 episodios hemorrágicos. Como se puede ver, nuestro porcentaje concuerda con los hallazgos de otros autores, pues si bien hay quienes reportan cifras menores de sangrado, los hay también que dan cifras más altas; en los sangrados mayores nuestro porcentaje es de los más altos, pues los reportados casi todos son menores.

La edad en que se presentaron con más frecuencia los episodios hemorrágicos, es la octava década lo que ya ha sido citado por Pearson,<sup>27</sup> Sise<sup>28</sup> y Peyman.<sup>35</sup>

El sexo no influye ni modifica la frecuencia de los sangrados.

En el grupo 61 pacientes tratados a largo plazo, el 15% de sangrados es alto en relación con los citados por Douglas<sup>6</sup> que da solamente el 5% al 6% en esta fase, señalando que una tercera parte corresponde a sangrados mayores y las otras dos terceras partes a sangrados menores, en nuestra serie esto último es a la inversa.

En el grupo de 61 pacientes tratados a corto plazo, encontramos el 23% de sangrados, por lo que aquí también diferimos de la opinión de Douglas que dice que las hemorragias son más frecuentes en el tratamiento a corto plazo y en cambio coincidimos con Nichol<sup>3</sup> que opina que las hemorragias son más frecuentes en los pacientes tratados a largo plazo, pues en el transcurso del tiempo, es más probable que en estos enfermos se presenten factores que propicien el sangrado no existentes al iniciarse el tratamiento como pueden ser: infecciones, cambios en la dieta, traumatismos, aparición de úlcera gástrica, etc.

La división de los episodios hemorrágicos en grupos, según el factor causal, nos permite observar que las hemorragias con tiempos de protrombina útiles o bajos es sólo el 35%, el otro 65% tuvo otra causa diferente o unida a la anterior. La inversión en la proporción de sangrados mayores en el tercer grupo, en relación con el primero, nos hace pensar que el principal factor en los sangrados mayores es de ori-

gen orgánico. Sólo en seis episodios, encontramos tiempos de protrombina del 10% o menos, y sólo en seis casos esto fue la única causa del sangrado, de los cuales sólo dos fueron mayores; por lo que pensamos que la hipoprotrombinemia acentuada es rara causa de sangrado mayor.

Douglas y otros<sup>6, 37, 38</sup> señalan la peligrosidad de las drogas antirreumáticas durante la terapia anticoagulante, confirmamos esto en el caso de dos pacientes en los que el sangrado se precipitó por la administración de butazolidina. La asociación de corticoides provocó un cuadro purpúrico, en uno de nuestros casos.

El tipo de sangrado más frecuente en nuestros pacientes fue la hematemesis, le siguió la melena y la hematuria; esta última, varios autores<sup>29, 33</sup> la señalan como la forma de sangrado más frecuente, en nuestra experiencia es la más frecuente de los sangrados menores.

Los tipos de sangrado gastrointestinal más frecuentes fueron: melena, hematemesis y rectorragia; no hubo hemoperitoneo o hemorragias retroperitoneales citadas en la literatura.<sup>6</sup> Encontramos citado también<sup>31, 32, 33, 34</sup> el hemopericardio como una complicación no rara e importante en la terapéutica con anticoagulantes después del infarto del miocardio, en nuestra serie no hubo ningún accidente de este tipo.

Se presentó un caso de hemorragia coroidea en un paciente con hipertensión arterial y tiempos de protrombina útiles, esta forma de sangrado no se encontró reportada por la literatura.

Hubo dos casos de púrpura, forma de sangrado citada frecuentemente como complicación de la terapia anticoagulante con cumarínicos; Douglas opina que es por el efecto que tienen estos anticoagulantes sobre la pared de los capilares aumentando su permeabilidad y fragilidad; según varios autores, esto se debe a ruptura de fibras elásticas, necrosis hialina de la pared del vaso y dilatación de éste, otros autores no aceptan que los cumarínicos produzcan alteración en la pared vascular.

