

NOVEDADES TERAPEUTICAS DE LAS ARTERIOPATIAS OBLITERANTES CRONICAS PERIFERICAS ARTERIOSCLEROTICAS(*)

G. GUAGLIANO, L. STOPPANI y P. G. CONTI

*Instituto de Patología Quirúrgica Especial y Propedéutica Clínica
de la Universidad de Pavía (Prof. G. S. Donati)
(Italia)*

La arteriosclerosis, enfermedad ampliamente extendida y de la que cada vez se ocupa más la medicina, merece una particular atención pues con frecuencia los trastornos circulatorios de los miembros son capaces de engendrar una gangrena generalizada y una obliteración de las arterias.

Dada la difusión de la enfermedad no sólo en los sujetos de edad avanzada sino también en los individuos que podemos catalogar de jóvenes, el problema de las arteriopatías arterioscleróticas periféricas corresponde a médicos y cirujanos, tanto bajo el aspecto profiláctico como terapéutico y social.

Teniendo en cuenta que en la génesis de las arteriopatías obliterantes crónicas periféricas arteriosclerosas, resultado casi siempre de una asociación ateroma-esclerosis, concurren en realidad varias factores (de carácter dismetabólico, dishormonal, funcional, traumático, etc.), la terapéutica de estas formas debe ser con frecuencia más quirúrgico que médico. Se puede decir, de igual modo, que existe un momento quirúrgico por excelencia cuando el componente funcional, siempre más o menos presente, es susceptible de ser influenciado ventajosamente por intervenciones sobre el simpático (gangliectomía, simpatectomía, etc.).

Tal terapéutica quirúrgica debe estar precedida, apoyada y seguida de una oportuna terapéutica médica, dado que el objetivo debe tender sobre todo a modificar las condiciones que predisponen a la obstrucción arterial (alteraciones metabólicas, hormonales, enzimáticas, vitamínicas, serohemáticas, etc.).

A tal fin, entre los medicamentos de eficacia notoria es preciso situar la heparina que, aparte de hallarse dotada de actividad anticoagulante, es capaz de actuar de igual modo sobre el metabolismo lipoproteico. Sin embargo, esta última característica que con frecuencia constituye la premisa de la atenuación o del buen resultado de las intervenciones quirúrgicas, en particular en el terreno cardio-vascular (intervención bajo circulación extracorpórea, injertos, prótesis, etc.), limita algunas veces o desaconseja el empleo de la heparina.

* Traducido del original en francés por la Redacción.

De otro lado el medicamento, en función de sus importantes propiedades, puede tener una beneficiosa acción sobre numerosas afecciones patológicas que no necesitan un tratamiento anticoagulante.

Entre los procesos mórbidos que pueden explotar tales propiedades comprendemos, naturalmente, las obliteraciones arteriosclerosas de los miembros cuyo substrato está representado, entre otros, por alteraciones del metabolismo del colesterol, por hiperlipemia, por aumento de las macromoléculas lipoproteicas plasmáticas en circulación y por la viscosidad hemática. Por estas razones la heparina puede procurar una mejoría notable de la sintomatología dado que transforma las lipoproteínas plasmáticas macromoleculares en lipoproteínas micromoleculares, desciende la lipemia y, en definitiva, presenta una actividad clarificante del plasma.

Teniendo en cuenta que no se puede separar estas propiedades de la acción anticoagulante, no necesaria en los casos donde no hallamos un descenso de los datos de coagulación hemática, se han efectuado numerosas investigaciones con objeto de hallar sustancias que poseyendo

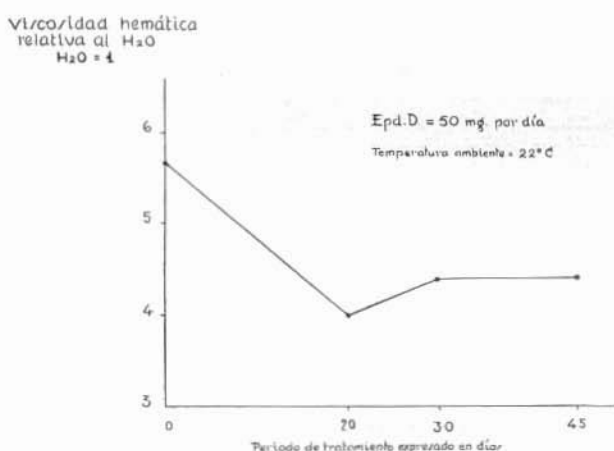


Fig. 1. — Aspecto medio de las curvas viscosimétricas de 34 sujetos afectados de arteriopatía obliterante crónica periférica de los miembros inferiores, antes, durante y después del tratamiento con Epd.D.

los mismos atributos carezcan de acción sobre la coagulación sanguínea. Recientemente, se han experimentado algunos compuestos próximos a la heparina en ciertos caracteres (dosis de ácidos esurónicos, velocidad de emigración electroforética, reacción metacromática) y en su actividad biológica, denominados —por ello— heparinoides.

Se ha podido demostrar que existen heparinoides cuya acción equivale casi la de la heparina, otros que presentan una actividad clarificante, otros con acción anticoagulante pero no clarificante.

Entre las sustancias de acción clarificante pero sin efecto sobre la coagulación, BIANCHINI y OSIMA han aislado un nuevo heparinoide de la

mucosa duodenal, estudiando experimentalmente su actividad en relación con la de la heparina y otros medicamentos heparinoides.

Estos autores han podido poner en evidencia que el heparinoide (Epd. D.),* a diferencia de la heparina, tiene una débil acción anticoagulante, mientras que su comportamiento es del todo parecido, en intensidad, no sólo en cuanto concierne a la acción lipodreguladora sobre el «test» de Triton sino también en la determinación de la puesta en juego de las lipoproteinlipasas. Además, el Epd.D. parece poseer una acción hipocolesterizante e hiperlipasémica más importante que la de los otros heparinoides.

