

29 de marzo de 1969

**III. UTILIZACION DE SUBSTITUTOS DE PLASMA  
EN EL TRATAMIENTO DEL SHOCK.  
ESTUDIOS CLINICOS.**

**Coordinador: *Dr. Fernando Quijano Pitman***

## Problemas inmunológicos y hemodinámicos en el uso de substitutivos de plasma

*Dr. Carlo Bernasconi\**

LA reducción en el volumen sanguíneo es el principal mecanismo patogénico del shock. El shock es un síndrome que puede tener diferentes etiologías. El shock puede ser provocado no solamente por la pérdida simultánea de plasma y eritrocitos, como sucede en la hemorragia aguda, sino también por pérdida de plasma solamente, como en caso de quemaduras, y aún más en el caso de pérdida de agua y electrolitos, como sucede en los casos de deshidratación. En todos estos casos el tratamiento más importante y urgente es el que tiende a restablecer el volumen sanguíneo a sus valores normales.

La transfusión de sangre total es claramente el mejor tratamiento para la hemorragia aguda, porque es la única forma de restaurar al organismo todos los componentes de la sangre perdida. Es bien conocido, sin embargo, que el peligro inminente en el shock hemorrágico no está causado por la pérdida de glóbulos rojos, sino por el descenso súbito de volumen sanguíneo y la subsecuente insuficiencia hemodinámica. Para poder corregir esta insuficiencia no necesariamente necesitamos transfusión de sangre total, sino que podemos corregir esta alteración hemodinámica por la infusión intravenosa de plasma solamente.

En los estados de shock que sobrevienen después de quemaduras extensas o lesiones

traumáticas, el descenso del volumen sanguíneo es debido a una trasudación de plasma a través de las paredes capilares cuya permeabilidad se encuentra alterada. Este fenómeno es claramente evidente en el aumento del hematócrito y en estas condiciones lo que realmente se necesita es reposición de líquidos.

Es imposible corregir la disminución en el volumen sanguíneo con simple infusión de soluciones electrolíticas (Parkins y Col. 1962, Haim y Hosten 1961), ya que estas soluciones no contienen ninguna substancia osmóticamente activa y rápidamente abandonan el lecho vascular y se diseminan a los espacios intersticiales. En el tratamiento del shock, particularmente en casos con aumento de la permeabilidad de las paredes vasculares y trasudación de plasma, la transfusión con una solución electrolítica debe ser analizada cuidadosamente, ya que existe la posibilidad de agravar las condiciones circulatorias, ya de por sí en peligro.

La transfusión de sangre total o de soluciones de albúmina, por ejemplo proteínas séricas con una alta actividad osmótica coloidal, es el tratamiento más satisfactorio del shock y sus alteraciones hemodinámicas. Sin embargo, siendo el plasma humano al parecer el mejor método para corregir una pérdida de volumen plasmático, su uso tiene varias desventajas. Entre estas desventajas está

\* *Director de la Clínica Médica General, Universidad de Pavia, Pavia, Italia.*

no solamente el hecho de que es difícil obtenerlo y su costo es alto, sino que también existe el riesgo de transmitir hepatitis viral, riesgo que no se debe tomar a la ligera si consideramos los hallazgos de Spurling y colaboradores en 1946 que señalan un porcentaje de 7.3 casos de hepatitis viral en pacientes que habían recibido transfusiones de plasma humano. Los hallazgos posteriores de Brightmann y Koras en 1947 señalan un promedio de 4.5%, pero en algunos lotes de plasma esta cifra aumenta hasta 22%.

Las limitaciones y desventajas en el uso de plasma humano han conducido a una serie de investigaciones buscando sustancias que tengan una acción osmótica coloidal semejante a la del plasma pero que carezcan de los defectos inherentes al mismo. Se intentó el uso de diversas sustancias de tipo exógeno para substituir las proteínas del plasma. Los estudios que han sido llevados a cabo tienen un doble propósito: 1. Encontrar una sustancia cuyas propiedades físico químicas se asemejen lo más posible a las de las proteínas plasmáticas, y que al mismo tiempo no sean tóxicas para el organismo. 2. Encontrar una sustancia que pueda ser esterilizada, que permanezca sin alteraciones a la temperatura ambiente, que sea fácil de almacenar, económica y fácil de producir. De ahí que se hayan preparado varias soluciones coloidales y que algunas de éstas ya han sido usadas en el tratamiento.

Éstas soluciones coloidales para infusión intravenosa han sido llamadas substitutos plasmáticos, un término que es incorrecto ya que implica que éstas soluciones pueden substituir con seguridad al plasma en todas sus cualidades. Los autores norteamericanos han usado el término de "plasma expanders" o *expansores plasmáticos* que describe mejor el efecto de estas sustancias,

que es precisamente expandir el volumen plasmático.

Las sustancias usadas hasta el momento para la preparación de expansores plasmáticos son: polivinilpirrolidona, dextrán, y polimerizados de gelatina.

Polivinilpirrolidona es una sustancia sintética obtenida de la polimerización de vinilpirrolidona; fue introducida en la práctica terapéutica por Hecht y Weese en 1953 y fue ampliamente usada en Alemania durante la segunda guerra mundial.

Dextrán es un polisacárido derivado de un proceso de polimerización microbiológica de la glucosa llevada a cabo por un microorganismo que es huésped habitual del intestino (*leuconosto mesenteroides*); fue utilizado como un componente osmóticamente activo de infusiones coloidales intravenosas por Gronwall e Ingelman en 1944-1945.

El polimerizado de gelatina más comúnmente usado es un derivado obtenido de la fragmentación térmica de la molécula de gelatina grande hasta obtención de grupos polipéptidos de peso molecular relativamente bajo y su subsecuente polimerización a través de puentes de urea; los primeros informes sobre las aplicaciones terapéuticas de Haemaccel han sido comunicadas por Schmidt y Thomé y colaboradores en 1962.

