

EXPERIMENTACION EN CLINICA OTORRINOLARINGOLOGICA DE UN NUEVO FARMACO HEMOSTATICO

DR. CAMPAJÓ TORNABELL

Servicio de O. R. L. — Dtor. Dr. G. Capellá
Hospital de la Santa Cruz y San Pablo — Barcelona

«Conviene aplicar el frío cuando sale sangre o amenaza salir, mas no en la parte misma, sino en las inmediatas»

HIPÓCRATES

La especialidad Otorrinolaringológica en su aspecto quirúrgico, practica una serie de intervenciones, tales como la amigdalectomía, adenoidectomía, polipectomía, sinusectomía, etc., en las cuales la hemorragia que puede aparecer en el post-operatorio, en ocasiones sólo puede corregirse mediante la hemostasia espontánea, casi puede decirse «voluntaria» puesto que el especialista no puede realizar en muchos casos la reparación quirúrgica que deja la ablación en su lecho sangrante. Lo mismo sucede en otras ocasiones médico-quirúrgicas como, por ejemplo, las epistaxis, muchas veces rebeldes a los tratamientos usuales. Constituye todo este conglomerado una verda-

dera pesadilla, tanto para el paciente como para el médico, obligando a iniciar la acción quirúrgica sólo cuando el paciente posee una hemostasia perfecta, es decir, lo más fisiológica posible.

La investigación sistemática de las pruebas de coagulación antes del acto operatorio, resulta imprescindible, al objeto de conocer el estado de coagulación del enfermo y determinar el momento oportuno para llevar a la práctica la intervención quirúrgica; en una palabra, se hace indispensable percatarse de lo que se ha dado en llamar «estado hemostático» de cada paciente a fin de evitar desagradables sorpresas.

En principio, y en general cuando se realizan los «tests» ordinarios, es decir: Tiempo de sangría o Duke, tiempo de coagulación, retracción del coágulo y prueba del Lazo o Rumpel-Leede, se encuentran por lo general resultados normales o prácticamente normales, lo cual indica que tales pacientes pueden ser sometidos a la intervención quirúrgica precisa. A pesar de todo, en estos casos, según la práctica y criterio particular de cada cirujano, se acostumbra a administrar algún preparado que «refuerce» la acción hemostática fisiológica normal en estos pacientes.

Ahora bien, en ocasiones, podemos encontrar enfermos con un historial clínico que evidencia una determinada diátesis hemorrágica. Por lo general esto lo revela el propio paciente en la anamnesis previa a que le sometemos o bien nos lo indica el internista o pediatra. En los mismos, los tests ordinarios o de rutina a que nos referíamos anteriormente son insuficientes. Tales casos se apartan ya de nuestro campo y requieren pruebas más complicadas —estudio de las plaquetas, tiempo de protrombina, consumo de protrombina, tromboelastograma, dosis de fibrinógeno, etc. —siendo precisa la ayuda competente de un hematólogo, el cual procederá a un detenido examen hemático e indicará el momento oportuno de la intervención, así como los cuidados y planes terapéuticos necesarios.

El empleo de los diversos hemostáticos de variada índole que se encuentran en el mercado español, ha dado motivo en la época de su aparición a pruebas, estudios, resultados estadísticos, etc., al objeto de dar a conocer la acción farmacológica que se obtenía con dichos preparados.

Asimismo, este estudio lo ha suscitado la presentación de un nuevo fármaco, el cual hemos administrado tanto en el preoperatorio de aquellos pacientes con los «tests» ordinarios algo anormales, como en los casos en que se han presentado cuadros hemorrágicos en el postoperatorio.

Historial farmacológico

El problema de la prevención y tratamiento de las hemorragias, tiene sus comienzos en los inicios de la propia Medicina. Durante el transcurso de los tiempos, innumerables preparados farmacológicos, métodos físicos, quirúrgicos, etc., han intentado solucionar este problema que llega, en ocasiones, a situaciones de verdadero dramatismo.

Hace ya unos años, se usa el adrenocromo monosemicarbazona como elemento hemostático de acción protectora capilar.

