

28 de marzo de 1969

**II.—UTILIZACION DE SUBSTITUTOS DE
PLASMA EN EL TRATAMIENTO DEL SHOCK.
ESTUDIOS EXPERIMENTALES**

Coordinador: *Dr. Rodolfo Limón Lason*

Investigaciones bioquímicas y farmacológicas con Haemacel

Dr. Dietrich Zekorn

LA finalidad de un sustituto de plasma debe ser reponer la sangre o plasma que se ha perdido. Con el uso de sustitutos de plasma se debe normalizar y estabilizar la circulación.

En primer lugar, al aplicar sustitutos de plasma se trata de restituir al líquido intravascular. El volumen fisiológicamente activo, sin embargo, es bastante mayor que el volumen intravascular. Este abarca aproximadamente 15% del peso corporal del cual únicamente 4% del peso corporal corresponde a líquido plasmático y 11% a agua fácilmente difusible en el espacio intersticial.

Para la conservación de la homeostasis el organismo se vale, además de los sistemas de regulación, de sustancias osmóticamente y oncóticamente activas integrantes de la sangre. Por lo tanto, los sustitutos de volumen no deben influir en los mecanismos de regulación del volumen, sino que deben llenar el espacio intra y extravascular durante cierto tiempo por sus propiedades oncóticas-osmóticas, o sea, substituir la pérdida de volumen fisiológicamente activo. Por lo que es más correcto hablar de un sustituto de volumen en vez de sustituto de plasma.

Desde hace varios decenios los científicos han tratado de utilizar gelatina para la elaboración de sustitutos de volumen ya que la gelatina tiene propiedades biológicas especiales.

TABLA I

PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE LA GELATINA

- I. Como las propiedades químicas de los polipéptidos coloides, estrechamente relacionados con los coloides del plasma.
- II. No es tóxico cuando se inyecta por vía intravenosa.
- III. Disociación enzimática por las enzimas del plasma y las células.
- IV. No anafiláctico.
- V. Se congela a bajas temperaturas.
- VI. Viscosidad relativamente alta.

Para un sustituto de volumen las propiedades indicadas en I y IV son muy ventajosas, mientras que las propiedades V y VI son inconvenientes. Por lo tanto, hay que tratar de eliminar por modificación de la gelatina estas propiedades V y VI y al mismo tiempo, conservar las propiedades ventajosas.

La gelatina es un producto de desintegración del colágeno y este colágeno a su vez representa 30% de las proteínas de los mamíferos.

La unidad básica de la molécula de colágena es un péptido con peso molecular de 17,000 a 18,000. Cinco a siete de estos péptidos forman un polipéptido con peso molecular de 100,000 a 120,000. Estos a su vez por unión de éster se juntan a una molécula de colágena con peso aproximado de

Preparación de Haemacel

cadena péptida, peso molecular 17000—18000

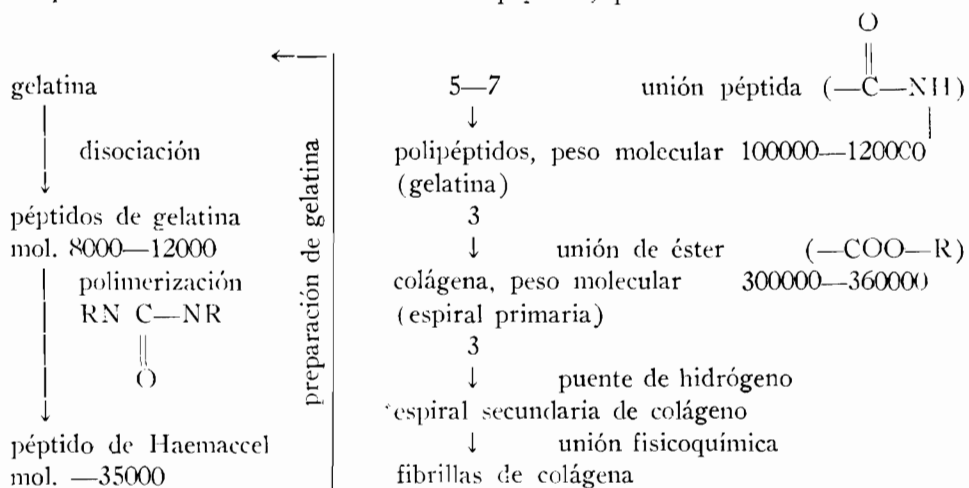


FIG. 1.—Composición del colágeno.

300,000 a 360,000. Debido a su estructura aminoácida esta molécula de colágena forma una espiral con torsión izquierda muy pronunciada. Tres de estas espirales se reúnen, estabilizadas por una unión de hidrógeno, para formar una espiral secundaria de colágena. Estas espirales secundarias se acomodan por un principio de “construcción” hasta hoy desconocido para formar fibrillas colágenas.

