

ARTERIOSCLEROSIS Y HEPARINA (*)

F. GUTIÉRREZ-VALLEJO

Córdoba (España)

La Comunicación que con este título sometemos a vuestra consideración será dividida en tres partes. Primeramente haremos un breve esquema de nuestros conocimientos actuales sobre la patogenia de la arteriosclerosis que justifique la terapia que estudiamos. Seguidamente, analizaremos los fundamentos del tratamiento por heparina; y finalizaremos comentando nuestra casuística reciente y resultados obtenidos. Será desarrollada de una manera concisa y resumida que nos imponen los diez minutos disponibles.

A la luz de nuestros conocimientos actuales podemos decir que la patogenia de la arteriosclerosis se apoya sobre tres bases fundamentales: dismetabolismo lipoproteico, alteraciones de la pared vascular y trombosis, sin que por el momento nos encontremos en condiciones de poder precisar cuál de ellas es la primera en aparecer. La alteración fundamental plasmática está representada por la dislipoproteinemia, con aumento de la fracción beta y disminución de la alfa del lipidograma. La placa de ateroma es la lesión característica de la pared arterial, estando formada por acúmulos lipóideos subendoteliales con posterior evolución de la íntima hacia la fibrosis. La placa de ateroma, una vez establecida, puede calcificarse, necrosarse o ulcerarse en la luz vascular, punto de partida de ulteriores trombosis.

La trombosis arterial, de oscuro mecanismo, constituye una de las condiciones más características de la enfermedad y a la que confiere carácter de malignidad. Sin ella, la arteriosclerosis sería un estado vascular más o menos bien tolerado pero benigno.

Desde 1943, en que HAHN observa en el perro la desaparición de la turbidez plasmática por la inyección de heparina después de una comida rica en grasas, empieza a ser considerado el papel de la heparina como agente clarificante plasmático. Posteriormente se comprueba cómo la turbidez plasmática provocada en sujetos sanos por una comida grasa empieza a ceder normalmente al término de unas cinco horas, produciéndose por el contrario un aclaramiento plasmático vertical por la inyección de heparina. En los enfermos arterioscleróticos, el enturbiamiento es bastante duradero, y la aplicación de heparina es capaz de ponerlo en condiciones

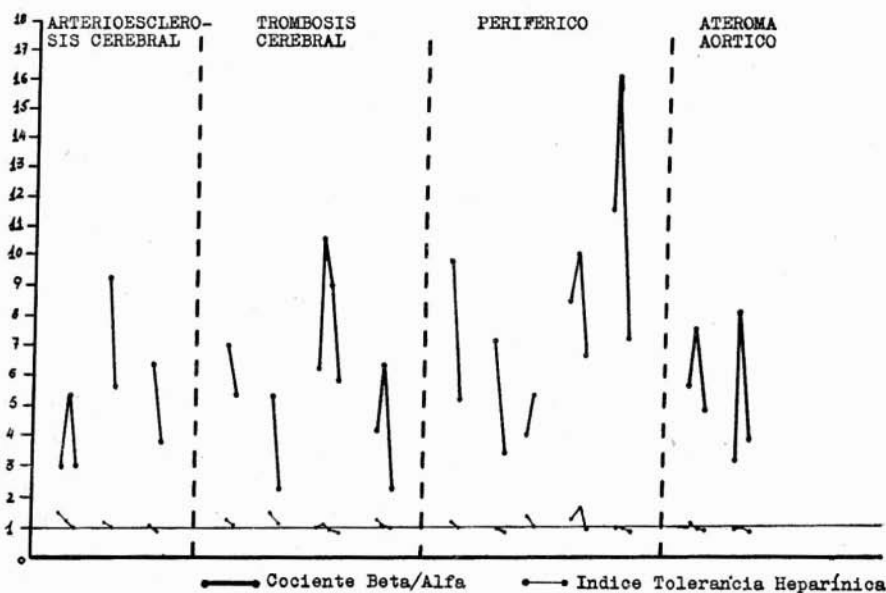
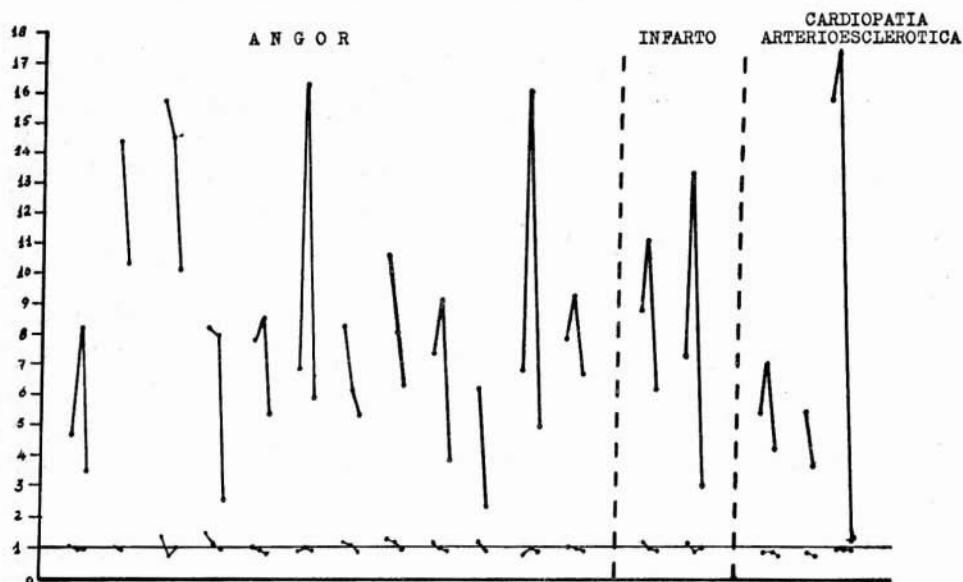
* Comunicación presentada en las VIII Jornadas Angiológicas Españolas, Sevilla 1962.

