

ESTUDIO EXPERIMENTAL DEL EFECTO DE LA VITAMINA E (ALFA-TOCOFEROL) SOBRE LA CIRCULACIÓN COLATERAL EN LAS OBSTRUCCIONES ARTERIALES

J. PUENTE DOMÍNGUEZ
Catedrático de Histología

RAMÓN DOMÍNGUEZ
Catedrático de Fisiología del C.S.I.C.

Santiago de Compostela (España)

Desde que A. B. VOGELSANG y E. SCHUTE (1946) describieron los efectos de las altas dosis de vitamina E en las afecciones cardíacas, se vienen sucediendo las comunicaciones clínicas de otros autores, con resultados dispares. VOGELSANG (1950) comunica magníficos resultados en la arteriosclerosis, gangrena de Burger, diabetes, descompensación cardíaca, etc.; E. SCHUTE, VOGELSANG y otros (1948) nos hablan de sus buenos resultados en las flebitis y flebotrombosis y en la trombosis cerebral; A. M. BOYD y colaboradores afirman lo mismo en casos de isquemia muscular por obliteración vascular y A. HALL RATCLIFFE (1949) logra mejorías en 25 casos de 41 de claudicación intermitente, resultado favorable que corrobora SCHMIDT (1952). Por el contrario, MAKINSON y colaboradores (1948) y BALL (1948) obtienen resultados negativos, siendo escépticos con respecto a las posibilidades terapéuticas del alfa-tocoferol en las enfermedades vasculares periféricas, opinión que parece ser hoy común entre los clínicos. Las acciones farmacológicas de la vitamina E sobre el árbol vascular han sido poco estudiadas, señalando MARKEES (1950) que favorece el desarrollo de los vasos sanguíneos y aumenta la resistencia capilar. OCHSNER y colaboradores (1950) demuestran que posee una acción inhibidora de la trombina, lo que sería la base racional de su empleo en las trombosis. KAY y BALLA (1950) demuestran, asimismo, que el fosfato de alfa-tocoferol disminuye la actividad de la tromboplastina. Finalmente, ENRIA y FERRO (1951), en un trabajo, del que sólo hemos conocido una breve alusión en «Medicina Española» (1952) después de terminada la parte experimental de nuestro propio trabajo, dicen que los perros en los que producen trombosis

en un segmento aislado de la vena femoral desarrollan con el alfa-tocoferol una acentuadísima circulación colateral, con ausencia de reacción inflamatoria de la pared venosa en el lugar de la lesión.

Vista la contradicción de los datos existentes en la literatura clínica y la escasez de la labor experimental, hemos creído conveniente estudiar el desarrollo

de la circulación colateral en conejos a los que se les producía una obstrucción, aguda o de curso lento, de la arteria femoral.

MÉTODOS

Nos servimos de conejos como animal experimental. La obstrucción aguda se logra por doble ligadura de la arteria, en condiciones asépticas; la progresiva, envolviendo un segmento de la arteria a nivel del arco crural con varias vueltas de celofán comercial. A un grupo de conejos, que se deja como control, no se le da vitamina E. Los restantes son inyectados diariamente, por vía intramuscular, con 10 mi-

lígramos de vitamina E, en forma de Evión o de Etamicán (1).

El estado de la circulación colateral se estudia por medición diaria de las temperaturas rectal y cutánea con un termómetro eléctrico de compensación. Se obtienen, además, clisés arteriográficos de todos los animales, en vivo y en muerto, con solución de yoduro sódico al 40 por ciento, inyectado en la aorta abdominal y siempre a la misma presión. Inmediatamente después de muertos los animales, que se sacrifican tras períodos variables de tiempo, se repite la arteriografía y se hace la preparación anatómica de la región femo-



Fig. 1

Microfotografía de arteria femoral de un conejo, envuelta en celofán. Se observa intensa proliferación del complejo endotelio mesenquimal que obstruye casi por completo la luz del vaso.

1) Agradecemos a las Casas Merck y Alter su amable atención al permitirnos disponer de cantidades considerables de estos productos.

ral y del territorio de distribución de la arteria obstruída, previa repleción con tinta china. Finalmente, se reseca el segmento estenosado para su estudio histológico.