Las fibrillas colágenas son la substancia básica para la elaboración técnica de gelatinas, y la desintegración de las fibrillas colágenas se hace mediante un álcali a bajas temperaturas, presentándose así una división hidrolítica especialmente en las uniones de éster. La gelatina que se obtiene en esta forma conserva las propiedades fisicoquímicas de la molécula de colágena, ya que las moléculas tienden a juntarse en frío; este aumento de capacidad de gelatinización se elimina igual que la viscosidad debida a la estructura, por medio de tratamientos químicos adicionales de la gelatina. Por degra-

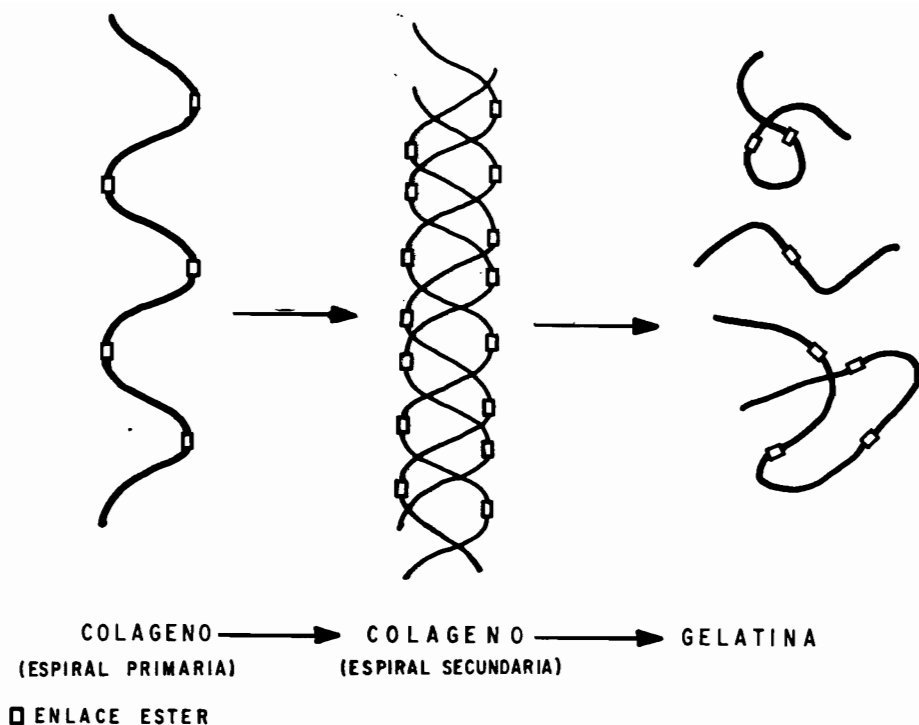
dación se desintegra la gelatina en péptidos con peso molecular de aproximadamente 8,000 a 12,000. Estos péptidos ya no se parecen en su configuración molecular a las cadenas de péptidos de la molécula de colágena. Por polimerización los péptidos se convierten en Haemacel con peso molecular aproximado de 35,000.

En la figura 2 se ilustra la idea que se tiene ahora de la configuración de la molécula de colágena con torsión izquierda pronunciada. Tres de estas moléculas se juntan para formar espirales secundarias de colágena.

Por el rompimiento de las uniones de éster se forma la gelatina, que tiene más o menos la configuración que se puede observar en la Fig. 2.

El péptido de Haemacel que se obtiene de la gelatina tiene la configuración propia de aminoácidos y péptidos asociados por puentes de urea.

Es una molécula nueva, que ha perdido casi completamente la capacidad de gelati-



nación a bajas temperaturas y que en solución tiene una viscosidad que corresponde más o menos a la viscosidad de los coloides plasmáticos.

El peso molecular medio de una solución de Haemaccel es 35,000; 90% de las moléculas están dentro del margen de 5,000 a 50,000 (Kranz). Para la aplicación como sustituto de volumen es, sin embargo, de mayor importancia la indicación de la acción oncótica de las moléculas del polipéptido que la de los valores de los pesos moleculares.

La acción oncótica relativa en comparación con albúmina humana se puede observar en la tabla II.

En este tipo de investigación se determina la acción oncótica de las soluciones coloidales y se hace la comparación proporcional con la presión oncótica de la albúmi-

TABLA II

<i>Soluciones</i>	<i>Peso molecular</i>
Suero (humano)	81 400
Albúmina del suero	69 000
Dextrán 70	36 700
Dextrán 40	31 800
PVP 25.000	25 800
PVP 12.000	19 000
Haemaccel	24 300

na sérica con peso molecular de 69,000. Los pesos moleculares aquí indicados han sido calculados, no medidos. La acción oncótica de los coloides es más baja que la de las albúminas séricas o que la del suero mismo (Nitschmann, H. S., y Gygax, H. R., Pathol. Microbiol. 27, 548 (1964)). Los demás datos bioquímicos se podrán ver en las tablas III, IV y V.