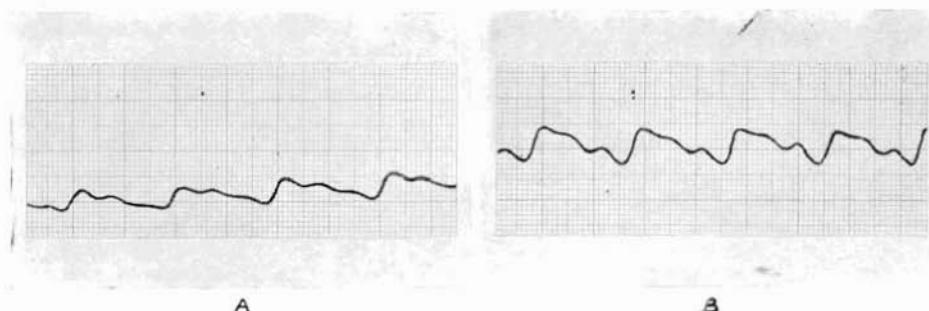


Fig. 2. — Fotopletismografía del III dedo del pie derecho antes y después del tratamiento con Epd.D. en un sujeto afecto de arteriopatía obliterante crónica periférica arteriosclerosa, en el estado inicial, en el miembro inferior. A = antes del tratamiento. B = después de 45 días de tratamiento con Epd.D.

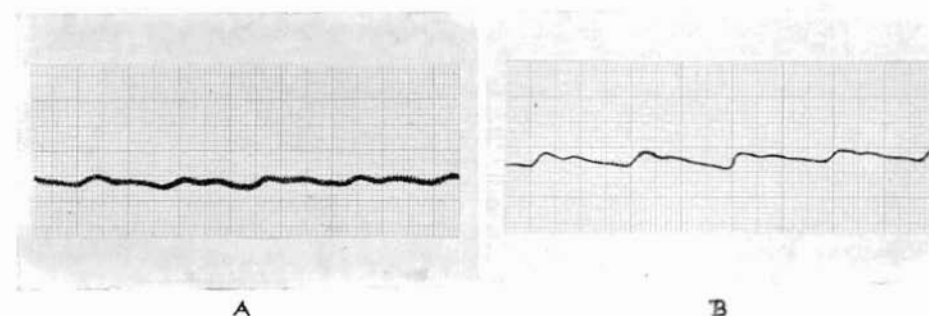


Fig. 3. — Fotopletismografía del III dedo del pie derecho antes y después del tratamiento con Epd.D. en un sujeto afecto de arteriopatía obliterante crónica arteriosclerosa, en estado avanzado, en el miembro inferior. A = antes del tratamiento. B = después de 45 días de tratamiento con Epd.D.

BIANCHINI también ha efectuado estudios experimentales sobre las variaciones de la viscosidad sanguínea y plasmática a continuación de la administración de Triton WR 1339 y de Epd.D. habiendo podido observar que el heparinoide duodenal disminuye tanto la primera como la segunda.

* Ateroid, según la nomenclatura adoptada por los autores que lo aislaron.

Clínicamente, PERUZY y SERENO han ensayado el Epd.D. en sujetos que presentaban trastornos relativos a los cambios lipídicos y lipoprotídicos, con o sin alteraciones arterioscleróticas y miocardiosclerosas, habiendo evidenciado una reducción constante de la colesterolemia, y una reducción evidente y normalización de la relación beta-alfa-lipoproteínas.

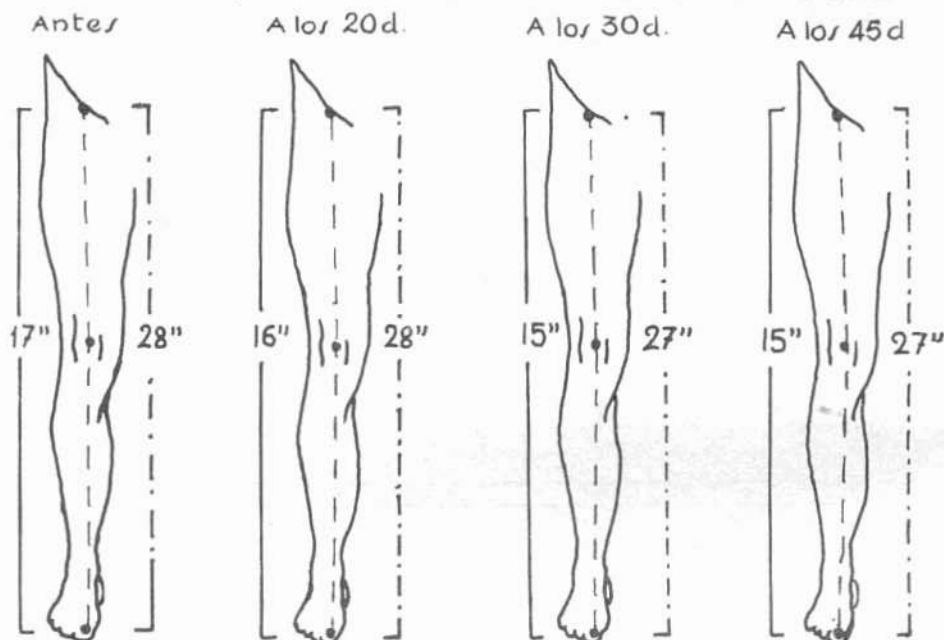


Fig. 4. — Promedios del tiempo de circulación expresados en segundos en un grupo de sujetos no operados, afectados de arteriopatía obliterante crónica periférica arteriosclerosa de los miembros inferiores (8 estados iniciales, 3 estados avanzados), antes, durante y después del tratamiento con Epd.D. Trazo continuo = estados iniciales; trazo discontinuo = estados avanzados.