Para la infusión intravenosa una solución coloidal debe tener, bajo condiciones ideales, las siguientes propiedades (Gronwall 1957, Hahn 1961, Heim y Hosten 1961):

a) Las macromoléculas deben ser de tal dimensión y forma que puedan mantenerse en la circulación por un período y a una concentración que permitan un efecto coloidosmótico prolongado. No deben pasar demasiado rápidamente hacia los espacios intersticiales ni deben ser excretadas rápidamente por la orina. En casos de colapso circulatorio periférico un buen substituto de plasma debe tener efectos similares a los del plasma.

b) Las sustancias macromoleculares deben ser lo menos extrañas posibles al organismo, deben ser susceptibles de eliminarse o metabolizarse por completo.

c) Las macromoléculas no deben tener efectos tóxicos ni deben inducir sensibilización en el organismo después de transfusiones repetidas.

d) Deben producirse macromoléculas con sus propiedades fisicoquímicas siempre constantes.

e) Las soluciones deben ser fácilmente esterilizables y libres de virus.

f) Debe ser posible almacenar las soluciones sin precauciones especiales, y que estén listas para utilizarse inmediatamente.

Entre los substitutivos plasmáticos disponibles actualmente, aunque no reúnen todas las características deseables en el expansor de plasma ideal, en muchos casos las ventajas sobrepasan a las imperfecciones.

La principal ventaja de los substitutos de plasma es la facilidad de su uso. Pueden ser almacenados sin necesidad de tomar precauciones especiales; siempre puede tenerse a la mano una cantidad suficiente sin costo excesivo; pueden ser usados de inmediato sin necesidad de determinar el grupo sanguíneo del paciente. Una ventaja más es que no tienen el peligro de transmitir hepatitis viral.

Las desventajas e imperfecciones de los substitutos plasmáticos son consecuencia del hecho que las sustancias macromoleculares usadas en su preparación siempre representan un cuerpo extraño biológico, en un mayor o menor grado, para el organismo humano. Por lo tanto, algunas sustancias macromoleculares no pueden ser eliminadas por el organismo y forman depósitos de material extraño en algunos órganos y sistemas del cuerpo. Además estas sustancias macromoleculares pueden, en algunos casos, actuar como antígenos y sensibilizar al organismo que las recibe en la primera transfu-

sión, causando reacciones anafiláticas graves en transfusiones sucesivas. Otro defecto de los substitutos de plasma es que su infusión produce necesariamente una dilución de los diversos componentes del plasma mismo. A este respecto debemos hacer notar, especialmente en el caso de una hemorragia grave, que ha sido tratada con soluciones coloidales repetidamente y en cantidades abundantes la importancia de la dilución que sufren diversos factores de la hemocoagulación. Esta dilución puede causar una insuficiencia en los mecanismos hemostáticos. A esto debemos agregar la posible acción directa de las sustancias macromoleculares sobre los factores de la coagulación.

El uso de los substitutos de plasma, por lo tanto, no carece de dificultades. En la Clínica Médica de Pavia nos hemos ocupado principalmente con los problemas de los efectos hemodinámicos y de inmunología. Sobre esto principalmente trata nuestro trabajo.

En nuestros experimentos se usaron los siguientes substitutos de plasma:

1. Una solución al 4% de polivinilpirrolidona con peso molecular promedio de 30,000 (Periston de Bayer).

2. Una solución al 6% de dextrán, con un peso molecular promedio de 80,000 (Macrodex Pharmacia).

3. Una solución al 3.5% de polimerizados de gelatina con peso molecular promedio de 35,000 (Haemacel "Hoechst").

## 1. EFECTOS HEMODINAMICOS:

La infusión intravenosa de substitutos de plasma a pacientes en estado de shock puede mejorar rápida y notablemente las condiciones hemodinámicas. La fig. 1 es un ejemplo de la presión sanguínea y frecuencia cardíaca en un paciente que sufrió colapso circulatorio grave después de una grave hemorragia gastrointestinal intensa a quien

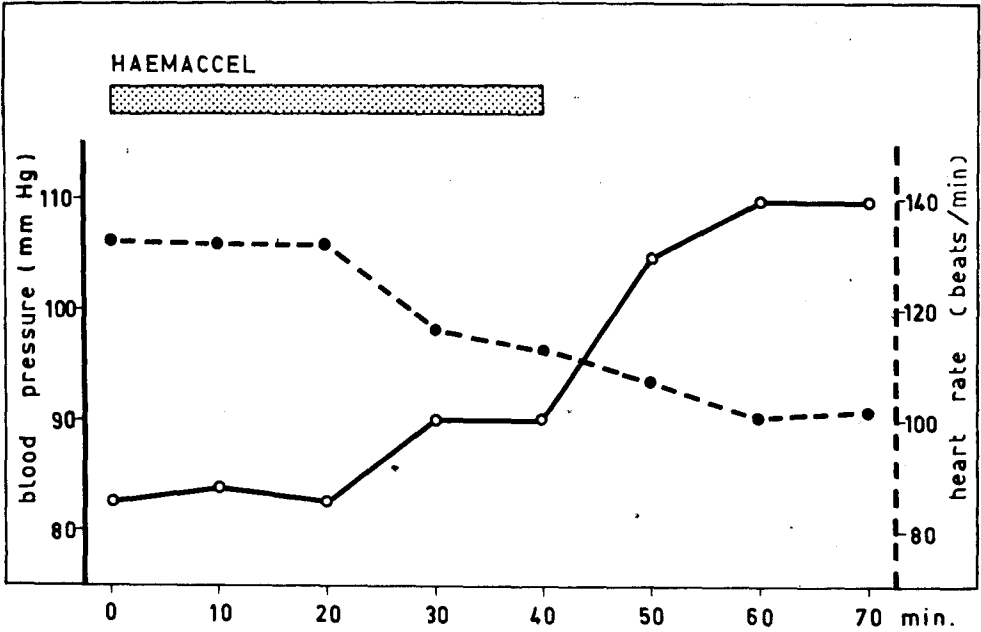


FIG. 1.—Comportamiento de la presión de la sangre y la frecuencia cardiaca en un paciente con colapso circulatorio severo tratado con infusión de Haemacel.