TABLA III
DATOS FISIOQUIMICOS

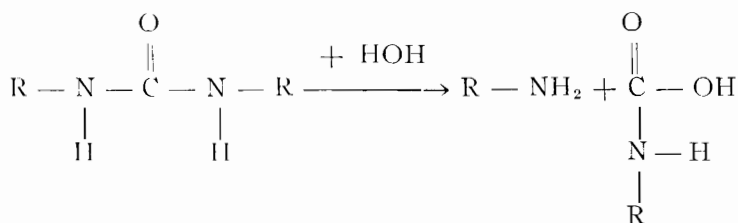
	HAEMACCEL 3.5%	ALBÚMINA 5%
<i>Peso molecular medio-alto</i>	<i>Aproximadamente</i>	<i>Aproximadamente</i>
	35,000	69,000
Viscosidad relativa	1.7—1.8	1.9—2.3
Viscosidad dinámica	1.15—1.2 ctps	1.12 ctps
Punto isoelectrico	4.7 (±0.3)	4.9 (±0.2)
pH de la solución		
De infusión	7.25 (± 0.03)	7
Presión osmótica coloidal	350—390 mm H ₂ O	330—350 mm H ₂ O (plasma)

Rotación específica de Haemacel a temperatura ambiente y luz de longitud de onda de $\lambda = 5,000 \text{ \AA}$ $[\alpha] = -140^\circ\text{C}$.

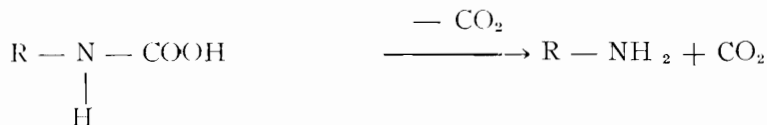
El punto de congelación está por debajo de $+ 3^\circ\text{C}$. Muy poca variación de la viscosidad de Haemacel en temperaturas de $+ 5^\circ\text{C}$ a $+ 40^\circ\text{C}$.

TABLA IV
DISOCIACION DE HAEMACCEL

I. Disociación de péptido



II. Descarboxilación



Desde el punto de vista Licquímico, se ha logrado con la modificación de la molécula de gelatina a la molécula de Haemacel, eliminar las propiedades negativas de la gelatina y conservar las propiedades positivas de la gelatina.

La disociación de la molécula de Haemacel es posible en todos los grupos de CO-NH con formación de aminoácidos, amina y CO₂ por medio de hidrólisis. En ninguna etapa de la disociación es posible la formación de urea (tabla IV). Experimentos

TABLA V
DISTRIBUCION DE ^{125}J -HAEMACCEL EN EXPERIMENTOS
EN ANIMALES

		<i>animales normovolémicos</i>		<i>animales hipovolémicos</i>	
T.O. 3' p. inf.	Plasma	87% volumen efectivo		87.0% volumen efectivo	
	Compartimento				
	Extracelular	7%	94%	6.5%	93.5%
	Orina	5.5%		6.5%	
3 ^h después de la infusión	Plasma	33% volumen efectivo		31.0% volumen efectivo	
	Compartimento				
	Extracelular	21%	54%	35.5%	93.5%
	Orina	45%		31.0%	
6 ^h después de la infusión	Plasma	19% volumen efectivo		18.0% volumen efectivo	
	Compartimento				
	Extracelular	24%	43%	39.5%	57.5%
	Orina	55%		39.5%	

1 = en porcentaje de volumen administrado.

2 = los animales que no habían sido alimentados durante 36 horas presentaron una disminución del volumen de líquido extracelular.

Se administró 30 ml de Haemacel/kg de peso corporal en 60 minutos a grupos de 10 perros (en cada grupo).

in-vitro han demostrado (Schmidt-Thomé/Schoene), que esta disociación de Haemacel se puede comprobar fácilmente por medio de fermentos de tejidos y plasma, por ejemplo, tripsina, catepsina y plasmina, formándose inicialmente fragmentos de péptidos, que se eliminan como tales. Además se forman aminoácidos y CO_2 .

Al efectuarse la disociación de una parte importante de las moléculas no se puede esperar que los aminoácidos contenidos en Haemacel puedan integrarse a la síntesis proteica del organismo, ya que Haemacel contiene únicamente cuatro de los aminoácidos esenciales. Por otro lado podrían considerarse los aminoácidos como portadores no específicos de nitrógeno.