mas próximas a la normalidad. Son los trabajos de CHARGAFF, ZIFF y MOORE los que ponen de manifiesto la capacidad heparínica de dispersión de las lipoproteínas agrupadas en la región beta del lipidograma. Esta capacidad clarificante no es por acción directa de la heparina; precisa de un factor plasmático y otro tisular, que formarían un complejo heparina-fosfolípido, denominado factor de aclaramiento de Anfisiessen, que provocaría la desaparición de los quilomicrones y rotura de los enlaces lipoproteicos con dispersión de las lipoproteínas beta.

La heparina, además de sus propiedades anticoagulantes y lipoconversantes bien conocidas, parece ser que posee acción vasodilatadora, lo que explicaría las mejorías experimentadas por gran número de enfermos anginosos y embólicos. Según ENGELBERG, hace desaparecer los acúmulos moleculares de la íntima, mejorando su oxigenación. Para AUDIER, posee una acción protectora tisular directa, la de proteger de la necrosis secundaria a los perros con ligadura coronaria.

Es indudable que la heparina, por sus propiedades anticoagulante, clarificante y tisular, es en teoría el medicamento patogénico ideal de la arteriosclerosis, actuando sobre cada uno de los elementos del trípole patogénico que al principio nos referíamos: alteraciones del metabolismo lipoproteico, lesiones de la pared vascular y trombosis.

Nuestra casuística reciente —menos de un año— está formada por 31 varones enfermos de arteriosclerosis, con edades comprendidas entre los 45 y 76 años. Hemos eliminado los nefróticos, mixedematosos, diabéticos y aquellos que presentaban signos de afectación vascular generalizada. Han sido clínicamente catalogados en cuatro grupos, correspondientes a otros tantos sectores vasculares: cerebral, coronario, aórtico y de extremidades inferiores. El total de nuestros casos se distribuye como sigue: 17 coronarios, de ellos 12 con angor, 2 con infarto y 3 con cardiopatía arteriosclerótica; el grupo cerebral lo constituyen 7 enfermos, 3 con síntomas de insuficiencia vascular y 4 con trombosis; corresponden al grupo de extremidades inferiores 5 casos, todos con síntomas y signos de obliteración crónica; por último, 2 casos de aterosclerosis aórtica descubierta por la imagen radiológica, sin síntomas clínicos. Todos los enfermos han sido cuidadosamente estudiados bajo dos aspectos: clínico y humoral, valorando los síntomas isquémicos u obliterativos y practicando reiterados exámenes radiológicos, oscilométricos, electrocardiográficos y de fondo de ojo. Hemos investigado por electroforesis las lipoproteínas plasmáticas, con un mínimo de dos determinaciones y un máximo de cuatro, practicando simultáneamente la prueba de tolerancia heparínica *in vitro*. Las tomas de sangre han sido efectuadas por periodos de treinta días en igualdad de condiciones, por el Dr. García-Pantaleón, que ha seguido el método de pretinción modificado por GRAS y ESCRIBU en 1957 para las lipoproteínas y el de SOULIER modificado por CASTILLO para la tolerancia heparínica *in vitro*. Con estas técnicas, los valores normales se encuentran entre 3 y 4 para el cociente beta-alfa y entre 0.80 y 1.20 para el índice de tolerancia heparínica. Las cifras superiores a 1.20 e inferiores a 0.80



