

Efecto sobre la regeneración de la capa íntima vascular de la heparina cálcica y la enoxaparina

Dres. Roberto Valiñas¹, Alejandro Esperón², Br. Leandro Cura³,
Dres. Andrés Salom³, Juan Pablo Arnoletti³, Br. Laura Borgno³

Resumen

Se realizó un trabajo experimental en perros a efectos de comparar los efectos de la heparina cálcica y la enoxaparina sobre el desarrollo de hiperplasia íntima. Se utilizó un modelo de hiperplasia íntima desarrollado en el Depto. Básico de Cirugía. No se encontraron diferencias significativas en el desarrollo del fenómeno analizado en las distintas series estudiadas con respecto al grupo control, por lo cual no se pudo poner en evidencia un efecto inhibitor sobre el desarrollo de hiperplasia íntima para ninguno de los fármacos estudiados.

Palabras clave: Heparina, Enoxaparina, Venas, Arterias.

Summary

An experimental study was carried out in dogs in order to compare the effect of calcium heparine and enoxaparine over the development of intimal hyperplasia. A model of intimal hyperplasia developed by the Basic Department of Surgery was employed. When comparing the different series to the control group no significant differences in the development of intimal hyperplasia could be found; therefore no inhibiting effect over the development of intimal hyperplasia could be demonstrated for any of the drugs.

Introducción

Ya hemos destacado anteriormente ⁽¹⁾ la importancia de la hiperplasia íntima como causa de fracaso en los procedimientos de cirugía vascular directa

(H.I.) siendo la causa de 25 a 50% de las fallas tardías.

Definimos a la hiperplasia íntima como un proceso que consiste en el engrosamiento de la íntima a expensas de una proliferación de las células musculares de la capa media considerándose como una respuesta inespecífica a la injuria. Se han realizado múltiples trabajos experimentales clínicos y en animales intentando controlar este fenómeno ⁽²⁻⁵⁾. Es así que basados en la importancia de los factores plaquetarios y factores heparino-símiles en el desarrollo de los procesos relacionados con la H.I., se ha estudiado el efecto que tienen diversos fármacos del tipo de los antiagregantes plaquetarios y anti-coagulantes.

El objetivo de nuestro trabajo será comparar el efecto de 2 fármacos anticoagulantes en el desarrollo de lesiones de H.I. en un modelo experimental de lesión arterial ⁽¹⁾ en perros; por un lado la heparina cálcica (mezcla homogénea de mucopolisacáridos con un peso molecular promedio de 20.000 Daltons) y por otro lado la enoxaparina (Clexane[®]), heparina de bajo peso molecular producida por depolimerización de la heparina no fraccionada con un peso molecular de 4000 Daltons).

Material y método

Se utilizaron 30 perros mestizos de ambos sexos de un peso promedio de 20 kg. Se intervinieron con anestesia general con Pentobarbital Sódico (25 mg/kg) en condiciones de asepsia quirúrgica.

Se abordaron ambos paquetes femorales con identificación y disección de la arteria femoral utilizando el modelo de desarrollo de H.I. puesto a punto en el Depto. Básico de Cirugía ⁽¹⁾ que consiste en una lesión endotelial de la iliaca externa por distensión con sonda balón de tipo Foley a una presión de

1. Ay. de Clase del Depto. Básico de Cirugía

2. Asistente del Depto. Básico de Cirugía

3. Colaborador Honorario

Depto. Básico de Cirugía. Facultad de Medicina, Montevideo
Trabajo presentado en el Forum del Congreso Uruguayo de Cirugía de 1992.

Correspondencia: Dr. R. Valiñas. J.J. Quesada 3332. 11600. Montevideo.

300 mmHg durante 15 seg. insertada por arteriotomía transversal a nivel de la arteria femoral.

Por randomización se constituyeron **3 series** de 10 animales cada una:

- **Serie A** (grupo Control): que evolucionó sin administración de fármacos.
- **Serie B**: en la cual se administró durante 15 días Calciheparina subcutánea 5000 U cada 8 horas.
- **Serie C**: en la cual se administra enoxaparina (6 mg subcutáneos cada 24 horas) durante 15 días.

A los 15 días de evolución se sacrificaron los animales de las 3 series por sobredosis anestésica. Se resecaron los ejes arteriales fémoro-iliacos los cuales fueron incididos longitudinalmente, estaqueados y fijados en formol a 10%.