Esta sustancia deriva del adrenocromo que es producido por un mecanismo de oxidación biológica de la adrenalina en el cuerpo hu-

mano, sin poseer acción sobre la tensión sanguínea, frecuencia del pulso, respiración, así como tampoco sobre la vasoconstricción ni prácticamente sobre el tiempo de coagulación, proporcionando por tanto, por mecanismo fisiológico vascular, una beneficiosa acción hemostática.

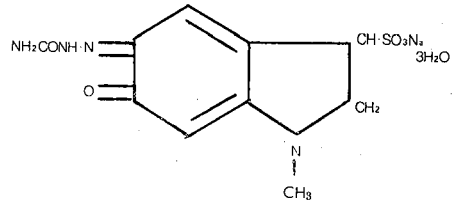
Mas con el descubrimiento de una determinada substancia, surgen luego, en ocasiones, el conocimiento de sus acciones perjudiciales, o por lo menos molestas o poco deseables, y así vemos que por la poca solubilidad en agua del adrenocromo monosemicarbazona, es obligado utilizar un agente solubilizante en gran cantidad, corolario de lo cual es que debería manejarse una solución hipertónica, capaz de ocasionar induraciones o procesos necróticos, con todos sus inconvenientes y complicaciones, después de su administración por vía intramuscular.

Con el fin de soslayar tales desventajas, se estudiaron y analizaron una serie de derivados de síntesis, sin poder lograr la meta deseada y fruto posterior fue la obtención del 1-metil-5-semicarbazona-6-oxo-2, 3, 5, 6-tetrahidroindol 3-sulfonato sódico —Hubercrome— que ha motivado el presente estudio inicial.

Este preparado es completamente soluble en agua, al contrario de lo que ocurría anteriormente con el adrenocromo monosemicarbazona, y al no ser necesario emplear

agentes solubilizantes para su uso parenteral, está privado de efectos colaterales y tóxicos —enumerados anteriormente— pudiendo administrarse libremente bien en cantidad elevada o durante largos períodos de tiempo.

Esta substancia tiene un color anaranjado - amarillo, descomponiéndose a 227-228° C y es, repetimos, muy fácilmente soluble en agua. Tiene la siguiente fórmula desarrollada:



Son autores japoneses principalmente quienes, dentro de distintos campos de la Medicina, han publicado una serie de estudios con los resultados obtenidos, tanto experimentalmente como en clínica humana, y así vemos como Ozawa, Iwao, Kagami y Damo, comprueban la *reducción del tiempo de sangría* en las venas de la oreja del conejo, después de haber administrado un total de 17 preparados y afirmando que el 1-metil-5-semicarbazona-6-oxo, 2, 3, 5, 6-tetrahidroindol 3-sulfonato sódico, posee un *significado efecto hemostático*, en relación al resto de los fármacos experimentados.

También Tatai, Ozawa e Iwao, después de una serie de experimentos, tanto en animales de laboratorio como en el hombre, afirman:

«No podemos decir que el adrenocromo y sus derivados tengan efectos del tipo ACTH sobre el sistema cortical».

Otras experiencias farmacológicas con este preparado, debidas a Hiruma, le permiten llegar a las siguientes conclusiones:

1.º *Toxicidad nula* administrando el producto en dosis y tiempo adecuado en la cavidad abdominal de ratones.

2.º Dosis intravenosas, superiores incluso a las que proporcionan actividad terapéutica, no ejercieron efecto visible sobre la tensión arterial ni la respiración.

Siguiendo con los estudios experimentales, Miyao destaca que el 1-metil-5-semicarbazona-6-oxo, 2, 3, 5, 6-tetrahidroindol 3-sulfonato sódico, *tiene una acción más poderosa sobre el sistema capilar* que el adrenocromo monosemicarbazona. Y al revés, posee una marcada *acción inhibidora de la permeabilidad capilar* comprobado por medio del empleo del Azul Tripan en conejos.

Otros autores han demostrado en experimentación animal, su nula acción sobre el corazón aislado de la rana, así como sobre la función renal: el incremento del volumen sanguíneo, de la filtración glomerular y el volumen de orina.

Expuesto este breve resumen de algunos de los estudios experimentales realizados con la especialidad, nos ocuparemos ahora de la acción

farmacológica del mismo siempre más interesante para el médico, es decir: *las indicaciones clínicas*.

El producto Hubercrome, no posee en clínica una acción exclusiva como hemostático, sino también una serie de propiedades que tienen amplio campo en la cirugía.