Incidentalmente se hizo un estudio electrocardiográfico repetido de todos los conejos, a lo largo de todo el período experimental.

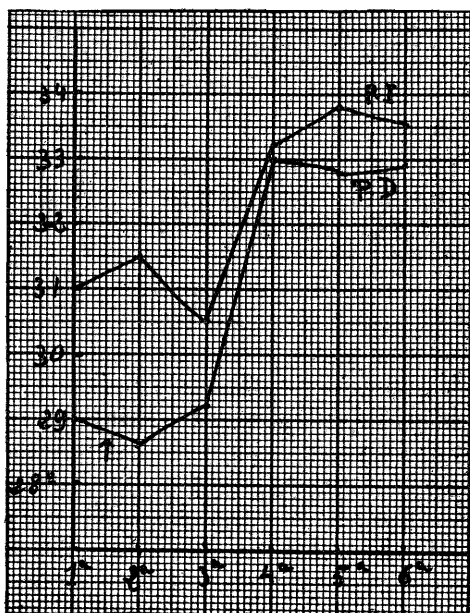


Fig. 2

Gráfica de temperaturas cutáneas. P. I.: pata izquierda. P. D.: pata derecha. Flecha: comienzo administración vitamina E.

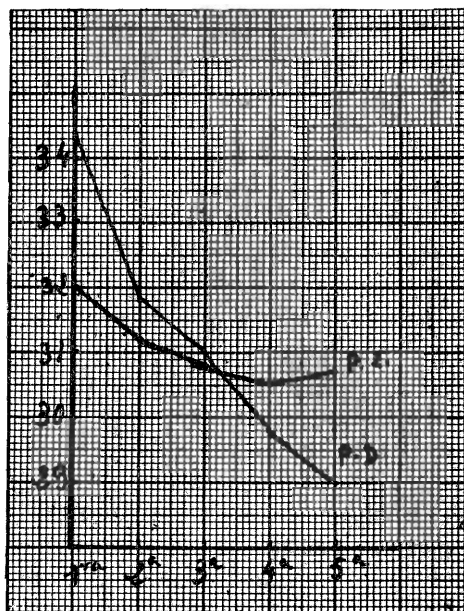


Fig. 3

Gráfica de temperaturas cutáneas. Conejo de control. P. I.: pata izquierda. P. D.: pata derecha.

RESULTADOS

Uno de nosotros (PUENTE DOMÍNGUEZ, 1949) había demostrado previamente en el perro la acción estenosante progresiva del celofán comercial. En el conejo, esta acción, muy manifiesta a menudo, no es tan constante y algunas veces, envueltas con la misma técnica ambas arterias femorales en el mismo animal, solamente se produjo la obstrucción en una de ellas. En los casos con resultado positivo, se ve una enorme proliferación de la íntima (complejo endotelio mesenquimal), que crece en la luz del vaso, pudiendo llegar a obstruirlo por completo (fig. 1). En ningún caso hemos visto reacción

inflamatoria, y la pared muscular y la adventicial del vaso permanecen intactas. El tiempo necesario para que la obstrucción sea total varía entre uno y tres meses.

La obstrucción es muy bien tolerada por todos los animales, ya sea rápida o de curso lento, aun cuando asiente inmediatamente por debajo de la bifurcación de la aorta.



Fig. 4
Arteriografía. Conejo control (Véase texto).

Al tomar la temperatura cutánea de la pata se aprecian diferencias bien marcadas entre los controles y los conejos a los que se les da vitamina E. Las mediciones de temperatura se hicieron a intervalos irregulares, pero se extendieron a largos períodos de tiempo, a veces hasta de cinco meses. Los resultados obtenidos para una de las series se expresan en la tabla número 1, en la que las diferentes columnas corresponden respectivamente a la primera, segunda, tercera medición, etc.