La frecuencia de una hemorragia cada nueve años de tratamiento, es similar a la citada por varios autores: Keyes,<sup>23</sup> Drake<sup>21</sup> y Smith<sup>15</sup> tienen un accidente hemorrágico cada doce años y medio de tratamiento, Bjerkelund<sup>20</sup> cada trece años, Nichol y Keyes cada nueve años, Fuller cada diez años, Borchgrevink<sup>22</sup> cada catorce años, Balanger Vitro<sup>17</sup> cada nueve años. Bjerkelund considera sólo accidentes hemorrágicos

mayores para obtener esta frecuencia, pues una vez incluidos los menores, aumenta a un accidente hemorrágico cada ocho años. En nuestra serie si sólo incluyéramos sangrados mayores, tendríamos una frecuencia de un accidente hemorrágico cada veinticinco años de terapia.

Nuestra mortalidad por hemorragia del 1.2% es similar a la de otros autores: Harvaland<sup>5</sup> reporta en 145 pacientes una muerte por hemorragia cerebral, es decir, una mortalidad del 0.9%. Nichol<sup>30</sup> en 1091 pacientes, tiene 4 muertes por hemorragia cerebral y 2 por hemopericardio, con 5% de mortalidad en sus pacientes tratados. Charles<sup>26</sup> en 181 pacientes, tiene una muerte por hemorragia cerebral (0.11%). La hemorragia cerebral parece ser la forma de sangrado por anticoagulantes que con más frecuencia provoca la muerte; Russek y Zohman<sup>31</sup> en ciento veintidós pacientes muertos por hemorragias durante la terapia anticoagulante la encuentra como causa en el 36%.

#### RESUMEN Y CONCLUSIONES

1.—Se estudiaron 176 pacientes sometidos a anticoagulantes a largo plazo y 61 a corto plazo. La frecuencia de hemorragias mayores fue del 9% en los dos grupos. Las hemorragias menores fueron de 14%

en el grupo a largo plazo y de 4.5% en el de corto plazo.

2.—Se consideró que se presenta una hemorragia cada nueve años de terapia anticoagulante; si se incluyen sólo las hemorragias mayores, una cada 25 años de terapia.

3.—Las hemorragias mayores predominaron en aquellos que tenían lesión orgánica agregada; pensamos que la disminución de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K tuvieron un papel coadyuvante.

4.—Creemos que debe hacerse una revisión de las llamadas "Contraindicaciones relativas"; deberá hacerse una cuidadosa consideración sobre ellas, tratando de obtener su control, antes de usar los anticoagulantes. Será ésta una buena medida para reducir la frecuencia de los sangrados mayores.

5.—La mortalidad por anticoagulantes fue de 1.2% lo que corresponde a una muerte cada 180 años de terapia anticoagulante. En el grupo estudiado la hemorragia causante de la muerte fue cerebral.

6.—Ni las hemorragias, ni la mortalidad ligadas al uso de anticoagulantes, son hechos suficientes que impidan su uso en enfermos bien seleccionados y correctamente controlados.

#### REFERENCIAS

1. WRIGHT, L. S., MARPLE, CH. D., BECK, D. F.: **Myocardial Infarction. Its clinical manifestations and treatment with anticoagulants.** Edited by Grune & Stratton, New York, 1954.
2. HILDEN, T., IVERSON, K.: **Anticoagulant therapy in myocardial infarction.** *Lancet*, 2:327, 1961.
3. NICHOL, E. S. and BORG, J. F.: **Long-term dicumarol therapy to prevent recurrent coronary artery thrombosis** *Circulation*, 1:1097, 1950.
4. OWREN, P. A.: **Symposium on anticoagulant treatment.** *Brit. Med. J.* 11:467, 1962.
5. HARVALAND, S., HILDEN, T.: **Long term anticoagulant therapy after acute myocardial infarction.** *Lancet*, 2:626, 1962.
6. DOUGLAS, A. S.: **Anticoagulant therapy** Edited by F. A. Davis Co., Philadelphia, 1962.
7. WRIGHT, I. S.: **The discovery and early development of Anticoagulants.** A historical symposium. *Circulation*, 19: 73, 1959.
8. ESCUDERO, J.: **Teoría y práctica del tratamiento anticoagulante a largo plazo.** *Principia Cardiológica*, 6:356, 1959.
9. GOODMAN, L. S. and GILMAN, A.: **Bases Farmacológicas de la Terapéutica.** Editado por Editorial Hispano Americana. México, 1962.
10. ESCUDERO, J., Mc DEVITT, E., WRIGHT, I. S.: **Dicumarol, Coumadin, Marcumar y Tromexan: Comparative study of their action on the clot as register by the thrombelastogram.** *Circulation*, 20:405, 1959
11. VAN CLEVE, R. B.: **Experience in the long-term anticoagulant therapy stopened.** *J.A.M.A.*, 196: 13, 1966.