Los progresos terapéuticos, quimioterápicos y antibióticos, la perfección y alto dominio de la anestesiología, las eficientes y bien toleradas transfusiones sanguíneas, el estudio sistemático y bien dirigido en el preoperatorio, así como las armas poderosas para seguir el postoperatorio, y también en ocasiones la acción coadyuvante de una Roentgenoterapia preoperatoria, permiten practicar en nuestra especialidad, intervenciones en enfermos con grandes lesiones neoplásicas faringo-laríngeas o bien del macizo maxilo-etmoidal, que antiguamente habrían sido consideradas como inabordables, viéndonos obligados a veces a «grandes extirpaciones faringo-laríngeas», con laboriosos vaciamientos ganglionares, es decir, la extirpación en «monobloc», pero con la contrapartida de la posible aparición de un shock hemorrágico.

La administración del producto que analizamos, en cantidad de 30 a 100 mg. antes de la intervención, o aún durante la misma en perfusión venosa, si se prolonga el acto operatorio, disminuye la pérdida de sangre, por lo que en los casos en los que se presupone una fuerte

pérdida hemática, así como en pacientes con diátesis hemorrágica preoperatoria o con alteraciones hepáticas o arterioescleróticas, la administración profiláctica del producto que nos ocupa ha demostrado ser de alto interés.

La prevención del shock hemorrágico, se ha demostrado en perros a los cuales se les había provocado experimentalmente dicho shock, recuperándose más prontamente si se añadía a la Solución Ringer, el 1-metil-5-semicarbazona-6-oxo, 2, 3, 5, 6-tetrahidroindol 3-sulfonato sódico, es decir, que la aparición de un posible shock hemorrágico puede prevenirse con el uso de Hubercrome por sus dos efectos fundamentales: *hemostático* y como *mantenedor de la tensión sanguínea*.

Asimismo, en el campo experimental se ha comprobado que incluso después de seccionar una porción de glándula hepática y de bazo en perros, y controlando la cantidad de sangre perdida en las referidas exéresis, se veía cómo, en el grupo de animales a los que se había administrado profilácticamente este hemostático, se obtenía una fuerte disminución de la hemorragia, en relación al lote de animales no tratados.

Cuando a veces, en las grandes intervenciones, se emplean transfusiones de sangre de volumen elevado, se observa con frecuencia la aparición de diátesis hemorrágicas, sobre todo si se usa

sangre conservada, ocurriendo entonces que uno de los fines de la transfusión, cual es el de corregir o cohibir una hemorragia, resulta ejercer un efecto contraproducente.

La tendencia hemorrágica a causa de transfusiones de gran volumen, puede ser debida, en opinión de distintos autores, a varios motivos: Disminución de los factores de la coagulación, alteración de los factores vasculares y también debida a fenómenos fibrinolíticos. Es por esta causa que Sunada sugiere la administración de este hemostático no coagulante precozmente, como medida profiláctica para la prevención del fenómeno hemorrágico.

Y aún cuando en el tratamiento del shock hemorrágico la transfusión de sangre es la medida más idónea, en casos de urgencia y en ausencia momentánea de sangre, puede trasfundirse un cocktail a base de Solución Ringer o de dextrosa al 5 % y Hubercrome, ya que dicho fármaco produce una iniciación en la recuperación del shock, reintegrando a los valores normales la tensión arterial y facilitando además un efecto protector capilar y hemostático.

También este producto ha demostrado su eficacia frente a la hipotensión, que puede producirse ante una anestesia intensificada o una hibernación, e incluso en la anestesia espinal.

Otra de las indicaciones señaladas para el empleo de este pro-

ducto, es la prevención de efectos secundarios a consecuencia de la Radioterapia en las enfermedades neoplásicas malignas, según indica Kawahara, al destacar su acción preventiva en la leucopenia motivada por la Roentgenoterapia, en un lote de observación constituido por 15 enfermos.

Asimismo, la *acción local* del producto ha sido utilizada en Ginecología, en casos de hemorragia por carcinoma cervical ulcerado, ignorándose si dicho efecto hemostático «in situ», se debe directamente a la acción del fármaco sobre la pared vascular o no.

Cabe también la posibilidad de su empleo tópico y estudiar esta acción en Otorrinolaringología, en aplicaciones de variada índole, como pueden ser epistaxis, etc.