El estudio de la tabla nos enseña claramente cómo en los animales de control la temperatura cutánea de la pata isquemiada va descendiendo progresivamente, creciendo en cambio la temperatura cutánea de un modo regular en todos los que reciben vitamina E, tanto en la pata isquemiada como en la contralateral, aun en el caso de que la arteria de ésta no haya sido obstruída. Las variaciones obser-

vadas en la temperatura cutánea no pueden ser atribuídas a cambios de la temperatura profunda de los animales, pues la rectal se mantiene e incluso desciende algo en los conejos sometidos a la acción de la vitamina E.

Representamos gráficamente los datos correspondientes a los conejos números 8 y 10 de la segunda serie. El número 8 sufre el día 28-5-52 una intervención consistente en envolverle la íliaca primitiva derecha con cuatro vueltas de celofán, después de seccionarle el arco crural, no tocándose la pata izquierda. Vemos en la gráfica (fig. 2) cómo el día siguiente (1.^a medición) la temperatura de la pata derecha está por debajo de la de la izquierda, dato en sí no significativo, pero en la segunda medición, día 4-6-52, la divergencia se acentúa, igualándose prácticamente la temperatura de ambas patas a partir de la cuarta medición, el día 27-7-52. En este momento el animal llevaba 57 días con Evión, a contar desde el 31 de mayo, fecha de la primera inyección. La gráfica correspondiente al número 10 (figura 3), corresponde a un con-

TABLA N.º 1

N.º 3									
D: celofán	D: 33º 6	32º 5	31º	32º					
I: seda	I: 30º 4	29º 8	32º 5	33º 2					
	R: 39º 5	39º	38º 9	38º 8					
16-V-52	F: 24-V	4-VI	20-VI	25-VII					
N.º 4									
D: celofán	D: 28º	28º 5	29º 5	31º 3					
I: celofán	I: 31º 5	30º	30º	31º 4					
	R: 39º 4	39º 9	38º 5	37º					
24-V-52	F: 27-V	4-VI	20-VI	25-VII					
N.º 5									
D: celofán	D: 29º 5	30º	30º 1	32º 9					
I: celofán	I: 31º 8	31º	29º 5	32º 3					
	R: 39º	37º 9	38º 9	37º 4					
26-V-52	F: 27-V	4-VI	20-VI	25-VII					
N.º 6									
D: celofán	D: 28º 5	29º 8	33º 1	35º	34º 4	35º	35º 5	30º 5	
I: celofán	I: 30º 8	29º	30º 5	34º 2	33º 5	33º 8	33º	34º 5	
	R: 39º 8	39º	38º 4	37º 4	37º 6	37º 5	38º	38º 7	
24-V-52	F: 27-V	4-VI	20-VI	25-VII	8-VIII	18-VIII	28-VIII	12-IX	
N.º 7									
D: celofán	D: 29º 5	29º 9	31º 3	34º					
I: celofán	I: 32º 5	30º 5	30º	33º					
	R: 38º 5	38º 6	38º 4	37º 4					
28-V-52	F: 29-V	4-VI	20-VI	25-VII					
N.º 8									
D: celofán	D: 29º	28º 6	29º 2	33º	32º 8	32º 9			
I: libre	I: 31º	31º 5	30º 5	33º 2	33º 8	33º 5			
	R: 38º	39º 2	39º	37º 6	37º 9	38º			
27-V-52	F: 29-V	4-VI	20-VI	25-VII	8-VIII	28-VIII			
N.º 10									
D: celofán	D: 34º 4	31º 8	31º	29º 8	29º				
I: libre	I: 32º	31º 2	30º 8	30º 5	30º 7				
Sin vitamina E	R: 35º 6	38º	35º 4	35º 5	35º				
29-VII-52	F: I-VIII	8-VIII	18-VIII	28-VIII	12-IX				
N.º 11									
D: celofán	D: 33º 5	31º 8	30º 9	30º 5					
I: seda	I: 33º	30º 6	30º	30º 2					
Sin vitamina E	R: 36º 9	37º	36º 8	36º					
29-VII-52	F: I-VIII	8-VIII	18-VIII	28-VIII					

Tabla núm. 1

Primera columna, se indica intervención realizada (celofán o ligadura con seda. Libre, si no hizo ligadura. D.: pata derecha I.: pata izquierda). Fecha de la intervención. En las restantes columnas se indica la temperatura cutánea de la pata derecha, D; de la izquierda, I; y rectal, R; F: fecha de la medición.

trol, con obstrucción de la femoral derecha, cayendo la temperatura de la pata correspondiente, con ligeras modificaciones de la pata izquierda.