EXPERIMENTOS FARMACOLOGICOS

DETERMINACION DE LA VIDA MEDIA

Haemacel no se puede comprobar cuantitativamente en forma directa por métodos químicos, sin embargo, su molécula contiene 14.5% de hidroxiprolina. Por medio de la determinación en los líquidos corporales se puede efectuar una comprobación indirecta. La comprobación indirecta no permite una declaración segura sobre la molécula de Haemacel, ya que no determina si esta molécula se ha conservado intacta o si ya se ha disociado mediante fermentos

plasmáticos. Las indicaciones obtenidas por métodos indirectos, por lo tanto, se deben interpretar con mucha cautela. Así pues, es necesario, aplicar diferentes métodos de comprobación indirectos, para llegar a resultados seguros.

En caso de administrarse a perros normales hidratados sin sangría previa, 10 ml de Haemacel por kilo de peso corporal en 10 minutos, se puede determinar mediante hidroxiprolina una vida media de aproximadamente 5 horas en la sangre.

Después de 24 horas se puede encontrar 8% de la cantidad inyectada en la sangre y después de 48 horas menos de 3%. En las ratas se observa, con la misma disposición del experimento, pero utilizando 40 ml/kg de peso una vida media de 5 horas. Veinticuatro horas más tarde, sin embargo, se encuentran únicamente 3% del sustituto de plasma, 48 horas después ya no se determina hidroxiprolina en la sangre.

Una posibilidad indirecta para determinar la vida media, distribución y excreción del sustituto de plasma sobre base de gelatina es el empleo de indicadores radiactivos marcados. Si se marca el péptido de gelatina con I^{131} se marcan las moléculas de tirosina que en el momento de iniciarse el experimento abarcan 1%. En preparados repolimerizados se puede utilizar además la marcación con C^{14} en los puentes de urea. Ambas marcaciones determinan diferentes partes integrantes de la molécula de polipéptidos que con el método de hidroxiprolina.

Además, es posible marcar doblemente un preparado repolimerizado como Haemacel. En caso que ambas actividades muestren comportamiento análogo, entonces se puede suponer que de no haberse efectuado cambio por la marcación misma, los resultados son representativos para la substancia no marcada. Estas pruebas con Haemacel

marcado se efectuaron también en perros y ratas en diferentes condiciones.

Se practicó sangría del 5% del peso corporal a ratas narcotizadas y se administró simultáneamente en un lapso de 15 minutos una cantidad correspondiente de Haemacel $C^{14}I^{131}$ por vía intravenosa. La "emigración" de la radiactividad del torrente circulatorio se midió 15 minutos, 1, 3, 6, 8, 24 y 48 horas después de la administración.

La eliminación no se puede presentar con una sola función exponencial. Más bien, a una dispersión inicial rápida sigue una eliminación bastante más lenta. En un análisis gráfico se pueden disgregar las curvas en dos componentes. La vida media de la eliminación de la radiactividad es de 14 a 22 minutos para los primeros componentes y 5.5 a 8 horas para los segundos componentes. La proporción cuantitativa de componentes tempranos y componentes tardíos es de 30:70.

También en perros no anestesiados, a los que se había administrado Haemacel $C^{14}I^{131}$ como sustituto de plasma (sangría de 20 ml por kilo de peso corporal y sustitución de la misma cantidad con Haemacel marcado) se encontró una vida media de eliminación inicial de los dos radiactivos de 24 y 28 minutos respectivamente. El segundo componente de la curva de "emigración" muestra valores de vida media de 8.1 a 8.6 horas.

En vista de la relativamente buena concordancia de ambos radiactivos al utilizar el producto doblemente marcado en dos tipos de animales diferentes, se efectuaron experimentos posteriores únicamente con Haemacel- C^{14} . A perros hidratados y de volemia normal se les administró 20 ml de C^{14} -Haemacel por Kg de peso corporal por vía intravenosa en un lapso de 15 minutos. Para lograr una hipervolemia inicial, no se efectuó sangría antes de la infusión. No hubo diferencia en el nivel sanguíneo

en comparación con el experimento antes mencionado.

En otra serie de experimentos en perros no anestesiados, se efectuó durante 5 días consecutivos, intercambio plasma-Haemacel. Para lograr hipovolemia inicial se substituyeron 20 ml de plasma por Kg de peso corporal por 20 ml de Haemacel. El último día de este experimento se usó para la substitución C^{14} -Haemacel. Se demostró, que la eliminación del preparado de la sangre se efectúa inicialmente con la misma rapidez. La vida media del primer componente fue de 22 minutos. El segundo componente mostró una vida media de 10.7 horas, bastante más prolongada que en los demás experimentos.