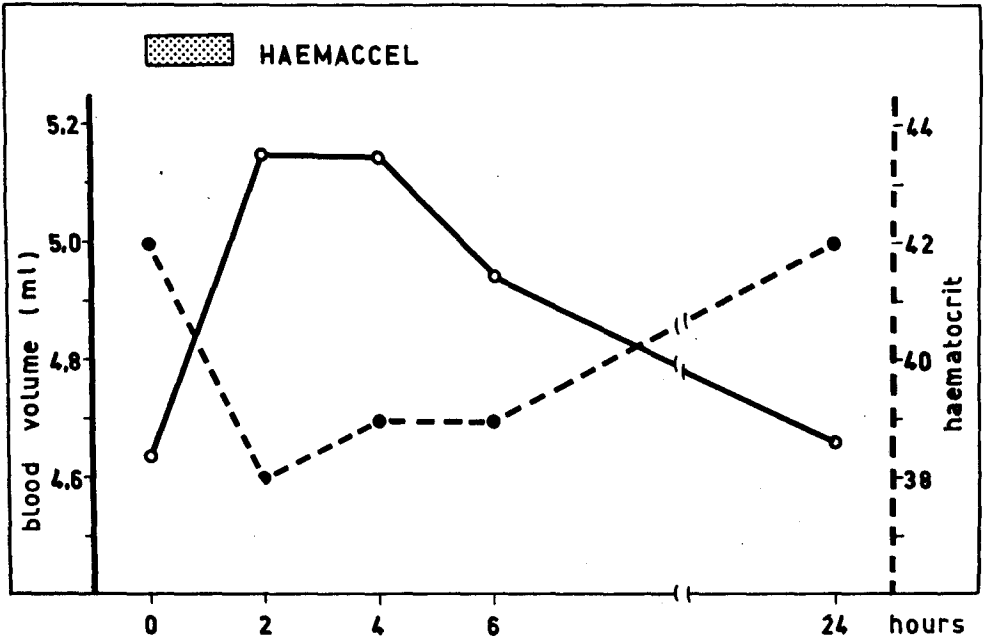


FIG. 2.—Modificaciones del volumen sanguíneo y el hematocrito en un paciente con cirrosis hepática tratado con Haemacel

se le dio infusión con Haemacel. Durante y después de esta infusión la presión sanguínea subió rápidamente mientras que la frecuencia cardíaca tendió a ajustarse. Se obtuvieron resultados semejantes con polivinilpirrolidona o dextrán.

Esta capacidad de las infusiones coloidales intravenosas de expandir el volumen plasmático es igualmente clara en los casos de pacientes con actividad hipooncótica del plasma debida a hipo y disproteinemia. En el caso de pacientes de cirrosis hepática o síndrome nefrótico medimos la masa de eritrocitos con autotransfusión de eritrocitos marcados con cromo 51. Con base en los resultados obtenidos y en nuestras mediciones del valor del hematócrito, hemos juzgado el comportamiento del volumen sanguíneo antes y después de la infusión de sustancias coloidales. La Fig. 2 muestra las modificaciones del volumen sanguíneo y hematócrito en un paciente tratado con una infusión de Haemacel. El análisis de esta figura muestra claramente el aumento del volumen sanguíneo después de la infusión de 500 ml del sustituto de plasma. Este aumento es casi igual a la cantidad del líquido infundido e inclusive ligeramente superior, debido evidentemente al retorno de los líquidos que se encuentran en los espacios intersticiales; hay una reducción en el hematócrito paralela a este aumento del volumen sanguíneo. La figura muestra además que el aumento del volumen sanguíneo es aún más evidente 6 horas después de haber empezado la infusión, mientras que 24 horas después el volumen sanguíneo y el hematócrito regresaron a sus valores iniciales.

Un comportamiento semejante puede observarse en las infusiones de dextrán (Fig. 3) o de polivinilpirrolidona (Fig. 4).

Las observaciones llevadas a cabo en la clínica, a pesar de lo interesante que pueden ser a un nivel práctico, no dan infor-

mación que pueda ser utilizada en un estudio comparativo de los efectos hemodinámicos de los diferentes substitutos de plasma. La literatura es de poca utilidad en este campo.

Parkins y asociados en 1953, comparando la acción del dextrán, oxipoligelatina y una preparación de gelatina líquida (estos derivados de gelatina son diferentes de las gelatinas polimerizadas actualmente en el mercado), en perros después de shock hemorrágico, señalan lo siguiente:

1. Si la presión arterial baja a 20 mm de mercurio después de la hemorragia (primer procedimiento de Hamilton y asociados en 1947) y se inicia poco tiempo después una infusión con sustituto de plasma, los mejores efectos hemodinámicos se logran con dextrán.

2. Si la presión de la sangre cae a 30 mm de mercurio después de la hemorragia y se mantiene a este nivel por una hora (2º procedimiento de Hamilton y asociados) los mejores resultados se obtienen con gelatina líquida modificada, que en las condiciones mencionadas anteriormente parece ser tan eficaz como la sangre misma.

