

## ACTIVIDAD HEPARÍNICA Y LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS EN LA ARTERIOSCLEROSIS (\*)

FRANCISCO GUTIÉRREZ VALLEJO  
Córdoba

RECADERO INFANTE MIRANDA  
Granada  
(España)

Situados en el momento actual, para evitar repeticiones de teorías de todos conocidas, podemos decir que el problema de la arteriosclerosis ha dejado de ser la consecuencia inevitable del envejecimiento arterial para considerarse como una perturbación metabólica, especialmente del metabolismo lipoproteico o al menos de su sistema de transporte, individualizándose toda una serie de moléculas lipoproteicas con categoría aterogénica.

Numerosos investigadores se han ocupado estos últimos años de la acción indiscutible que la heparina ejerce sobre el estado humoral de la arteriosclerosis, que permite o favorece la transformación de las gruesas moléculas lipoproteicas en más pequeñas y ligeras, dificultando así su depósito en la pared arterial. Experimentalmente está demostrada su capacidad de impedir la aparición de lesiones ateroscleróticas en los animales sometidos a sobrecarga de colesterolina, por otra parte siempre manifiestas en el grupo no heparinizado. Otro hecho bien conocido es la mejoría clínica observada por los enfermos tratados con pequeñas dosis bisemanales de heparina, sin que sepamos por el momento su verdadero mecanismo de acción, suponiendo sea debido a la modificación del espectro lipoproteico ya referido.

Por ser sin duda la etiopatogenia de la arteriosclerosis uno de los problemas de más palpitante actualidad y por vivir a diario sus complejos aspectos en el ejercicio de nuestra especialidad, siempre nos llenó de inquietudes su estudio, siguiendo paso a paso el desarrollo de las modernas teorías.

Hace unos tres años comenzamos a determinar la *Actividad Heparínica del Plasma* (A.H.) en estos enfermos, pensando en la posibilidad de una hipoheparinemia plasmática como posible responsable de las alteraciones metabólicas conocidas, y en tal sentido publicamos una nota previa en la «Revista Clínica Española», con fecha 31 de diciembre de 1954.

Nuestro trabajo actual se realiza con los siguientes métodos y material.

### MÉTODOS

En cada caso y previo control de una serie de individuos sanos hemos determinado la actividad heparínica del plasma por la técnica de Maneghini-

(\*) Comunicación presentada en el II Congreso Luso-Español de Cardiología. Lisboa, abril 1956.

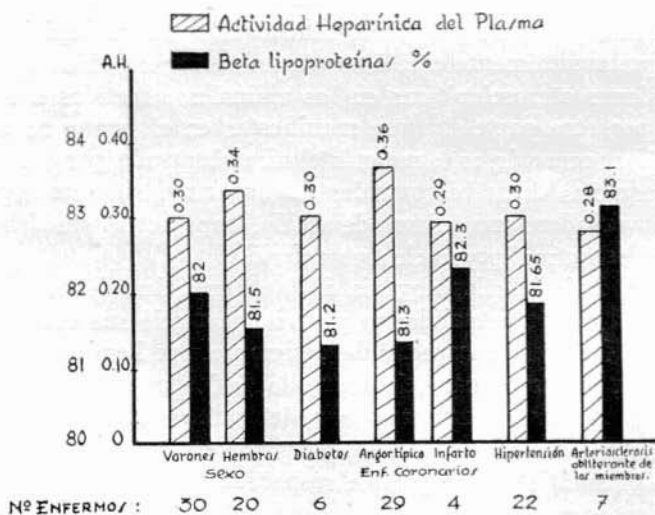
Cervini modificada y simplificada por Otueriño. Los lípidos totales y las lipoproteínas, por el método de Swahn ligeramente modificado. Con las referidas técnicas, las cifras normales oscilan entre 0,45 y 0,55 para la actividad heparínica; 800 mg. como valor medio para los lípidos totales, 25 % para la fracción alfa del lipidograma y 75 % para las beta.

### MATERIAL

Se han estudiado 50 enfermos arterioscleróticos; de ellos 30 eran varones y 20 mujeres, con edades comprendidas entre 46 y 83 años.

Clínicamente agrupados, hemos encontrado 6 con diabetes; 22 con enfermedad hipertensiva arteriosclerótica, demostrada por el correspondiente estudio del fondo de ojo; 33 presentaban signos clínicos y electrocardiográficos de esclerosis coronaria, entre ellos 4 habían tenido infarto de miocardio y 7 sufrían de arteriosclerosis obliterante de los miembros.

CUADRO N.º I



### RESULTADOS

Las cifras medias totales de nuestra casuística se reparten como sigue: 0,32 por mil para la actividad heparínica, 1001 mg. para los lípidos totales, el 18,3 % para las alfa-lipoproteínas y el 81 % para las beta-lipoproteínas.

En el Cuadro n.º I representamos los niveles medios de actividad heparínica y porcentaje de lipoproteínas beta en los distintos grupos clínicos.

En el estudio por edades no encontramos relación con ninguno de los dos factores a que nos referimos.