Resumiendo, se puede decir que Haemacel tiene una vida media de 4 a 5 horas y que las partes integrantes de moléculas pequeñas se eliminan con mayor rapidez que las partes integrantes de moléculas grandes (peso molecular). En el experimento con hipovolemia se prolongó la vida media de Haemacel, pudiéndose deducir que Haemacel podría presentar un efecto oncótico de tiempo variable de acción según la situación de llenado del sistema vascular.

DISTRIBUCION DE HAEMACCEL

De los resultados experimentales obtenidos con Haemacel marcado, se puede calcular la distribución de Haemacel considerando volumen sanguíneo, cantidad perfundida, nivel sanguíneo, excreción y peso corporal, encontrándose un mayor espacio de distribución que el correspondiente al volumen intravascular. En caso de aplicar Haemacel en experimentos de volumen estandar, entonces se distribuye en un espacio que corresponde aproximadamente a 13.6% del peso corporal. Esto significa, que Haemacel se distribuye en un espacio, que es sólo 1.4% más pequeño que el agua fisiológicamente activa.

En caso de administrar Haemacel a animales hipovolémicos se calcula el espacio de distribución en 10.5% del peso corporal: En animales en los que se ha reducido el volumen intravascular un mayor porcentaje de Haemacel permaneció en este espacio.

También se efectuó la determinación directa de la distribución de Haemacel. En perros se determinó el líquido intersticial con $Na_2S_{35}O_4$. Al mismo tiempo se midió el volumen intravascular con azul de Evans e infusión de Haemacel marcado con I^{125} . Se observó el volumen en animales no tratados previamente, así como de animales en los cuales se había reducido el agua intersticial en un 10% por medio de limitación de alimentos y líquidos durante 36 horas, el volumen plasmático sin embargo permaneció igual en estos animales. Después de la infusión de Haemacel marcado se mostró que el volumen plasmático en ambos grupos de animales no mostraba diferencias de importancia.

Inmediatamente después de haberse terminado la infusión se encontró 87% del Haemacel perfundido en ambos grupos de animales en el plasma. También en los espacios intersticiales y en la orina se encontraron aproximadamente las mismas cantidades de Haemacel. Tres horas después de la infusión se había eliminado por la orina 45% del Haemacel marcado en los animales normovolémicos, mientras que la cifra correspondiente en animales hipovolémicos fue sólo 31%.

La cantidad de Haemacel que se encontró en el plasma fue la misma en ambos grupos. Sin embargo, se observó 14% más de Haemacel en el espacio intersticial en animales hipovolémicos que en animales normalmente hidratados. Después de la sexta hora se observó lo siguiente: Aproximadamente 20% del Haemacel administrado todavía se encontraba en ambos grupos en el

espacio plasmático. En el espacio intersticial la parte integrante de Haemacel en animales hipovolémicos es bastante mayor. En la orina los animales hipovolémicos eliminan Haemacel con bastante más lentitud que animales normalmente hidratados.

De los cálculos del espacio de distribución y los experimentos específicos sobre el problema de la distribución se fortalece la suposición arriba expresada que la eliminación y distribución de Haemacel depende del estado de llenado del sistema vascular y del espacio intersticial. Haemacel no interfiere con la regulación de la conservación del volumen.

ELIMINACION DE HAEMACCEL

Haemacel se elimina en un 55% en animales normovolémicos en un lapso de 6 horas. Resultados parecidos se obtuvieron con los experimentos de Haemacel doblemente marcado.

Ocho horas después de la substitución del mismo volumen de la sangre extraída por Haemacel, 50% de la radiactividad de yodo y 60% de la radiactividad de C^{14} se había eliminado por los riñones. Después de 24 horas son 57% y 67%, después de 48 horas 68% y 75% respectivamente. Después de 10 días 80% se puede comprobar en la orina.

En animales hipovolémicos no se pudo comprobar una alteración básica del ritmo de eliminación y de la cantidad eliminada, la misma eliminación desde el punto de vista de cantidad y tiempo se puede comprobar en otro tipo de animales.

La eliminación de Haemacel por los riñones determinada por medio del método de hidroxiprolina está dentro de la misma relación.

En ratas se pudo observar eliminación de la radiación de 2 a 7% por el intestino en 12 días y en perros, de 10 a 17%. La can-

tidad mayor se eliminó al tercer día por el intestino.

En el aire espirado se observa en perros 1 a 2%, y en ratas 1 a 3% de la cantidad inyectada como CO_2^{14} . La mayor cantidad de CO_2^{14} aparece en las primeras 24 horas después de la aplicación.