Gruber y Siegrist en 1962, Gruber en 1964, Gruber y Allgower en 1964, con base en determinaciones de volumen sanguíneo llevadas a cabo con el volimetrón (Williams y Fine en 1961), indican que la habilidad del dextrán para expandir el volumen plasmático es notablemente superior si se compara con cualquier gelatina polimerizada. Sin embargo, esta opinión no la comparten otros investigadores del mismo campo: Froeschein en 1962, Havers y asociados en 1962, Eufinger en 1963, Graf y asociados en 1963, Brinkmann y Kellersmann en 1963; dicen que según sus experimentos clínicos la gelatina polimerizada no sólo es hemodinámicamente tan eficaz como polivinilpirrolidona o dextrán, sino que es mucho mejor tolerada. Las investigaciones experimenta-

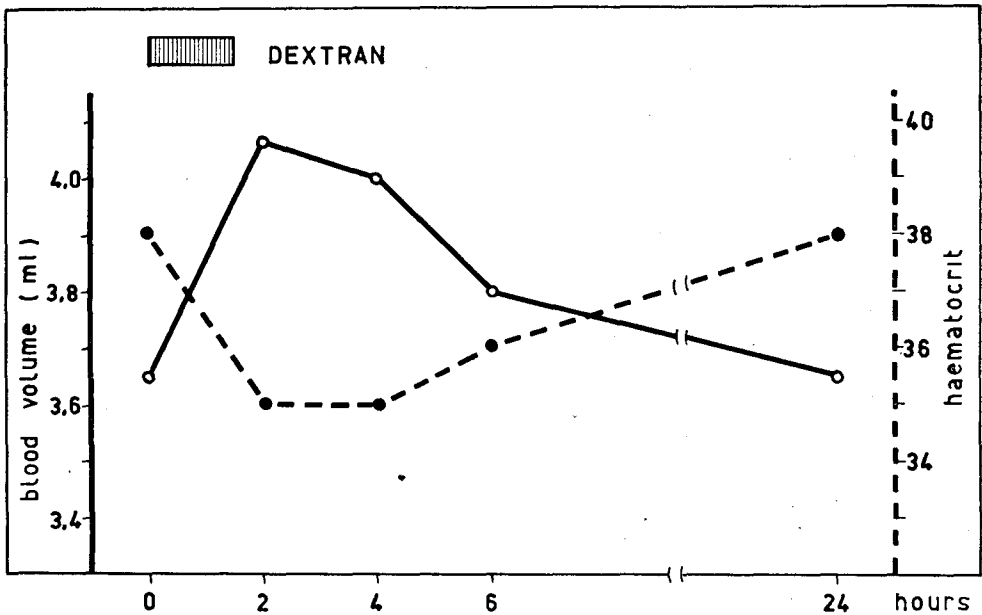


FIG. 3.—Modificaciones del volumen sanguíneo y el hematocrito en un paciente con cirrosis hepática tratado con una infusión de Dextran.

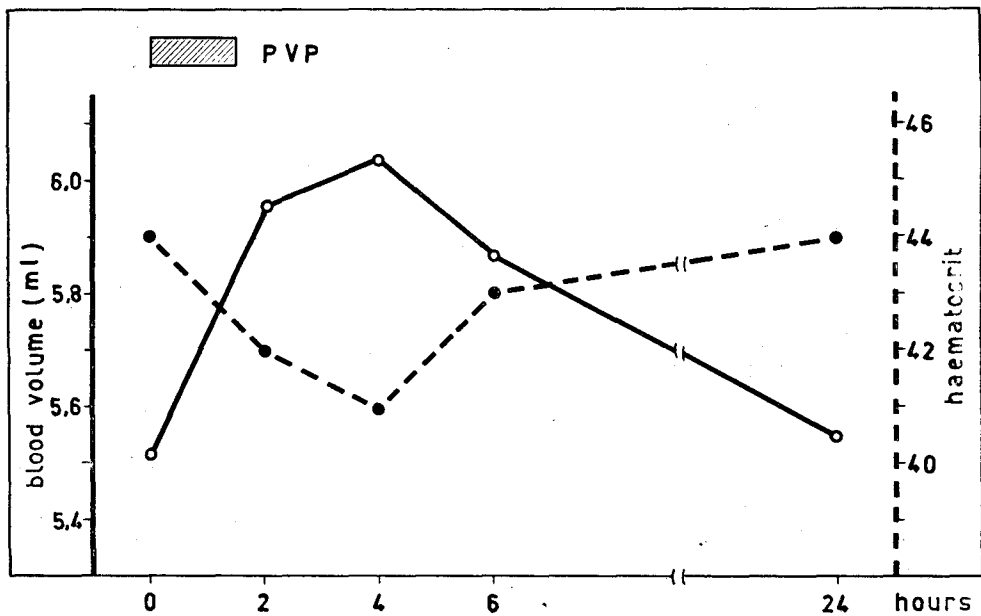


FIG. 4.—Modificaciones en el volumen sanguíneo y hematocrito en un paciente con síndrome nefrótico tratado con una infusión de polivinil pirrolidona.