# DISCUSIÓN

Hemos hallado en el material estudiado una franca disminución de la actividad heparínica del plasma con aumento de las lipoproteínas beta, y que corresponde — en lo que a las lipoproteínas se refiere — a lo ya señalado por diversos autores, coincidiendo todos en la evidente relación que existe entre la fracción beta lipoproteica y la enfermedad que nos ocupa.

Del análisis de nuestro trabajo podemos deducir unos hechos evidentes y otro posible. Evidentes, la disminución de la actividad heparínica plasmática en el cien por cien de nuestros casos, con niveles extremos inferiores en los grupos clínicos que han padecido una trombosis aguda o crónica de algún territorio vascular. Los varones presentaron cifras inferiores a las hembras. Igual comportamiento encontramos con el porcentaje de lipoproteínas beta. Posible, la relación inversa que parece existir en nuestra casuística al comparar las cifras de actividad heparínica con el porcentaje medio de la fracción beta

CUADRO N.º 2

N.º Enfermos	Actividad Heparínica	Lipoproteínas Beta
8	0,40	79,15 %
18	0,35	80,98 %
15	0,30	81,52 %
4	0,25	82,62 %
3	0,20	83,00 %
2	0,15	83,95 %

lipoproteica (Cuadro n.º 2) y que, de confirmarse en estudios posteriores, daría nueva luz en el oscuro problema de la etiopatogenia de la arteriosclerosis, ya que cabría pensar que el déficit de actividad heparínica de estos enfermos condicionaría el porcentaje anormalmente elevado de las lipoproteínas beta.

Todos los enfermos de nuestro material han sido tratados con dosis de 25 a 100 mg. de heparina cada cuatro o cinco días, por vía endovenosa al comienzo de nuestro estudio y por vía intramuscular cuando dispusimos de un preparado de garantía, mostrándonos partidarios de esta última vía de administración por considerarla exenta de las molestias y accidentes que por la venosa alguna vez pueden presentarse. Actualmente ensayamos la vía perlingual. El tiempo de administración osciló de seis meses a tres años.

Los enfermos con arteriosclerosis coronaria o cerebral experimentaron una notable mejoría clínica con el tratamiento heparínico de sustitución, normalizándose los valores de actividad heparínica paralelamente con el porcentaje de lipoproteínas beta. Durante el período de tratamiento sólo perdimos un enfermo de angor grave, por un infarto de miocardio que padeció a los veinte días de iniciada la medicación y cuando aún no habíamos conseguido la normalización de la actividad heparínica. Los restantes pacientes no han pade-

cido, hasta el momento actual, ningún accidente oclusivo, tan frecuente en la enfermedad de que tratamos; a todos los mantenemos con tasas normales de actividad heparínica que determinamos quincenalmente y que conservamos en la mayoría de nuestros enfermos con pequeñas dosis de heparina una vez por semana, estimando que la determinación de la actividad heparínica plasmática sería un proceder racional para determinar la dosis individual que se precisa para alcanzar y mantener la normalidad plasmática de actividad heparínica en cada paciente.

Los enfermos con arteriosclerosis obliterante de los miembros inferiores no mejoraron de sus molestias con nuestro tratamiento heparínico, siendo necesario alcanzar dosis altas y más frecuentes para normalizar la actividad heparínica.

Dado el estado actual de nuestros conocimientos, no podemos interpretar de manera segura los hallazgos obtenidos en la determinación de la actividad heparínica. En el amplio campo de la hipótesis, nos aventuramos a señalar algunas posibilidades fisiopatológicas como posible explicación. Podría pensarse en un agotamiento de la actividad secretora de los mastocitos, principal fuente de la heparina orgánica; en una inhibición de su funcionalismo por un hipertonio simpático, según opinión de LABORIT, posible explicación de la frecuente asociación arteriosclerosis-hipertensión; bien en una disminución o destrucción patológica de las células cebadas; o en la existencia de una substancia neutralizante de la heparina plasmática.

#### RESUMEN

La investigación de la actividad heparínica plasmática en pacientes arteriosclerosos demostró que ésta se hallaba disminuída. Los niveles extremos inferiores correspondían a los que habían sufrido trombosis aguda o crónica.

De la relación inversa entre actividad heparínica y beta lipoproteínas los autores deducen la posibilidad de que la hipoheparinemia plasmática sea responsable de las alteraciones metabólicas arteriosclerosas. Ocasionaría el porcentaje anormalmente elevado de las betalipoproteínas.

Basándose en esta suposición, aconsejan mantener estos enfermos en tasa normal de actividad heparínica. Siguiendo este procedimiento no han tenido en sus pacientes ningún accidente oclusivo.

#### SUMMARY

Plasma heparin levels were determined in arteriosclerotic patients. They presented lower levels, particularly in those suffering thrombosis. These preliminary findings lend support to the possibility that a deficiency of heparin production in the body is etiologically related to those lipid metabolic defects which are involved in the development of arteriosclerosis. Heparin treatment is advised.