Las arteriografías obtenidas con las técnicas anteriormente indicadas nos dan resultados bastante uniformes, que ejemplificamos en las tres que se acompañan. En la correspondiente al número 10 (fig. 4), que es un control, observamos en primer lugar la estenosis celofánica a nivel de la femoral, en su entrada en el muslo; el calibre de las dos femorales, superficial y profunda, es muy pequeño, tanto en la arteriografía

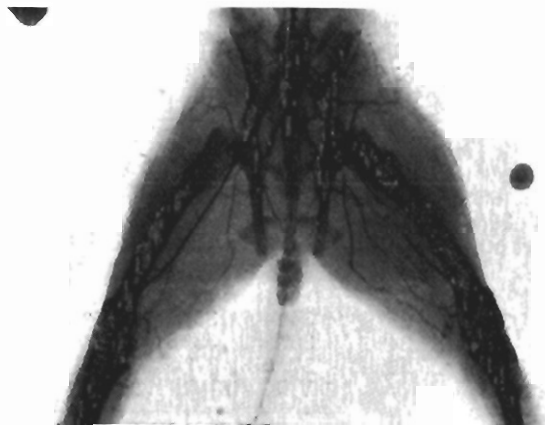


Fig. 5 Arteriografía (véase texto).

en vivo como en la practicada en el cadáver, las arborizaciones finales de ambas arterias están muy débilmente dibujadas y no hay señal alguna de circulación colateral visible arteriográficamente, resultados comprobados por la disección, previa repleción con tinta china.

En el conejo núm. 6, con celofán en ambas femorales y obstrucción total de la izquierda y media obstrucción de la derecha, la arteriografía de la parte derecha — obstruída — nos enseña (fig. 5) la falta de la imagen de la arteria femoral durante un largo trayecto,

correspondiente a la fibrosis celofánica, apareciendo por debajo de la obstrucción un denso árbol arterial, formado por la femoral profunda y por numerosas colaterales perfectamente dibujadas. Sorprende que en esta arteriografía se observa con mucha claridad la intensa red anastomótica entre los dos sistemas femorales, el superficial y el profundo. El calibre de las colaterales es durante todo su trayecto igual al de un tronco femoral normal. En la pata izquierda, en la que la obstrucción no es completa, la red colateral está menos desarrollada, aunque no obstante se observa una imagen vascular mucho más densa que en cualquier control.

En la arteriografía del conejo núm. 5 (fig. 6) se ve una estenosis celofánica en la femoral derecha. Por debajo de ella la femoral se dilata ampliamente, viéndose asimismo numerosas colaterales dilatadas.

La disección, previa inyección de tinta china, confirma los resultados de la arteriografía, demostrando además la existencia de una amplia red, no visible en ellas, localizada en el espesor del tejido celular subcutáneo, en todo el plano supraaponeurótico del miembro.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Queremos destacar en primer término el aumento de la temperatura cutánea producido por la vitamina E. Dado el largo período de tiempo abarcado por las mediciones de temperatura podría pensarse que ese aumento de temperatura cutánea no fuera debido a la vitamina E, sino a la variación de la

temperatura climática, objeción en principio lógica, pues comenzados los experimentos de esta serie, que ahora publicamos, en el mes de mayo, se extiende durante todo el verano. En contra de ello hemos de decir que si las modificaciones que medimos de temperatura cutánea fuesen simplemente la expresión de un cambio de la temperatura natural, también habrían de producirse en los controles observados casi contemporáneamente, y debería haber un declinar de la temperatura cutánea en todos los animales de la serie, a lo largo del mes de septiembre. No queremos negar que el cambio de temperatura ambiental pueda influir en nuestros resultados, pero no admitimos que los invalide. Admitida la significación del cambio de temperatura cutánea, no se puede explicar por una variación de la temperatura profunda, pues la rectal no varía o incluso desciende. Ha de tratarse, pues, de un mayor aflujo de sangre a la piel, tan intenso en la pata isquemiada como en la contralateral, cuando no se obstruyó.