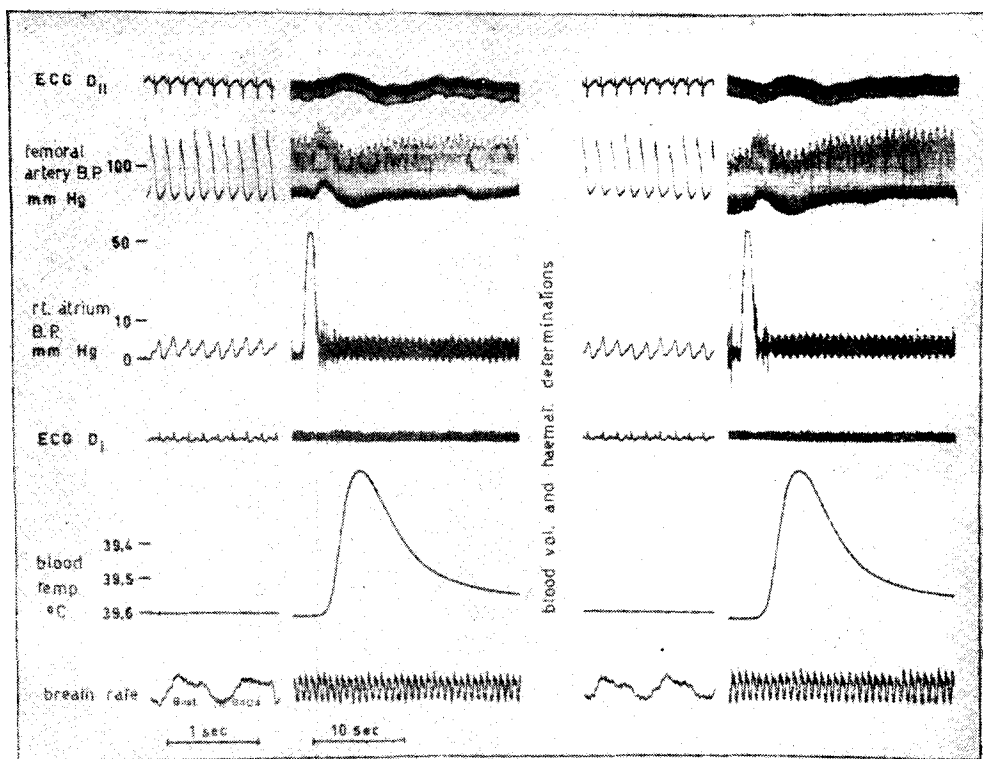


FIG. 5.—Registro electrocardiográfico (DI y DII), registro de presión sanguínea de la arteria femoral, presión de la aurícula izquierda, registro de la temperatura de la sangre (curva de dilución térmica) y frecuencia respiratoria. Los registros se llevaron a cabo dos veces para cada experimento y el valor promedio fue el que se usó. Muestras sanguíneas para las determinaciones de volumen sanguíneo y hematocrito se tomaron en los dos registros.

les llevadas a cabo por Muschaweck y Benoit en 1962 en ratas, y por Bertieri y asociados en 1965 en perros muestran que la reintegración del volumen sanguíneo en animales desangrados es aproximadamente la misma con los tres substitutos plasmáticos.

Los desacuerdos al respecto que se encuentran en la literatura son debidos, hasta cierto grado, a las diferentes condiciones clínicas y experimentales bajo las cuales han llevado a cabo sus experimentos los diversos investigadores, (Gronwall en 1957 señaló que nuestro conocimiento de la fisiopatología del shock es incompleto), y en parte al diferente criterio de evaluación de los efectos hemodinámicos de los substitutos plas-

máticos. Los parámetros más frecuentemente utilizados y justificados son: Volumen sanguíneo, presión arterial y tiempo de supervivencia después de la hemorragia.

Por lo tanto, las investigaciones comparativas acerca de los efectos hemodinámicos de los substitutos plasmáticos deben ser planeados según el siguiente esquema:

1. El colapso de la circulación periférica debe ser cuantitativa y cualitativamente igual en todos los animales tratados con diferentes substitutos de plasma.
2. Deben investigarse los aspectos hemodinámicos lo más cuidadosamente posible (frecuencia cardíaca, presión arterial pro-

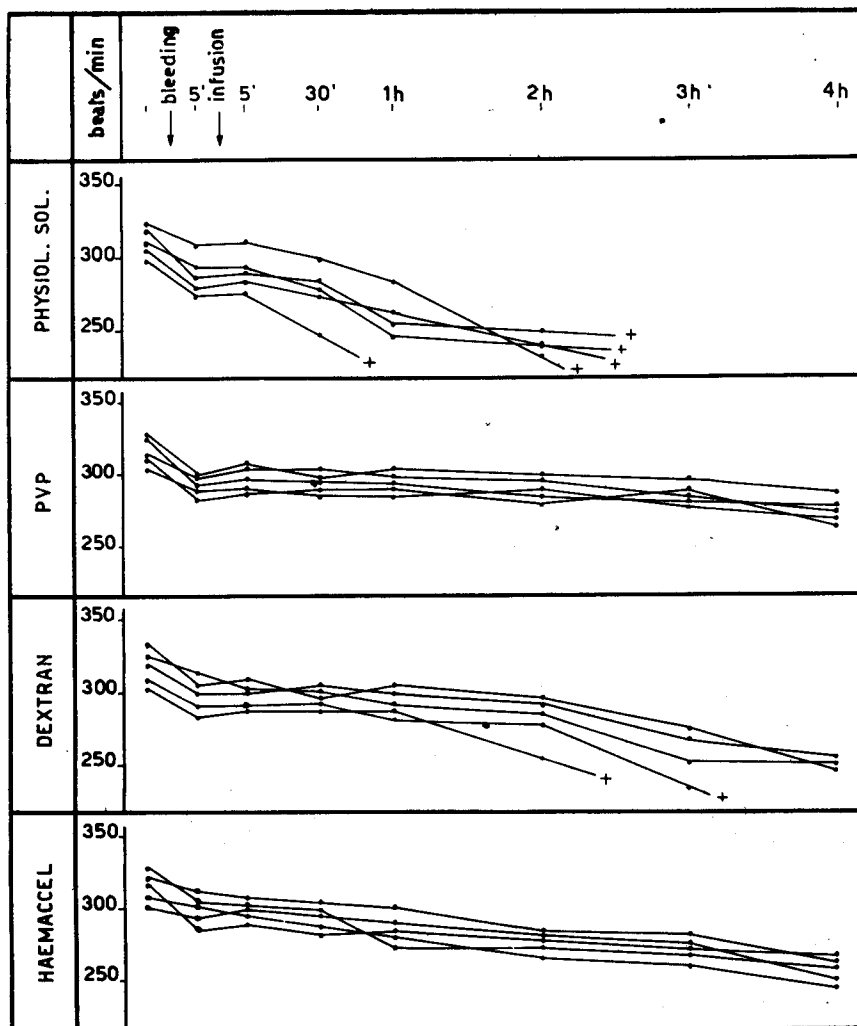


FIG. 6.—Comportamiento de la frecuencia cardíaca.

medio, flujo sanguíneo, volumen sanguíneo y hematócrito).