Estados iniciales					Estados avanzados					
1.º	2.º	3.º	4.º	5.º	Dedos de los pies	1.º	2.º	3.º	4.º	5.º
28,8	28,6	28,9	28,4	28,8	Antes	24,8	24,9	24,2	24,9	25,5
30,1	30,3	29,6	29,9	20,5	A los 20 d.	25,4	25,5	25,8	25,6	26,1
31	31,2	30,6	30,4	31,1	A los 45 d.	25,9	25,6	26,3	25,7	26,6

Fig. 5. — Promedios de la temperatura cutánea de los dedos de los pies en 11 sujetos afectados de arteriopatía obliterante crónica periférica arteriosclerosa de los miembros inferiores (8 estados iniciales, 3 estados avanzados), antes, durante y después del tratamiento con Epd.D.

Iguals observaciones han relatado PICCINELLI y NICROSINI, MANCINI y colaboradores y otros autores. También GALLO y SERRA han insistido sobre

el efecto hipocolesterolizante del heparinoide en numerosos casos de arteriosclerosis. Independientemente del análisis de los datos aportados a la literatura, se ha pensado que sería interesante experimentar este nuevo heparinoide en las obliteraciones crónicas arteriosclerosas de los miembros para observar los efectos:

- a) sobre los sujetos jamás sometidos a otra terapéutica,
- b) sobre los individuos ya tratados quirúrgicamente con resultado, y
- c) en la preparación y después de la terapéutica quirúrgica.

Observaciones

El Epd.D. ha sido administrado a 34 pacientes, todos del sexo masculino, entre los 44 y 67 años de edad, afectados de obliteraciones arteriosclerosas aisladas o múltiples, mono o bilaterales, con localización ya en la bifurcación aórtica, ya en las ilíacas, en las femorales, tibiales o poplíteas.

De entre ellos, un grupo de 11 sujetos —8 en estado inicial y 3 en estado avanzado de la enfermedad— no habían seguido tratamiento farmacológico alguno ni se habían sometido a intervención quirúrgica.

Otro grupo de 9 individuos —5 en estado inicial y 4 en estado avanzado —operados con éxito de gangliectomía lumbar (L_1 , L_2 y L_3) cinco o seis años antes, no recibió otra terapéutica periódica de sostén.

Por último, un tercer grupo de 14 sujetos —9 en el inicio de la enfermedad y 5 en estado avanzado —fue tratado con Epd.D.; en el curso del tratamiento se practicó gangliectomía (L_1 , L_2 y L_3) en 12 casos y en 2 un «by-pass» con Dacron. El tratamiento quirúrgico se efectuó el 21-23 día a partir del inicio de la terapéutica con Epd.D.

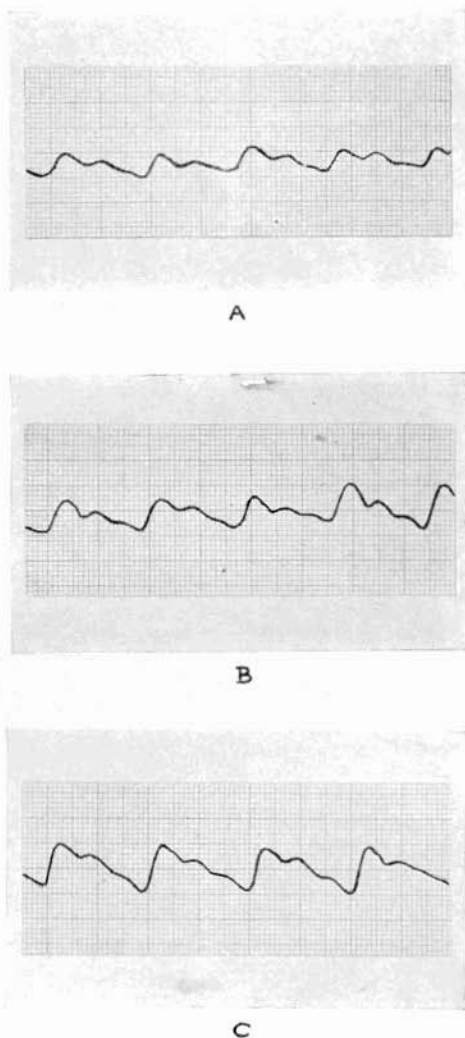


Fig. 6. — Fotopletismografía del III dedo del pie derecho en un sujeto afecto de arteriopatía obliterante crónica periférica arteriosclerosa, en estado inicial, en el miembro inferior. A = antes de toda terapéutica; B = seis años después de la gangliectomía lumbar (L_1 , L_2 y L_3); C = después del tratamiento con Epd.D.

En todos los casos en que la enfermedad estaba en su principio, los síntomas subjetivos se caracterizaban por una claudicación intermitente a los 500-600 m., sensación de frío y hormigueos, transpiración disminuida en las extremidades, mientras los datos objetivos estaban representados por hipotermia y palidez de los dedos del pie, rarefacción pilosa, desaparición de uno o de los dos pulsos tibiales: se trataba, pues, de sujetos en el primer o segundo estadio de la clasificación de FONTAINE.

Los otros enfermos se quejaban subjetivamente de angor cruris a los 40-50 m. de marcha, dolores nocturnos en los pies en posición echada, anestesia dolorosa, hipotermia, ausencia de transpiración; objetivamente, acusaban hipotermia, cianosis cutánea, distrofia de la epidermis y sus anejos y, en 3 casos, úlcera en uno o varios dedos de los pies y desaparición del pulso tibial y poplíteo: se hallaban, pues, en el tercer y cuarto estadio de la clasificación de FONTAINE. Es preciso resaltar que los 9 pacientes sometidos con éxito a una gangliectomía ya presentaban una regresión de ciertos síntomas (hipotermia, palidez cutánea) o la atenuación de otros (claudicación intermitente, atrofas locales de la epidermis y anejos, cianosis cutánea local, etc.).