DISTRIBUCION EN LOS ORGANOS

De importancia especial es la distribución de Haemacel en órganos y la determinación del tiempo de permanencia. En experimentos orientados hacia este punto se determinó el contenido de hidroxiprolina en hígado, bazo y riñones de ratas después de la administración de Haemacel. En experimentos preliminares se midió el contenido de hidroxiprolina que provenía del tejido conjuntivo de los órganos. Los hallazgos fueron de 20 g de hidroxiprolina por gramo de tejido hepático. Para lograr una carga máxima de los animales con el sustituto de volumen, se efectuó intercambio de plasma, substituyendo 80% de la cantidad de plasma en circulación. La cantidad necesaria correspondiente del sustituto de plasma es de 10 a 12 ml/100 g del animal. Una tercera parte de los animales se sacrificaron a las 24 horas, otra a las 48 horas y la tercera 72 horas después del intercambio de plasma; se extrajeron los órganos y se determinó su contenido de hidroxiprolina. Después de 24 horas se pudo observar un aumento de 20% de hidroxiprolina en hígado, bazo y riñones. Al calcularse en relación con la cantidad de sustituto de plasma infundida resulta para el hígado una recepción de 0.013% de la dosis administrada. Los animales, sacrificados 48 horas después del intercambio de plasma, no mostraron desviación del contenido normal de hidroxiprolina en estos órganos. En el mismo sentido se comportaron los órganos de aquellos animales que se sacrificaron des-

púés de 72 horas. Czok no pudo observar en los experimentos con animales, aplicando un MFG al 3%, un aumento del contenido de hidroxiprolina en los riñones 24 horas después de la inyección.

También se efectuaron en ratas experimentos con Haemaccel marcado con C^{14} . La dosis administrada fue bastante alta.

Una parte de los animales se sacrificó 6 horas después de la inyección y se midió la concentración de radiactividad de C^{14} por gramo de peso seco de los órganos. Se observó aumento de la actividad en el riñón y el hígado; corazón, bazo y cerebro presentaron únicamente una actividad reducida. El décimo tercer día después de la inyección de Haemaccel marcado con C^{14} la radiactividad en corazón, bazo y cerebro estaba dentro del margen del error de medición; mientras que en hígado y riñón se pueden medir restos insignificantes de actividad.

COMPORTAMIENTO DEL RIÑÓN

El riñón tiene un papel importante en el shock. Por lo tanto, es interesante señalar algunos datos del efecto de Haemaccel sobre la función renal en el shock. Son bien conocidas las alteraciones de los parámetros renales en el shock: Disminución de la diuresis, de la excreción de sodio y potasio, reducción de la depuración de insulina y de PAH, aumento de la resistencia vascular con una reducción aguda del flujo sanguíneo renal. Estas alteraciones se conocen desde hace tiempo con el nombre de insuficiencia renal tubular aguda.

En el modelo de shock hemorrágico prolongado se reprodujo en 20 perros esta disminución de la función renal (Kluetsch y colaboradores). Después de un tiempo de shock de un total de 120 minutos se volvió a llenar el sistema vascular con Haemaccel. Durante la infusión ya se pudo observar

una mejoría en todos los parámetros renales que habían sufrido alteraciones en el shock. Inmediatamente después de la infusión los síntomas de insuficiencia renal tubular aguda habían mejorado. La presión arterial media así como el volumen sanguíneo se habían normalizado al terminarse la infusión.

En un estudio experimental en ratas (Hoelscher) se substituyó 40% del volumen sanguíneo con Haemaccel y se examinó la función renal después de esta dilución tan marcada de la sangre propia, extrayendo 1 ml de sangre total a los animales y substituyéndolo por 1 ml de Haemaccel hasta llegar a la dilución sanguínea de 40%.

Se compararon grupos de 15 animales en los que se había efectuado dilución sanguínea con Haemaccel, solución cristaloide, o dextrán 40. La excreción de orina fue en el grupo de Haemaccel 0.3 a 0.5 ml por hora por 100 g de rata; y en el grupo tratado con solución cristaloide 0.2 a 0.3 ml por hora por 100 g de rata. Estos animales sin embargo, se pudieron conservar vivos durante el experimento mediante una infusión adicional de solución cristaloide. En el grupo de animales que fueron tratados con dextrán 40, no se pudo obtener orina. Histológicamente se encontró en el grupo de Haemaccel una dilatación de los canales urinarios con conservación de las células ciliares. Los cambios se parecen, por lo tanto, a los efectos que producen los diuréticos osmóticamente activos.