En nuestras investigaciones usamos 20 conejos del sexo masculino. Todos los animales fueron desangrados en forma aguda para obtener una cantidad de sangre igual al 1/100 de su peso corporal (el tiempo de sangrado fue de 5 minutos); subsecuentemente, después de 5 minutos, todos los animales recibieron infusión de solución fisiológica (grupo 1), polivinilpirrolidona, (gru-

po 2), dextrans, (grupo 3), Haemacel, (grupo 4), administrados en cantidades equivalentes a la pérdida de sangre; el tiempo de infusión fue de 5 minutos. Se han evaluado los cambios hemodinámicos bajo anestesia con etíuretano según los siguientes parámetros. Fig. 5:

Se obtuvo la frecuencia cardíaca por medio de registro electrocardiográfico.

La presión arterial se registró directa-

mente con un electromanómetro insertado en la arteria femoral.

Se midió el flujo sanguíneo con el método de termodilución, sugerido por Fegler en 1954, según el principio de Stewart Hamilton.

Se midió el volumen sanguíneo usando glóbulos rojos marcados con cromo 51, y el hematócrito.

Se hizo la evaluación de los parámetros al principio de los experimentos, 5 minutos

después de la hemorragia y 5 y 30 minutos, y una hora, dos horas, tres horas, y cuatro horas después de la infusión intravenosa.

De los 5 animales tratados con solución fisiológica, uno murió 30 minutos después de la infusión y los otros 4 entre la 2ª y 3ª horas. Todos los animales tratados con polivinilpirrolidona y Haemacel sobrevivieron durante 4 horas después de la infusión, mientras que de los conejos tratados con

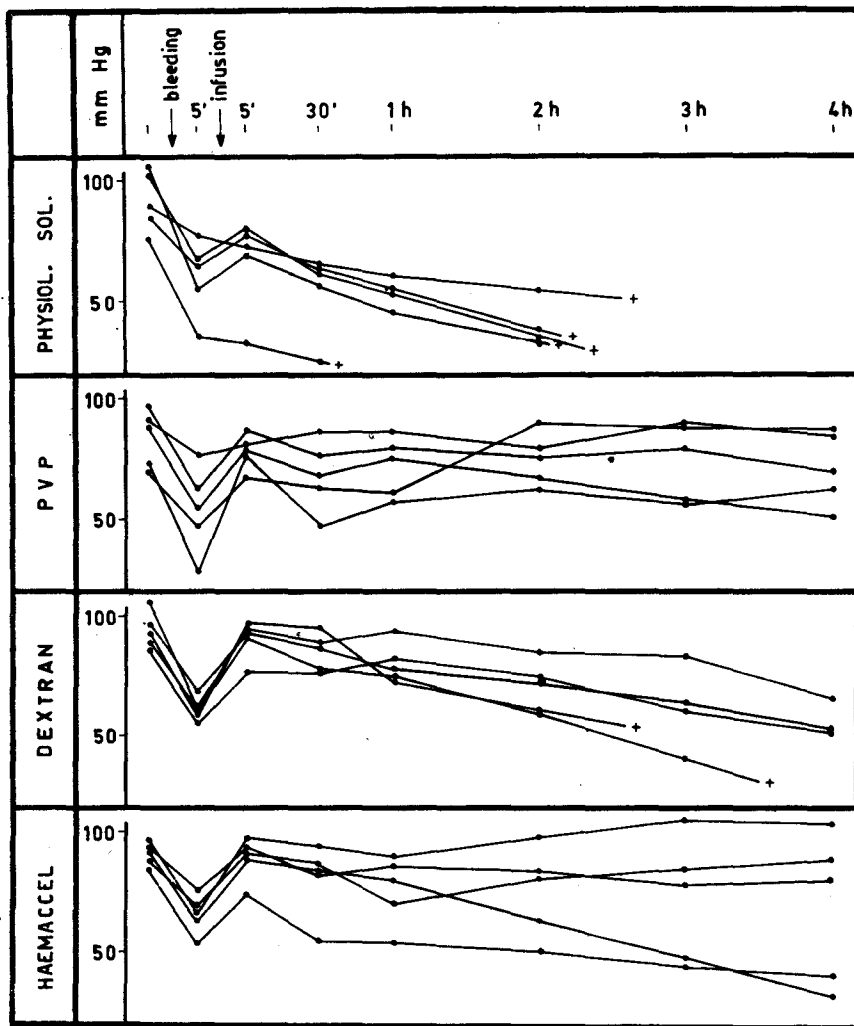


FIG. 7.—Comportamiento del promedio de la presión sanguínea.