Las condiciones de circulación han sido exploradas en todos los pacientes por un examen clínico detenido, pero además por medio de oscilografía (con oscilógrafo electrónico Fenives), reografía (con Duorhéographe R.C. 11 Horstfehr), fotopletiemografía (aparato Galileo 71/C), termometría cutánea (Elektrolaboratoriet T 33), velocidad de circulación regional (fluoresceinografía regional según Donati-Guagliano). Además se ha practicado en cada enfermo, aparte simples exámenes de laboratorio (hemocitome-

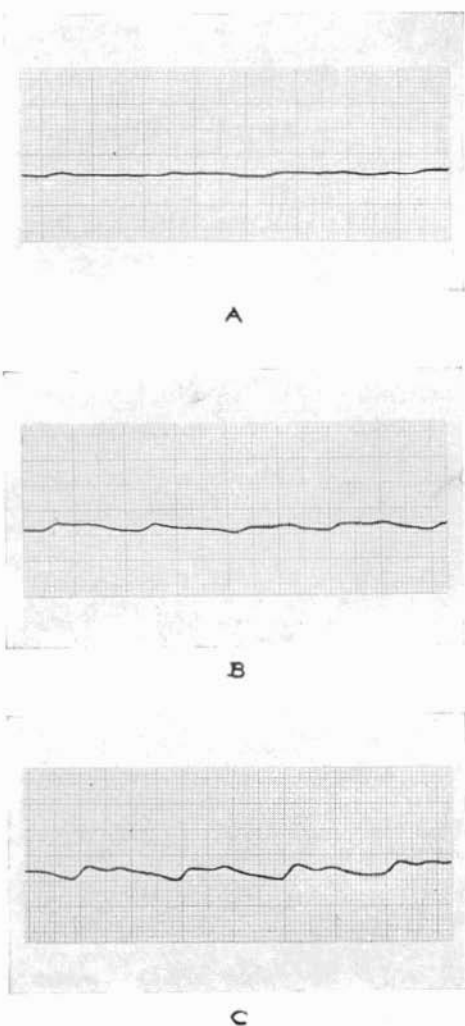


Fig. 7. — Fotopletiemografía del III dedo del pie derecho en un sujeto afecto de arteriopatía obliterante crónica periférica arteriosclerosa, en estado avanzado, en el miembro inferior. A = antes de toda terapéutica; B = seis años después de la gangliectomía lumbar (L_1 , L_2 y L_3); C = después del tratamiento con Epd. D.

tría, azotemia, examen micro y macroscópico de orina, ensayo de la función hepática, etc.), la determinación del tiempo de coagulación, del tiempo de Quick, del tiempo de Howel, el colesterol hemático libre y esterificado (método de Sconheimer-Sperry) y la viscosimetría (método de Hess-Martinet).

Estados iniciales					Estados avanzados					
1.º	2.º	3.º	4.º	5.º	Dedos de los pies	1.º	2.º	3.º	4.º	5.º
27,8	27,6	27,4	27,5	27,3	(A)	23,7	23,6	23,3	23,8	23,4
29,1	29,5	29,6	29,3	29,2	(B)	24,7	24,9	24,5	24,8	24,9
30,2	30,8	30,4	30,6	30,3	(C)	25,3	25,6	25	25,3	25,4

Fig. 8. — Promedios de las temperaturas cutáneas de los dedos del pie en 9 sujetos afectados de arteriopatía obliterante crónica periférica arteriosclerosa de los miembros inferiores (5 estados iniciales, 4 estados avanzados). A = antes de toda terapéutica; B = seis años después de la gangliectomía lumbar (L₁, L₂ y L₃); C = después del tratamiento con Epd.D.

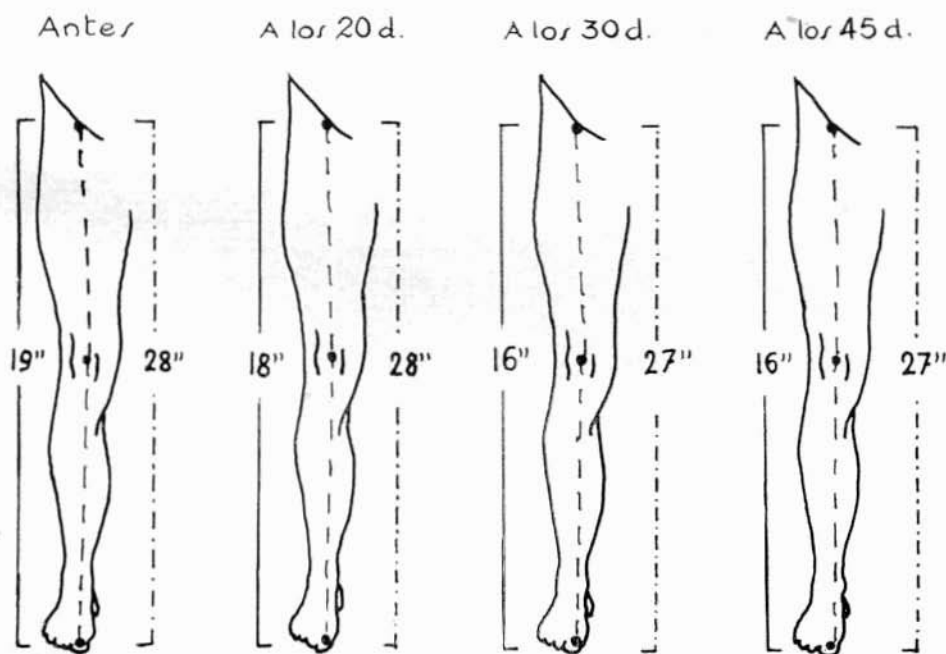
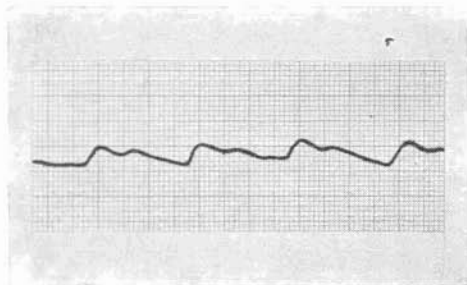