El mayor aflujo es a su vez condicionado por un desarrollo de la circulación colateral cutánea, como lo demuestra la disección que la pone de manifiesto.

El examen arteriográfico nos enseña que la circulación colateral aumentada no es solamente la cutánea, al permitirnos ver abundantes y ensanchados ramos musculares profundos.

Nada podemos decir acerca del mecanismo de la acción de la vitamina E mediante el cual se logra este notable desarrollo de la circulación colateral, aunque no se trata de una sencilla acción inhibidora de un tono vasoconstrictor, pues también está presente la red muscular profunda en las arteriografías hechas en cadáver y es visible la superficial a la disección.

Haremos notar, por otra parte, que el alfa-tocoferol es perfectamente soportado por el conejo, habiendo dado en uno de ellos, a modo de prueba, 100 miligramos diarios durante dos meses, sin que aparecieran signos de anoxia que pudieran esperarse en virtud de su acción antioxidante. En particular, los electrocardiogramas repetidos caen dentro de límites normales.

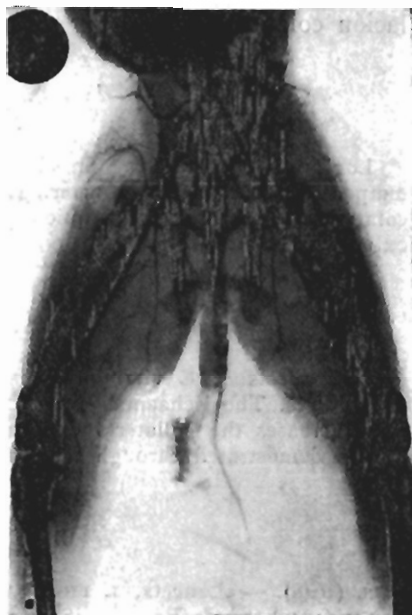


Fig. 6
Arteriografía (Véase texto).

CONCLUSIONES

En conejos a los que se les produce una obstrucción aguda o de desarrollo lento de la arteria femoral, el alfa-tocoferol aumenta la temperatura cutánea, enriquece notablemente en sombras vasculares la imagen arteriográfica y produce la aparición de una red subcutánea apreciable por disección.

Estos resultados se interpretan como debidos a un aumento de la circulación colateral.

R E S U M E N

Los autores demuestran en el terreno experimental, mediante la medición de la temperatura cutánea y la arteriografía, que la vitamina E aumenta la circulación colateral de los conejos en quienes se ha producido una isquemia celofánica de sus extremidades inferiores.

S U M M A R Y

The effects of E vitamin on ischaemic extremities is studied experimentally by the authors. The ischaemia is provoked on rabbits by celofanic fibrosis. The E vitamin increases the collateral circulation. This development of the collateral circulation is demonstrated through temperature studies and arteriography.

B I B L I O G R A F Í A

- BALL (1948). — «Lancet», 1, 116.
BOYD (1949). — «J. Bone It. Surg.», 31 B, 325.
HALL RATCLIFFE (1949). — «Lancet», 2, 1128.
KAY, J. H. y BALLA, G. A. (1950). — «Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.», 73, 465.
MAKINSON (1948). — «Lancet», 1, 116.
MARKEES (1950). — «Zeitschr. f. Vitaminforsch.», 22-3-335.
«Medicina Española» (1952). 27-75.
OCHSNER, A. y col. (1950). — «Surgery», 28-24.
PUENTE DOMÍNGUEZ y col. (1949). — «Angiología», 1-6-337.
SCHMIDT, S. (1952). — «Wiener klin. Wochschr.», 7, 128.
SHUTE y col. (1948). — «Surg. Gynec. Obst.», 86, 1.
VOGELSANG, A. (1950). — «Lancet», 1, 734.
VOGELSANG, A. y SHUTE, A. (1946). — «Nature», 1-772.