En el grupo de dextrán se encontró igualmente una dilatación de los canales urinarios así como una dilatación de la cápsula de Bowmann y de las vías principales. Para aclarar estos hallazgos Kief y colaboradores efectuaron estudios. Pudieron comprobar que Haemaccel se elimina en los glomérulos y se reabsorbe en parte en los túbulos tortuosos. Con estos, Haemaccel muestra una actividad cuantitativa variada en

comparación con albúmina. Por lo tanto, a diferencia de lo que sucede con dextrans 40, después de la administración de Haemacel no se obtiene una concentración de coloides en los canales urinarios, lo que significa un incremento de la viscosidad en los túbulos colectores, al efectuarse una reabsorción simultánea de agua libre osmótica. Después de la aplicación de Haemacel la viscosidad queda dentro de límites normales en el curso del total de las vías urinarias, por lo que la eliminación de orina se efectúa sin problemas.

La cantidad eliminada igual bajo la influencia de Haemacel que se ajusta a la situación real del volumen y a la presión sanguínea por medio de una regulación de la hormona antidiurética y aldosterona.

DATOS FARMACOLOGICOS GENERALES

Se efectuaron numerosos estudios para investigar la influencia de Haemacel en el cuadro hemático, coagulación, sistema reticuloendotelial. En todos estos sistemas no se hallaron alteraciones sobre el efecto de dilución de la infusión de Haemacel.

Con esto se pudo asegurar que Haemacel no tiene efectos farmacodinámicos. La razón podría ser que la molécula de Haemacel no puede reaccionar como anión con otros aniones, por ejemplo del fibrinógeno o de los eritrocitos; y por otra parte la molécula de Haemacel farmacológicamente inerte es disociada por el plasma, así como por las enzimas celulares para formar partículas farmacológicamente inactivas.

Se efectuaron estudios sobre la influencia de Haemacel en el embrión de ratas y ratones que mostraron que Haemacel no tiene efecto embriotóxico o teratógeno. Haemacel tampoco influyó en el crecimiento del animal joven. Los animales no mostraron alteraciones de desarrollo en comparación con el grupo testigo.

Basándose en los estudios farmacológicos aquí presentados se puede caracterizar el sustituto de volumen Haemacel como sigue:

- 1) El tiempo medio de eliminación de la sangre es en promedio de 4 a 5 horas, y se puede prolongar la vida media por la falta de volumen existente.
- 2) Haemacel llena tanto el espacio intravascular como el intersticial. También en este caso se puede observar una adaptación de la falta de volumen existente en estos dos espacios.
- 3) La eliminación de Haemacel se terminó 12 días después de la infusión, 80% a 85% se elimina por los riñones; 10 a 15% abandona el organismo por el intestino. El grado de metabolización se puede calcular en 5%.
- 4) Haemacel normaliza los parámetros renales alterados en el shock.
- 5) Haemacel no se almacena en los órganos.
- 6) Haemacel no tiene una acción específica adicional sobre los órganos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—STEGMANN, H.—Z. *physiol.*—Chem 311, 41 (1958).
- 2.—WISS, O.—*Helv. chem.*—Acta 32 (Aug. 1949).
- 3.—MUSCHAWECK, R., y BENOIT, W.—*Arzneimittelforschung* 12.—(1962) 380-282.
- 4.—DAHM, H., y MUSCHAWECK, R.—*Anaesthesist* 2, 71 (1953).
- 5.—SCHMIDT-THOMÉ, J., MAGER, A., y SCHÖNE, H. H.—*Arzneimittel-Forschung* 12.—(1962) 378-380.
- 6.—CZOK, G., TRÄNKNER, K., SIEBERT, G., KIECKBUSCH, W., y LANG, K.—*Klin. Wschr.*—37 37 (1959) 511-519.
- 7.—HARRFELD.—*Med. Welt* 25.—(1960) 1297.
- 8.—HAVERS, L., VON BORSTEDÉ, I., y BREUER, H.—*Dtsch. med. Wschr.* 87.—(13. April 1962) No. 15 p. 730-737.
- 9.—KRANZ, TH.—*Behringwerk - Mitteilungen.* — (1966) No. 46 p. 107-114.

DISCUSION

Pregunta:

Dr. Zekorn, quisiera preguntarle si en sus estudios ha observado si Haemacel produce esa situación tan peculiar de las proteínas que se ve con el uso de dextrán de alto peso molecular, y si disminuye el contenido de proteína en forma crónica, y finalmente, si afecta la coagulación y la tipificación de la sangre, como lo hacen los dextranos.

Dr. Zekorn:

No interfiere con la coagulación de la sangre. Se diluye el contenido del plasma.

Se puede hacer una sustitución casi completa de plasma que significa retransfundir 80% del plasma y se puede administrar eritrocitos en lugar de esta cantidad de plasma; todos los animales que recibieron Haemacel sobrevivieron y no hubo dificultad con los eritrocitos.

Pregunta:

¿Cuál es la vida media de Haemacel en pacientes o animales experimentales con nefritis? ¿Tiene usted alguna experiencia con esto?