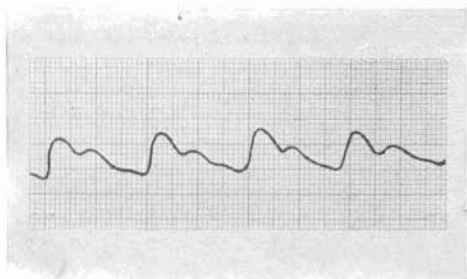
Fig. 9. — Promedios de los tiempos de circulación expresados en segundos en un grupo de 9 sujetos afectados de arteriopatía obliterante crónica periférica arteriosclerosa de los miembros inferiores (5 estados iniciales, 4 estados avanzados), sometidos 5-6 años antes a una gangliectomía lumbar (L₁, L₂ y L₃), antes y después del tratamiento con Epd.D. Trazo continuo = estados iniciales; trazo discontinuo = estados avanzados.

Todas las exploraciones instrumentales así como la viscosimetría han sido efectuadas después de haber mantenido los pacientes en condiciones

de reposo absoluto durante media hora aproximadamente, en medio acondicionado (temperatura 22°, higrometría 60 %). A excepción de la arteriografía, se repitieron a los 20-30 días del inicio del tratamiento. El tratamiento ha consistido en administrar, por vía bucal, a cada uno de los pacientes y durante un período de 45 días, 50 mg. de Epd.D. por día, repartidos en 5 dosis.



A



B



C

Fig. 10. — Fotoplethysmografía del III dedo del pie izquierdo en un sujeto afecto de arteriopatía obliterante crónica periférica arteriosclerosa, en estado inicial, en el miembro inferior. A = antes de toda terapéutica; B = 21 días después del tratamiento con Epd.D.; C = 45 días después del tratamiento con Epd.D. asociado a gangliectomía lumbar (L₁, L₂ y L₃).

RESULTADOS

En primer lugar, podemos señalar que el medicamento no ha suscitado fenómenos de intolerancia gástrica, alérgica o de otro género. Los controles hemocitométricos de la coagulación sanguínea y de las funciones renal y hepática no han evidenciado modificación de los datos iniciales.

Se ha observado una clara disminución del nivel del colesterol sanguíneo en la mayoría de los enfermos. Además, se ha observado que la viscosimetría hemática relativa al agua ha disminuido a la media de 1,65 unidades tras 20 días de tratamiento, remontando y estabilizándose alrededor de las 1,15 unidades 30 y 40 días después del inicio del tratamiento (fig. 1).

En los sujetos que jamás habían sido sometidos a tratamiento, en particular cuando la enfermedad estaba aún en fase inicial, se ha observado una mejoría constante de la sintomatología subjetiva (disminución de la sensación de frío, del dolor en reposo, de las parestesias) y objetiva (aumento de la temperatura cutánea, mejoría del trofismo de la epidermis y anejos, etc.).

En cuanto a las exploraciones instrumentales, la oscilografía no ha revelado variaciones de la onda esfígmica y las oscilaciones reográficas sólo han aparecido ligeramente aumentadas de amplitud en algunos casos en estado inicial; por contra, la fotopletismografía, la velocidad de circulación regional y la termometría cutánea han registrado un aumento constante de los datos en relación a los base, más marcado en las formas iniciales (figs. 2, 3, 4 y 5) que en las avanzadas.

En el segundo grupo de enfermos, es decir en aquellos sometidos previamente a intervenciones sobre el simpático, la mejoría de la sintomatología subjetiva y objetiva, teniendo en cuenta el estado más o menos avanzado de la enfermedad, ha sido más evidente que en los casos mencionados precedentemente.

Los trazados oscilográficos apenas cambiaron en relación a los efectuados antes del tratamiento con Epd.D.; los trazados reográficos presentan un ligero aumento de amplitud sólo en los casos en fase inicial, mientras que la fotopletismografía, la termometría cutánea y la duración de la circulación regional han puesto en evidencia en todos los casos una mejoría notable de la circulación arterio-capilar (figs. 6, 7, 8 y 9).

En fin, en el tercer y último grupo de sujetos, es decir en los sometidos a una intervención quirúrgica del simpático en el curso del tratamiento con Epd.D., la sintomatología subjetiva y objetiva se mostró mejorada de una manera aún más clara y más evidente que en los casos correspondientes al segundo grupo. Además, mientras que para los dos grupos antes descritos los controles instrumentales ponían de relieve variaciones positivas sobre todo de los datos fotopletismográficos, de la termometría cutánea y de la velo-