Hacemos hincapié en resaltar que la administración del producto en Cirugía, puede iniciarse unos días antes del acto quirúrgico o bien durante el curso del mismo, mediante venoclisis con solución de Ringer y desde el punto de vista profiláctico, en las hemorragias postoperatorias se hace indispensable destacar los excelentes resultados de esta especialidad. En tales casos, la administración de Hubercrome por vía parenteral, conduce a la rápida aparición de sus efectos, resolviéndose favorablemente los cuadros hemorrágicos de importancia.

En cuanto al empleo del produc-

to por vía parenteral, es necesario destacar que obtiene una tolerancia perfecta, no siguiéndose reacción local alguna ni molestias regionales, puesto que al carecer prácticamente de efectos colaterales, permite su empleo a dosis elevadas y durante largos períodos de tiempo.

La realización del presente estudio ha sido motivada por el fin de investigar plenamente la acción del preparado en dos grupos de pacientes: Uno de ellos formado por enfermos que presentaban «tests» ordinarios de coagulación con resultados anómalos, con un total de 78 enfermos, y otro grupo en el curso de cuyo postoperatorio se administró Hubercrome, tanto como profiláctico como entre aquellos escasos enfermos en quienes se presentó una hemorragia postquirúrgica: comprende este grupo 9 enfermos.

Podemos afirmar que con el uso de dicho preparado, en pocos días se han normalizado los «tests» ordinarios de coagulación, administrándose un inyectable de 25 mg. diariamente durante 6 días, repitiéndose ulteriormente dichas pruebas. Profilácticamente nos ha dado también muy buenos resultados la presentación en comprimidos, administrándose 6 al día.

El empleo y los resultados de dicho preparado en el postoperatorio, por el poco contingente de hemorragias que han aparecido, parece indicar una evidente acción terapéutica de resultados plenamente satisfactorios.

Conclusiones

1.º La acción hemostática del nuevo Hubercrome, nos permite apreciar una evidente confianza, al proporcionar una normalización del «test» de coagulación, en un 87 % de casos.

2.º No apareció durante la experimentación, fenómeno alguno

de intolerancia en su administración, tanto en inyectables como en comprimidos desde el punto de vista local, como general.

3.º Creemos que será interesante la utilización y prueba de esta especialidad en hemorragias en clínica Otorrinolaringológica, utilizándose «in situ».

BIBLIOGRAFIA

Effects of Adona (AC-17) on circulatory function. — Japan Medical News, n.º 49, 1967, pág. 5-6.

Adona (AC-17) in surgical field. Prevention of a fall in blood pressure due to shock. Japan Medical News, n.º 47, January 1967.

J. K. KEITH, W. W. KEITH. — Effects of Adrenochrome Semicarbazone on blood Loss in the Mouse. — Jour. Pharmaceutical Sciences, 1967, Vol. 56, n.º 8, pág. 997.

Adona (AC-17) in obstetrical and gynecological field. — Japan Medical News, número 48, 1967. Ref. n.º AC-141.

Adona (AC-17) in ophthalmological field. Japan Medical News, 1966 (11). Ref. número AC-138.

Adona (AC-17) in Surgical Field. — Japan Medical News, n.º 46, October 1966; n.º AC-139 a.

Comparison of Adona (AC-17) with Carbazochrome. — Japan Medical News, n.º 51, October 1967.

Efectos de la terapéutica masiva con Adona (AC-17) en las nefropatías. — Japan Medical News, n.º 52, Noviembre 1967.

Adona (AC-17) in hypertension and Arteriosclerosis. — Japan Medical News, número 50, 1967.

GIBERT QUERALTÓ y cols. — Diagnóstico de los síndromes hemorrágicos.

J. FERRÉ. — Hemorragias de la amigdalectomía.

G. PORTMANN. — Oto-Rhino-Laryngologie M. AUBRY y A. LEMARIEY. — Précis d'Oto-Rhino-Laryngologie.

LEDERER. — Enfermedades del oído, nariz y garganta.

JUSTO M. ALONSO. — Tratado de Oto-Rhino-Laringología.

BERTELLI y cols. — Clínica Otorrinolaringológica.

DENKER ALBRECHT. — Otorrinolaringología.