El estudio anatomopatológico se realizó desde el punto de vista macroscópico y microscópico con técnicas de hematoxilina y eosina, así como orseína para tinción de fibras elásticas a efectos de identificar y analizar la H.I.

Con el fin de cuantificar este proceso, se procedió de 2 maneras:

- a. Se desarrolló un "Score" con el fin de cuantificar el desarrollo de H.I., asignándole un valor de "1" para aquellos casos en que la misma se desarrolló en menos de un cuarto de la circunferencia arterial; de "2" para aquellos en que se desarrolló entre un cuarto y un medio de la circunferencia; de "3" cuando se desarrolló en más de un medio circunferencia y de "4" cuando involucraba la totalidad de la circunferencia arterial. La suma total de los "scores" particulares de cada caso de una misma serie, constituyó el "score" general para la serie correspondiente.
- b. Se contabilizó el número de capas de células mioepiteliales en el sector de desarrollo de H.I. con mayor espesor.

A los datos obtenidos se les realizó el análisis de significación estadística correspondiente utilizando los test de "t" y de χ^2 .

Resultados

1. No se observaron diferencias significativas al test de «t» cuando se compararon las medias y los desvíos estandar (DE) en cuanto al número de capas desarrollado en el sector de mayor espesor con H.I. en las diferentes series:
 - Serie «A»: 6.30 ± 5.95
 - Serie «B»: 8.10 ± 9.16
 - Serie «C»: 9.50 ± 9.50
2. Tampoco existieron diferencias significativas entre las diferentes series para el test de χ^2 , al comparar los «scores» generales de H.I. de cada una.

Discusión

Es discutida la génesis de la H.I., así como también lo es su control con diferentes fármacos entre los que se cuentan la heparina, corticoides, péptidos vasoactivos, etc. Se han citado diferentes mecanismos por los cuales estos fármacos podrían disminuir el desarrollo de este proceso.

Estudios «in vitro» como el de Hoover ⁽²⁾ o «in vivo» como el de Guyton ⁽³⁾ analizaron algunos de estos aspectos, así como los posibles mecanismos por los que actuaría la heparina. Estos autores discutieron si este fármaco tiene efectos sobre el desarrollo de la H.I. por actuar sobre la agregabilidad plaquetaria o por una acción directa sobre la regeneración endotelial. Plantearon que el efecto inhibitorio de la heparina no parecería tener relación con el efecto sobre otras células (sanguíneas o de la pared vascular), ni por su efecto antitrombótico y propusieron la acción sobre los factores de regulación del crecimiento. Es así que cuando existe lesión intimal, la activación de los factores de crecimiento (entre otros los relacionados con las plaquetas) pueden ser bloqueados por la heparina exógena, lo cual podría tener efecto antiproliferativo.

No hemos encontrado bibliografía que investigue los posibles efectos de la enoxaparina sobre la H.I.

En este trabajo hemos comparado el efecto sobre el desarrollo de H.I. de la calciheparina y la enoxaparina en perros. No existieron diferencias significativas en el desarrollo de H.I. en las 3 series analizadas por lo cual no se pudo demostrar un efecto inhibitorio de los fármacos estudiados con respecto a la serie testigo.

Debemos destacar que el perro no constituye el animal ideal para el estudio de la H.I., por lo cual sería conveniente plantear esta misma investigación en ratas o conejos a efectos de profundizar en esta línea.

Bibliografía

1. Valiñas R, Esperón A, Keuchkerian M, Salom A, Sanguinetti J. Modelo experimental para el desarrollo de hiperplasia intimal. *Cir Uruguay* 1994; 64(1): 82-3.
2. Hoover RL, Rosenberg D, Haering W. Inhibition of rat arterial smooth muscle cell proliferation by Heparin. «In vitro» studies. *Circ. Res* 1980; 46: 578-83.
3. Guyton JR, Rosenberg D, Clowes A, Karnovsky M. Inhibition of rat arterial smooth muscle cell proliferation by Heparin. «In vivo» studies whit anticoagulant and nonanticoagulant heparin. *Circ Res* 1980; 47: 625-34.
4. Clowes A, Reidy MD. Prevention of stenosis after vascular reconstruction: pharmacologic control of intimal hyperplasia. A review. *J Vasc Surg* 1991; 13(6): 885-91.
5. Chervu A, Moore W, Quiñones Baldrich W, Henderson T. Efficacy of corticosteroids in supresion of Intimal Hiperplasia. *J Vasc Surg* 1989; 10: 129-34.