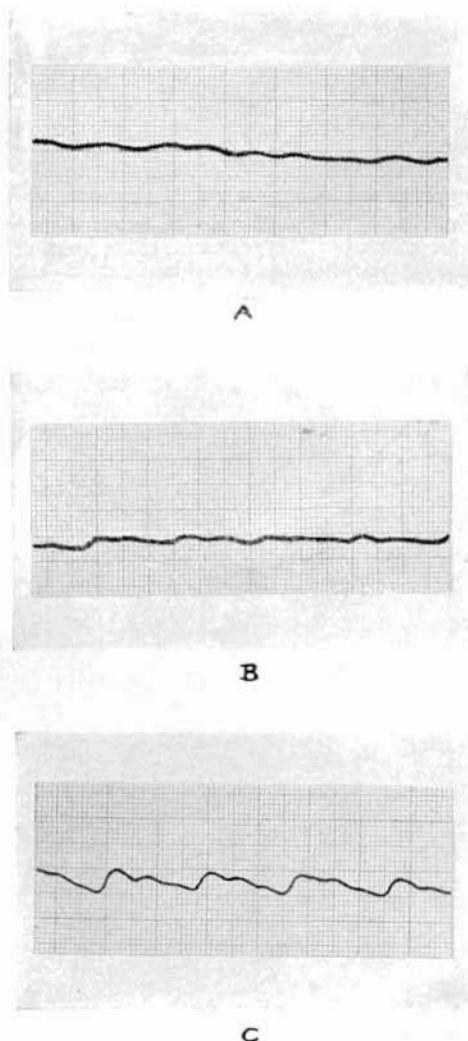


Fig. 11. — Fotopletismografía del III dedo del pie derecho en un sujeto afecto de arteriopatía obliterante crónica periférica arteriosclerosa, en estado avanzado, en el miembro inferior. A = antes de toda terapéutica; B = 21 días después del tratamiento con Epd.D. asociado a gangliectomía lumbar (L_1 , L_2 y L_3).

cidad de circulación regional (figs. 10, 11, 12 y 13), se ha podido observar también, en este último grupo, un aumento de la amplitud de la onda esfígmica y una mejoría sensible del informe reográfico (figs. 14 y 15).

Estados iniciales					Estados avanzados					
1.º	2.º	3.º	4.º	5.º	Dedos de los pies	1.º	2.º	3.º	4.º	5.º
28,1	28,8	28,3	28	28,2	(A)	23,8	23,2	23,4	23,3	23,7
30,2	30,6	30,3	30,7	30,4	(B)	25,2	25,5	25,3	25,6	25,1
33,9	34	34,3	34,1	34,2	(C)	27,1	29,6	27	26,8	26,5

Fig. 12. — Promedios de la temperatura cutánea de los dedos de los pies de 14 sujetos afectados de arteriopatía obliterante crónica periférica arteriosclerosa de los miembros inferiores (9 estados iniciales, 5 estados avanzados). A = antes de toda terapéutica; B = 21 días después del tratamiento con Epd.D. asociado a gangliectomía lumbar (L₁, L₂ y L₃).

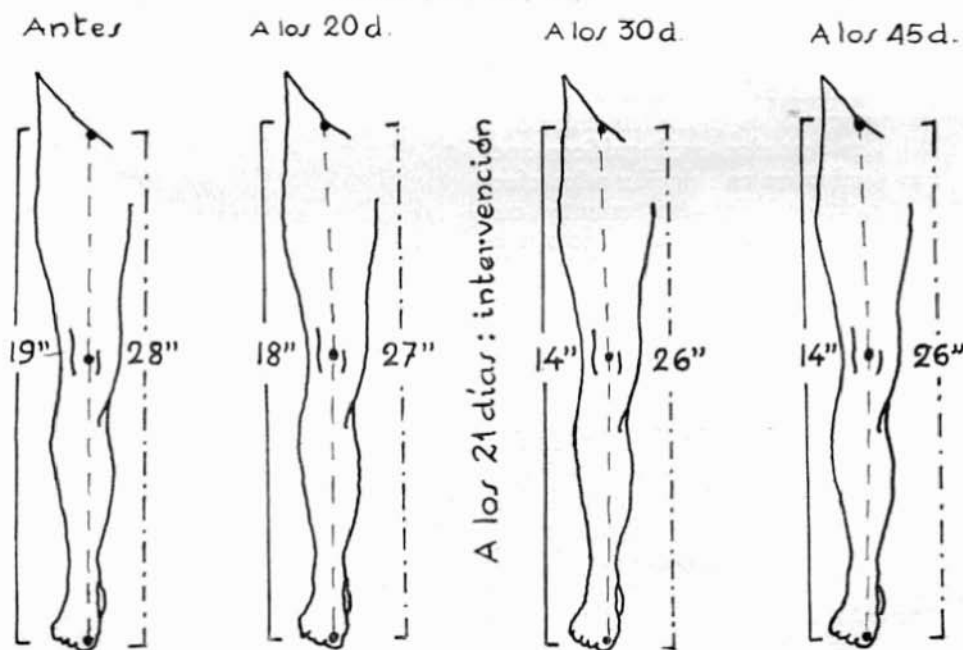


Fig. 13. — Promedios de los tiempos de circulación expresados en segundos en un grupo de 14 sujetos afectados de arteriopatía obliterante crónica periférica arteriosclerosa de los miembros inferiores (9 estados iniciales, 5 estados avanzados), sometidos a una intervención quirúrgica en el curso del tratamiento con Epd.D. Trazo continuo = estados iniciales; trazo discontinuo = estados avanzados.

En dos casos donde se efectuó la sustitución del sector arterial obliterado por una prótesis de Dacron, se ha comprobado la regresión de la sintomatología clínica y el retorno a lo normal de los datos instrumentales, lo que prueba la buena eficacia de la prótesis.

CONSIDERACIONES Y CONCLUSIONES

El examen de los resultados obtenidos en el tratamiento de las obliteraciones crónicas arteriosclerosas de los miembros con Epd.D. permite algunas consideraciones.

No nos detendremos sobre el descenso de la tasa sanguínea del colestrol provocado por el medicamento, puesto ya en evidencia y confirmado por numerosas investigaciones de otros autores.