Se han representado los resultados de diversas determinaciones del cociente Beta/Alfa e Índice de tolerancia heparínica en cada enfermo. La ordenada 1 representa el valor medio normal del Índice de Tolerancia Heparínica.

son consideradas como estados de hiper e hipocoagulabilidad, respectivamente.

Sabemos que la prueba de la tolerancia heparínica es buena para apreciar una hipocoagulabilidad, siendo de dudosa utilidad para evidenciar y aún menos para medir los estados de hipercoagulabilidad. La tromboelastografía aporta, por el contrario, datos precisos sobre la coagulabilidad plasmática y plaquetaria. Por encontrarse esta última técnica fuera de nuestras posibilidades, hemos tenido que conformarnos con la utilización de la primera.

Las dosis de heparina que hemos empleado en nuestro trabajo han sido de 100 mg. intramuscular, tres veces por semana, a días alternos; no habiéndose utilizado otra clase de medicamentos que vasodilatadores de urgencia y algún que otro sedante. El régimen de alimentación no fue modificado. La figura de la página anterior representa las gráficas obtenidas: los trazados superiores corresponden a los valores del cociente beta-alfa, y los inferiores al índice de tolerancia heparínica, señalándose en ambas el número de determinaciones efectuadas a intervalos de treinta días.

CONCLUSIONES. El 93.3 % de los casos estudiados presentan un aumento porcentual de las lipoproteínas beta frente a las alfa del lipidograma, lo que motiva un cociente beta/alfa superior al encontrado en sujetos normales.

En el 58.3 % de los enfermos presentados, la segunda determinación del cociente, efectuada a los treinta días de tratamiento, nos sorprendió con un aumento evidente del referido cociente, que se correspondía con índices de tolerancia heparínica disminuidos y mejoría del enfermo. Pensamos en la hipótesis de una posible movilización de las macromoléculas depositadas en las placas de ateroma.

En todos los casos, al término de dos o tres meses de medicación sostenida, se comprueba una tendencia a la normalidad, alcanzando las cifras consideradas como normales el 36 % de los casos; en el 64 % restante los valores beta/alfa conseguidos fueron claramente inferiores a los iniciales.

No hemos encontrado relación alguna entre el síndrome clínico y el humoral. Enfermos de igual morfología lipoproteica corresponden a situaciones clínicas muy dispares. Las cifras de cociente inicial más altas se encuentran en nuestra casuística en el grupo coronario. Tampoco existe en nuestros casos relación entre el índice de tolerancia heparínica, valores del cociente beta/alfa y el síndrome clínico.

En 11 enfermos existía un estado de hipercoagulabilidad inicial, repartiéndose del siguiente modo: 4 en el grupo coronario, 4 en el cerebral y 3 en el periférico. En todos los casos se observa, al término del tratamiento, una disminución del índice de tolerancia heparínica, con tendencia a la hipocoagulabilidad.

Como resumen y a la vista de nuestros resultados podemos decir que la heparina, a las dosis señaladas, produce una manifiesta mejoría ob-

jetiva sobre el síndrome humoral. Sobre el síndrome clínico se comprueban tres tipos de resultados: buenos en el grupo coronario y cerebral; medianos en la arteriosclerosis periférica; nulos sobre las alteraciones motoras, electrocardiográficas y oscilométricas consecutivas a trombosis cerebrales, coronarias y periféricas respectivamente.

Finalizamos destacando que la heparina por sus propiedades lipoconvertantes tisulares y anticoagulantes sigue ocupando en la actualidad un puesto preferente en el arsenal terapéutico de la arteriosclerosis.

RESUMEN

Se resumen los factores etiopatogénicos de la arteriosclerosis y se estudia la beneficiosa acción de la terapéutica heparínica, señalándose las dosis más convenientes a la vista de los resultados obtenidos.

SUMMARY

Etiopathogenic factors of arteriosclerosis and the results of the heparine treatment are presented. The most suitable dosis is pointed out.