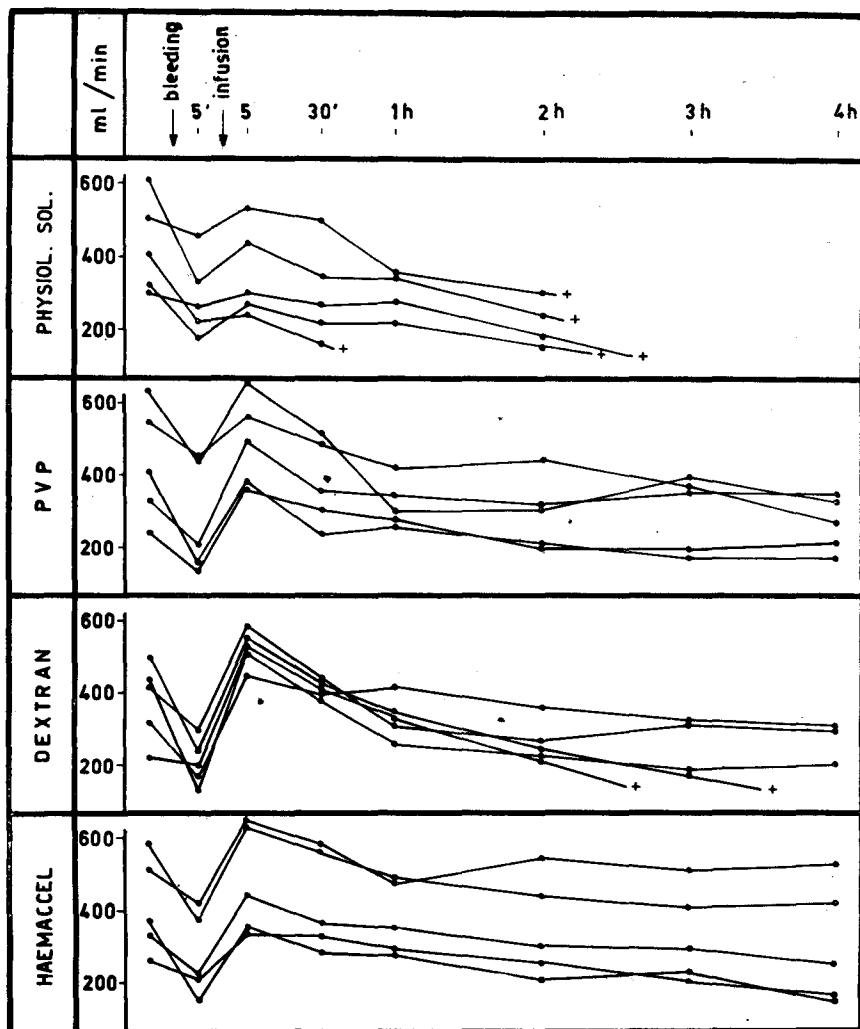


FIG. 8.—Comportamiento del flujo sanguíneo.

dextrán 3 sobrevivieron hasta la cuarta hora, uno murió entre la 2ª y la 3ª horas, y uno entre la 3ª y la 4ª horas.

La frecuencia cardíaca (Fig. 6) muestra una disminución moderada después de la hemorragia masiva. No muestra cambio alguno poco después de la infusión con solución fisiológica o con los tres substitutos plasmáticos; subsecuentemente, la frecuencia cardíaca baja progresivamente, más marcadamente después de administrar solución

fisiológica que después de administrar substitutos de plasma.

El promedio de la presión arterial (Fig. 7) registrado en la arteria femoral, disminuyó después del sangrado. La infusión con solución fisiológica fue seguida de un aumento ligero y de corta duración (que faltó, sin embargo, en 2 de los 5 animales tratados) de allí en adelante fue seguido por un descenso gradual.

Los animales tratados con substitutos plas-

máticos, presentaron después de la infusión aumento considerable de la presión arterial; en la 4ª hora se registraron los valores más altos de presión arterial en los animales que recibieron infusión de polivinilpirrolidona, mientras que los valores más bajos se obtuvieron de los animales tratados con dextrán.

El flujo sanguíneo (Fig. 9) se redujo después de la hemorragia, aumentó sólo ligeramente poco después de la solución fisiológica, y subsecuentemente disminuyó en forma rápida. Cinco minutos después de la

infusión de los substitutos plasmáticos, el flujo sanguíneo subió rápidamente, a valores mayores que antes de la hemorragia; registros subsecuentes demostraron que los valores del flujo sanguíneo permanecieron a niveles altos, sólo ligeramente inferiores a los registrados antes de la hemorragia (el grado de descenso es más pronunciado, después de dextrán, y menos pronunciado después de Haemacel).

El volumen sanguíneo (Fig. 9) se redujo después de la infusión fisiológica a valo-

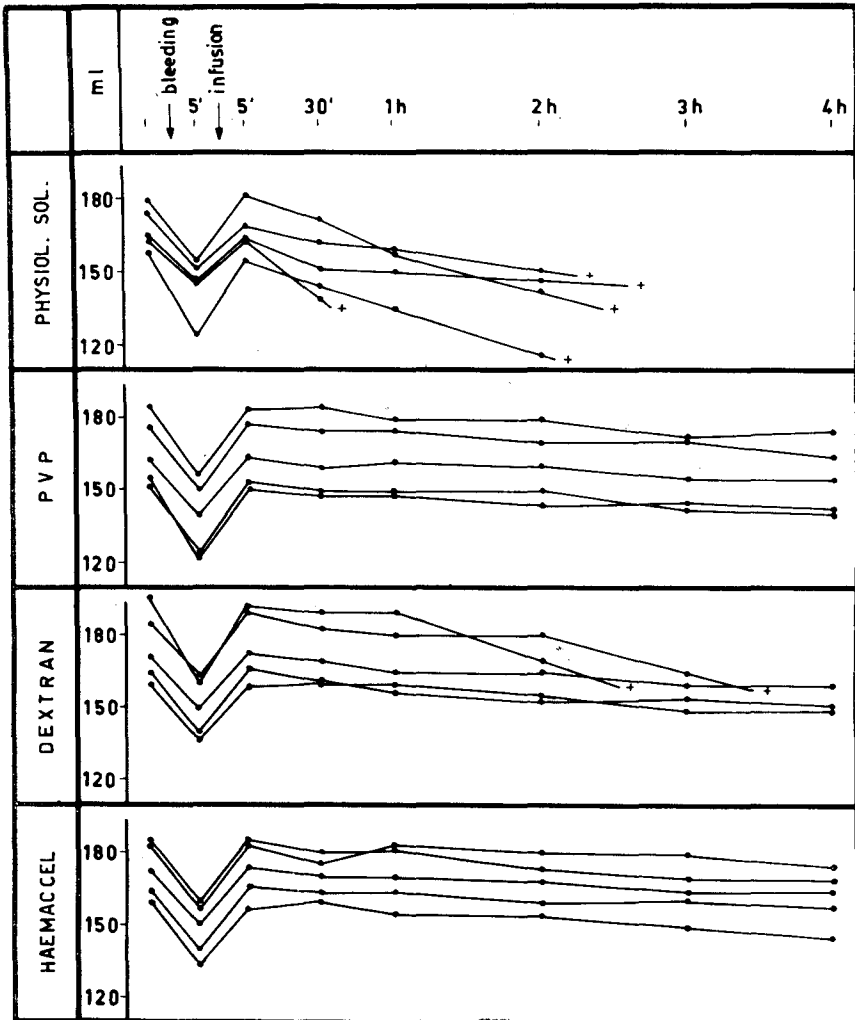


FIG. 9.—Comportamiento del volumen sanguíneo.