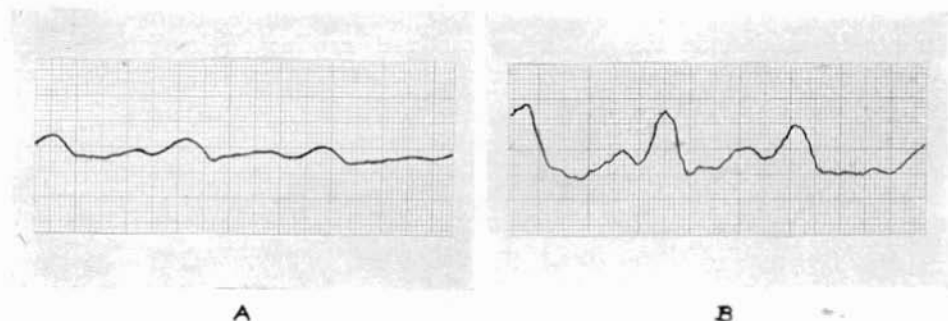


Fig. 14. — Reografía del miembro inferior izquierdo en un sujeto afecto de arteriopatía obliterante crónica periférica arteriosclerosa en el estado inicial. A = antes del tratamiento; B = después del tratamiento con Epd.D. asociado a gangliectomía lumbar (L_1 , L_2 y L_3).

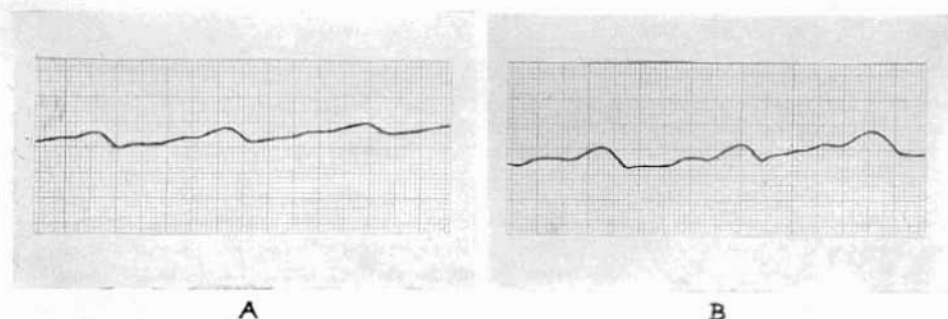


Fig. 15. — Reografía del miembro inferior izquierdo en un sujeto afecto de arteriopatía obliterante crónica periférica arteriosclerosa en el estado inicial. A = antes del tratamiento; B = después del tratamiento con Epd.D. asociado a gangliectomía lumbar (L_1 , L_2 y L_3).

Por el contrario, la comprobación de un aumento de aporte sanguíneo a las regiones situadas por debajo de las oclusiones arteriosclerosas (fig. 16) reviste un gran interés. El aumento del flujo arterio-capilar parece estar ligado directamente a la disminución marcada de la viscosimetría provocada por el medicamento. Este hecho ha sido ya observado experimentalmente por BIANCHINI, quien justamente ha realizado la disminución de la viscosidad sanguínea y plasmática así como de la turbidez debida a la acción lípido-reguladora del Epd.D.

Considerando que en las obliteraciones crónicas periféricas los pequeños vasos arteriales pierden también una parte de su elasticidad y pueden, en cierto límite, ser comparados a tubos rígidos, sabe explicar las modificaciones de la dinámica circulatoria recordando la conocida ley de POISEUILLE:

$$V = \frac{\pi \rho r^4}{8l\eta}$$

en la cual V = volumen minuto de un líquido de viscosidad η que fluye durante la unidad de tiempo en un conducto capilar de longitud l y de radio r , siendo ρ el gradiente bórico entre los dos extremos del capilar.

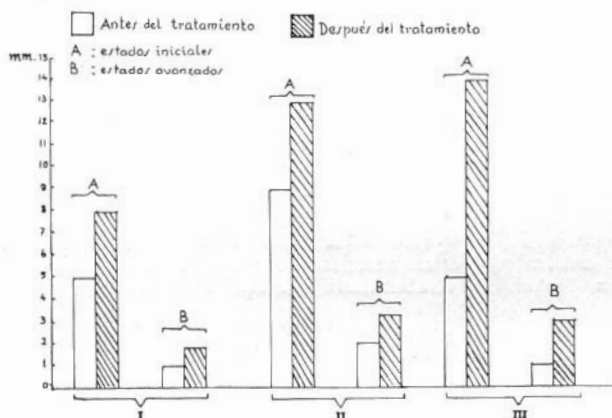


Fig. 16. — Amplitud media de las ondas fotoplethysmográficas de los dedos de los pies de 34 sujetos afectados de arteriopatía obliterante crónica periférica arteriosclerosa de los miembros inferiores. I = Grupo de sujetos tratados únicamente con EpD.D.; II = Grupo de sujetos sometidos seis años antes a una gangliectomía lumbar (L_1 , L_2 y L_3); III = Grupo de sujetos sometidos a una terapéutica quirúrgica en el curso del tratamiento con EpD.D.

De esta ley resulta que, a presión constante, el flujo arterio-capilar varía en proporción directa con la cuarta potencia del radio vascular; por lo que una alteración funcional u orgánica que disminuya el radio vascular, por ejemplo, a la mitad, comportará una reducción que alcanzará a 1/16 del volumen minuto original.

Se explica así el por qué con las intervenciones sobre el simpático se logra obtener un aumento del flujo arterio-capilar y como este aumento puede crecer ulteriormente al actuar sobre la viscosidad sanguínea, es decir haciendo la sangre fluida.

De ahí la oportunidad de tener en cuenta en terapéutica la aportación que la corrección de ciertos caracteres sanguíneos puede dar en la mejoría de la circulación de una región periférica en las formas arteriosclerosas. Por ello, creemos explicar algunos resultados positivos obtenidos en los individuos sometidos ya con gran provecho a la terapéutica qui-

rúrgica, aparte de las claras mejorías obtenidas en otros casos por la sola administración de Epd.D.

En otros términos, al lado de los brillantes resultados que la cirugía puede ofrecer en las formas arteriosclerosas periféricas, debemos recordar de igual modo los logrados con la terapéutica médica. Esto confirma de nuevo el concepto de la oportunidad de proceder en ciertos casos a una prudente terapéutica médica antes de recurrir a la intervención quirúrgica, ya que los tratamientos farmacológicos pueden a veces ser suficientes para reducir, incluso de modo notable, los trastornos circulatorios, sobre todo en individuos en los cuales la cirugía no puede efectuarse sin grave peligro.