HEMORRAGIAS EN LA TERAPÉUTICA CON ANTICOAGULANTES

12. ALEXANDER, B., STANFORD, W.: **A Guide to Anticoagulant Therapy.** American Heart Association, New York 1961.
13. FREMONT, R. E., JAGENDORF, B.: **Clinical study of Warfarin, a new anticoagulant.** J.A.M.A., 165: 314, 1955.
14. MENDEZ, L.: **Estado actual de la terapéutica anti-coagulante.** Principia Cardiológica, 1: 79, 1954.
15. SMITH, P. C.: **Fatal Agranulocytosis due to Pheny-lindanedicene.** Ann. Intern. Med., 51:617, 1959.
16. WRIGHT, I. S., MARPLE, CH. D. and BECK, D. F.: **Report of the Commites for the evaluation of Anti-coagulant in the treatment of coronary thrombosis with myocardial infarction.** Amer. Heart J., 36:801, 1948.
17. BALANGUER-VITRO, I., VILALTA, C.: **Tratamiento anticoagulante a largo plazo en la cardiopatía corona-ria.** Arch. Españ. de Med. Int., 9:2, 1963.
18. SUZMAN, M. M., RUSKIN, H. D. and GOLBERG, B.: **An evaluation of the effect of continuous long term anticoagulant therapy on the prognosis of myocar-dial infarction.** Circulation, 12:338, 1955.
19. MANCHESTER, B.: **The value of continuous (1 to 10 years) long term anticoagulant therapy.** Ann. Intern. Med., 47: 1202, 1957.
20. BJERKELUND, C. J.: **The effect of long-term treat-ment with dicumarol in myocardial infarction.** Acta Med. Scand., 158: suppl 330: 1, 1957.
21. **Report of the Working Party on Anticoagulant Ther-apy in coronary thrombosis to the Medical Research Council: An assessment of long-term anticoagulant administration after cardiac infarction.** Brit. Med. J. 1: 803, 1959.
22. BORCHGREVINK, C. F.: **Long-term anticoagulant therapy in angina pectoris and myocardial infarction.** Acta Med. Scand. Suppl. 359:1, 1960.
23. KEYES, J. W., DRAKE, E. H., SMITH, F. J.: **Survival Rates after Acute Myocardial Infarction with Long-Term Anticoagulant Therapy.** Circulation, 14: 254, 1956.
24. TULLOCH, J., WRIGHT, I. S.: **Long term antioa-gulant therapy. Further experiences.** Circulation, 9: 823, 1954.
25. WRIGHT, E., ADAMS, S.: **Anticoagulant therapy in ambulatory patients.** Circulation, 9: 741, 1954.
26. CHARLES, A. S. JR.: **Anticoagulants in the private practise.** Circulation, 9:652, 1954.
27. PEARSON, H.: **The early complications of cardiac infarction.** Brit. Med. J., 2:4, 1953.
28. SISE, H. S., MOLONEY, W. C. and GUTTAS, C. G.: **Studies on the anticoagulant phenindione.** Amer. Heart J., 53: 132, 1957.
29. OLWIN, J. H.: **The control of dicumarol therapy.** Amer. J. Med. Sci., 217: 427, 1949.
30. NICHOL, E. S., KEYES, J. W., BORG, J. F. and COWOKERS: **Long term anticoagulant therapy in coronary atherosclerosis.** Amer. Heart J., 55: 142, 1958.
31. RUSSEK, H. I., and ZOHMAN, B. L.: **Anticoagulant therapy in acute myocardial infarction. A survey of specialts opinions concerning indications, results and dangers.** Amer. J. Med. Sci., 225:8, 1953.
32. GOLDESTSTEIN, R. and WOLF, H.: **Hemorrhagic peri-carditis in acute myocardial infarction treated with bishydroxycoumarin.** J.A.M.A., 146: 616, 1951.
33. IZZO, P. A., STEVENS, R. C. and RODRIGUEZ, C. E.: **Hemopericardium associated with anticoagulant therapy.** Arch. Intern. Med., 92:350, 1953.
34. ROSEE, O., OTT, R.: **Hemopericardium with tampo-nade during anticoagulant therapy of myocardial infarction. Report of a case with recovery following pericardiotomy.** J.A.M.A., 152:1221, 1953.
35. PEYMAN, M. A.: **The significance of hemorrhagic during the treatment of patients with the coumarin anticoagulants.** Acta. Med. Scand., Suppl.: 339, 1958.
36. ROSS, J., Van JOOST, H. E.: **The cause of Bleeding During Anticoagulant Therapy.** Act. Med. Scand, 178: 129, 1965.
37. EBERT, R. V.: **Oral anticoagulants and Drug Inte-raction.** Arch. Intern. Med., 121:373, 1968.
38. HUNNINGHAKE, D. B., AZANOFF D. L.: **Drugs Interaction with Warfarin.** Arch. Int. Med., 121:349, 1968.
39. WASSERMAN, A. J., GUTTERMAN L.: **Anticoagu-lants in myocardial infarction.** Am. Heart. J., 71: 43 1966.
40. COON, W., WILLIS, P.: **Some aspects of the pharma-cology of oral anticoagulants.** Clin Pharm and Theys, 11: 312, 1970.
41. EBERT, R. V., BORDEN, C. W., HIPPI, H. R., HALZ-MAN, D., LYON, A. F. SCHNAPER, H.: **Long term anticoagulant therapy after miocardial infarction. Final report of the Veterans Administration coopera-tive study.** J.A.M.A., 207:2263, 1969.
42. SEAMAN, A. J., GRISWOLD, H. E. REAUME, R. B., RITZMANN L.: **Long term anticoagulant prophylaxis after miocardial infarction.** New Eng. J. Med., 281: 115, 1969.
43. **Report of the Working Party on Anticoagulant Ther-apy in Coronary Thrombosis to the Medical Research Council. Assessment of short-term anticoagulant Administration after Cardiac Infarction.** Brit. Med. J., 1: 335, 1969.