Dr. Zekorn:

En Freiburg, Alemania, se hizo una investigación al respecto que mostró que la disminución del filtrado glomerular estaba por debajo de 70 ml, que se puede aumentar administrando Haemacel. De tal manera que no hay problema si el paciente tiene nefritis.

Pregunta:

¿Qué método emplea para conocer la cantidad de Haemacel o hidroxiprolina que pasa al espacio intersticial?

Dr. Zekorn:

Se determina el líquido extravascular, y

el volumen sanguíneo por flujo constante. Se mide la excreción de Haemacel por los riñones y por el intestino y se puede calcular la vida extravascular de Haemacel.

Pregunta:

Quisiera saber, si el Haemacel utilizado tenía calcio o no.

Dr. Zekorn:

Sí, Haemacel contiene calcio. La cantidad es el doble del valor normal en plasma.

Pregunta:

¿Existe algún estudio sobre el efecto de Haemacel sobre proteínas plasmáticas en infusión prolongada?

Dr. Zekorn:

No, no hemos estudiado esta acción de Haemacel en infusión prolongada.

Pregunta:

¿Durante qué tiempo lo han estudiado?

Dr. Zekorn:

Depende de la cantidad de infusión. Igualamos la infusión de 500 ml durante una hora. El Dr. Schwartzkopff está aquí, él ha hecho algunas investigaciones sobre este punto, y quizá nos pudiera informar los resultados.

Dr. Schwartzkopff:

Medimos la concentración de proteína en la sangre, y hay que considerar que Haemacel contiene proteína, y que se tiene que diferenciar entre Haemacel y proteína; si se tiene una infusión de 500 a 1000 ml la concentración de proteína descenderá, pero la cantidad total de proteína circulante no se altera.

Hemos administrado Haemacel durante varios días y nunca vimos disminución de la concentración de proteína, es decir, de la

cantidad total de proteína circulante. Por el contrario, se verá disminución de la concentración de proteína si se administra dextrán. Se ha demostrado que la concentración disminuye con dextrán, porque el flujo retrógrado al sistema linfático muestra disminución de la concentración de proteína, y la radiactividad específica de la albúmina radiactiva fue mayor que después de la administración de sangre, o Haemacel.

Pregunta:

Un problema ligeramente relacionado con esto es: ¿Existe algún estudio sobre influencia de Haemacel sobre tiempo de protrombina?

Dr. Zekorn:

No hay efecto sobre el tiempo de protrombina, y los otros factores de la coagulación, sin dilución verdadera. Haemacel por sí mismo no tiene efecto farmacodinámico sobre los factores de la coagulación sanguínea.

Pregunta:

¿En el animal de experimentación sin riñones, se prolonga la vida media de Haemacel, y por qué tiempo?

Dr. Zekorn:

El Dr. Schwartzkopff hablará mañana no sobre animales sin riñón, sino humano sin riñones que él ha estudiado, pero contestará ahora.

Dr. Schwartzkopff:

En pacientes en programa de hemodiálisis se ha administrado más de cuatro infusiones al día y cada diálisis ha sido de 500 ml, se ha observado que el volumen de plasma aumenta después de la infusión de 500 ml de Haemacel. Si se administra una do-

sis mayor (1000 ml) se puede obtener una sobrecarga o sobretransfusión y la infusión será muy rápida. Se tendrá una pérdida de volumen de 80 a 100 ml por hora, y en los pacientes sin riñones Haemacel se excreta por el intestino, y la mayor parte pasará al espacio intersticial. Por métodos indirectos se encuentra casi 60% fuera del torrente circulatorio. Haemacel será eliminado principalmente por el intestino, casi 30% en cinco días. Esto es casi tres veces más de lo normal.

Peo tengo una pregunta. ¿Qué clase de dextrán se administró para investigar la contractilidad cardíaca? ¿Fue dextrán de alto peso molecular, o bajo? Hay una gran diferencia, porque se tiene un gran flujo de llegada de líquido extracelular a la circulación, y creo que en esta forma se tendrá un gran flujo retrógrado hacia el corazón y elevación de la presión venosa; así pues, es posible obtener una mejor contractilidad si se administra dextrano de alto peso molecular, o bajo, o si se da Haemacel debido a la disminución de la viscosidad sanguínea.

Pregunta:

¿Hubo problemas de hiponatremia en infusión prolongada de Haemacel, o es sólo problema de control de la dosis?

Dr. Zekorn:

Debo decir que no entendí bien lo de infusión prolongada de Haemacel, porque Haemacel es un medicamento para administrarse en la prevención o tratamiento del estado de shock, y por lo tanto, deberá administrarse sólo durante períodos breves. Hasta ahora hemos estudiado sólo el punto de vista toxicológico y no el farmacológico con administración prolongada de Haemacel.