En fin, se puede decir que en los casos de obliteraciones crónicas arteriosclerosas periféricas, el Epd.D.:

- a) es bien tolerado, incluso administrado durante largos períodos, y carece de acción sobre la coagulación sanguínea;
- b) demuestra —en particular en los estadios iniciales— una actividad terapéutica ventajosa, independientemente de toda otra terapéutica; y
- c) ayuda y activa la terapéutica quirúrgica.

RESUMEN

Los autores han experimentado un nuevo heparinoide, exento de acción anticoagulante (Epd.D.), en el tratamiento de 34 sujetos afectos de arteriopatías obliterantes crónicas periféricas arteriosclerosas de los miembros inferiores. El medicamento ha sido administrado a sujetos que no habían sido sometidos jamás a otra terapéutica, a sujetos que habían sufrido una intervención quirúrgica 5-6 años antes, y por último a un grupo de pacientes antes y después de la intervención quirúrgica (gangliectomía, prótesis, injertos vasculares).

Los autores llaman particularmente la atención sobre la acción favorable del Epd.D. en los pacientes tratados antes y después de la operación.

Los autores creen que la mejoría obtenida se debe al aumento del volumen minuto y de la velocidad de circulación provocados por el medicamento.

SUMMARY

The authors study the administration of new heparinoid in the peripheral arteriosclerosis obliterans. The results are presented.

BIBLIOGRAFÍA

- AZZENA, D.; ASTENGO, F.; GHIGLIOTTI, G. — *Modificazioni a livello delle varie classi lipoproteiche indotte dalla somministrazione di un eparinoide estrattivo dalla mucosa duodenale*. "Min. Med.", 50:2190:1959.
- BENEDETTI, G.; MAZZA, F.; FERRETTI, G. — *Esperienze terapeutiche con un nuovo eparinoide antiaterogeno ad azione chiarificante del plasma e non anticoagulante*. "Rass. di Fisiopat. Clin. e Terap.", vol. 31, fasc. 3; 1959.

- BIANCHINI, P. — *Modificazioni della viscosità del sangue dopo somministrazione di eparinoide duodenale*. "Atti Soc. Lomb. di Sc. Med. Biol.", vol. 14, n.° 3; 1959.
- BIANCHINI, P. — *Attività biologica comparata di alcune sostanze lipidoregolatrici (Eparinoidi e sostanze correlate)*. "Boll. Soc. It. di Biol. Sper.", vol. 34, fasc. 13; 1958.
- BIANCHINI, P.; OSIMA, B. — *Studi su alcune sostanze eparinoidi*. "Atti Soc. Lomb. Sc. Med. Biol.", vol. 13, n.° 1; 1958.
- BIANCHINI, P.; OSIMA, B. — *Attività biologica comparata di alcune sostanze lipidoregolatrici (Eparina - Eparinoidi e sostanze correlate)*. "Atti Soc. Lomb. Sc. Med. Biol.", vol. 14, n.° 2; 1959.
- BIANCHINI, P.; OSIMA, B. — *Sull'attività chiarificante di un eparinoide della mucosa duodenale*. "Boll. Soc. It. di Biol. Sper.", vol. 35, fasc. 5; 1959.
- BIANCHINI, P. — *Su di un eparinoide della mucosa duodenale. 1) Metacromasia ed acidi uronici*. "Boll. Soc. It. Biol. Sper.", vol. 34, fasc. 13; 1958.
- BIANCHINI, P.; OSIMA, B. — *Osservazioni elettroforetiche su di un eparinoide della mucosa duodenale*. "Boll. Soc. It. Biol. Sper.", vol. 34, fasc. 13; 1958.
- CAGIANELLI, M. A. — *Effetti di un eparinoide sul quadro lipidoplasmatico del diabete mellito*. "La Clin. Terap.", 16:557; 1959.
- GALLO, E.; SERRA, G. C. — *Effetto di un eparinoide estratto dalla mucosa duodenale sulla colesterolemia totale nell'aterosclerosi*. "Min. Cardioang.", 1960.
- MANCINI, M.; D'ANDRE, L.; ORIENTE, P.; GUERRIERI, R.; MAIORANO, G. — *Effetti di un eparinoide estrattivo sul colesterolo totale del siero e delle frazioni alfa e beta lipoproteiche*. "Min. Med.", 1960.
- NICROSINI, F.; PICCINELLI, O. — *Modificazioni della lipemia totale e delle varie frazioni lipidiche indotte da un eparinoide estratto dalla mucosa duodenale*. "Giorn. di Clin. Med.", vol. 40, fasc. 8; 1959.
- PERUZY, A. D.; SERENO, L. — *Effetti di un eparinoide sul quadri lipoprotidico ematico e sul tasso colesterolemico*. "Rass. di Fisiopat. Clin. e Terap.", vol. 29, fasc. 12; 1957.
- POLTRONIERI, P.; VENCO, S.; GHELFI, N. — *Studio sull'azione di un nuoeeparinoide, non anticoagulante sopra i lipidi del siero e del plasma*. "Atti Soc. Lomb. Sc. Med. Biol.", vol. 14 n.° 1; 1959.
- SABELLA, C.; DE SIMONE, M. — *Modificazioni del tasso colesterolemico e del lipidogramma di pazienti aterosclerotici trattati con un nuovo eparinoide privo di azione anticoagulante*. "La Clin. Terap.", vol. 18, fasc. 2; 1960.
- SERENO, L.; PERUZY, A. D. — *Azione ipocolesterolemmizzante e chiarificante di un nuovo eparinoide estrattivo privo di effetti anticoagulante*. "Min. Med.", 49: 4195; 1958.