44. WRIGHT, I. S.: Anticoagulants after myocardial infarction. *Brit. Med. J.* 2:188, 1969.
45. International Anticoagulant Review Group. A collaborative analysis of long-term anticoagulant administration after acute myocardial infarction. *Lancet* 1:203 1970.
46. MENWISSEN, O.J.F.T., VERNOOM, A. C., COHEN O., JORDAN, F. L. J. NELEMANS, F. A.: Double blind trial of long term anticoagulant treatment after myocardial infarction. *Acta. Med. Scand.* 186: 361, 1969.
47. GIFFORD, R. H., FEMSTEN, A. R.: A critique of methodology in studies of anticoagulant therapy for acute myocardial infarction. *New Eng. J. Med.*, 280: 351, 1969.
48. EBERT, R. V.: The potential of anticoagulant treatment in acute myocardial infarction. *Circulation.* 40: 271, 1969.
49. MICHALS, L.: Incidence of thromboembolism after stopping anticoagulant therapy. Relationship to hemorrhage at the time of termination. *J.A.M.A.*, 215: 595, 1971.
50. BORDEN, C. W.: The current status of therapy with anticoagulants *Med. Clin. N. Amer.*, 56:235, 1972.
51. GROSS, H. UAID, A. K., LERINE, H. S., HASSON, J.: Anticoagulant Therapy in Myocardial infarction on overview of methodology. *Am. J. Med.* 52:421, 1972.
52. EBERT, R. V.: Use of anticoagulants in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, 65: 903, 1972.