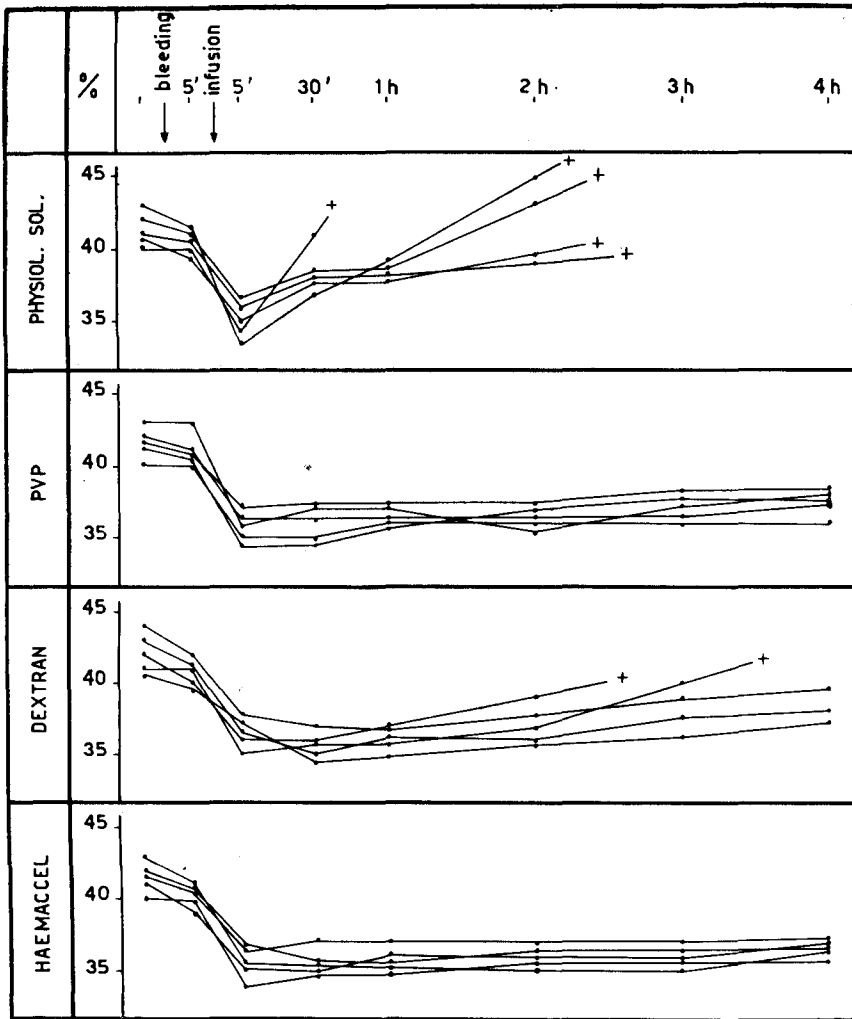


FIG. 10.—Comportamiento del hematocrito.

res inferiores a los registrados poco después de la hemorragia. Este fue un hallazgo extraño pero consistente, simultáneo al aumento del hematocrito (Fig. 10) una posible explicación de esto sería un escape de líquidos del lecho vascular a través de las paredes capilares, cuya permeabilidad ha sido alterada por el colapso periférico. En todos los animales tratados con polivinilpirrolidona y Haemacel, el volumen sanguíneo y el hematocrito se mantuvieron a su

nivel registrado poco después de la infusión, por 4 horas, lo mismo es cierto para 3 de los 5 animales tratados con dextrans que sobrevivieron hasta la 4ª hora, mientras que en los otros dos el volumen sanguíneo tiende a bajar y el hematocrito a subir, en los últimos registros antes de la muerte.

La evaluación de los datos experimentales nos permite llegar a las siguientes conclusiones. Para mayor claridad es conveniente establecer la distinción de: 1) Cam-

bios hemodinámicos después de hemorragia masiva. 2) Cambios hemodinámicos tempranos después de la infusión. 3) Cambios hemodinámicos tardíos después de la infusión.

1. Las hemorragias masivas inducen descenso considerable de la presión sanguínea, flujo sanguíneo y volumen sanguíneo, y reducción moderada del hematócrito.

2. Los cambios iniciales en la circulación después de la administración de infusiones de substitutos plasmáticos consisten en un aumento inmediato de la presión arterial, volumen sanguíneo y flujo sanguíneo, mientras que el hematócrito disminuye posteriormente. Las modificaciones iniciales después de la administración de solución fisiológica demuestran, por el contrario, una recuperación muy modesta de la presión y flujo sanguíneos.

3. Los cambios hemodinámicos tardíos son: La frecuencia cardíaca disminuye progresivamente, más considerablemente en animales infundidos con solución fisiológica que en los infundidos con los tres substitutos plasmáticos.

La presión, flujo y volumen sanguíneos descienden notablemente después de la aplicación de solución fisiológica, y en forma menos espectacular después de la infusión de substitutos plasmáticos.

Si comparamos los 3 substitutos plasmáticos, observamos que para los valores de presión sanguínea hay un mayor descenso después de dextrán y el descenso menos intenso existe después de polivinilpirrolidona. Para los valores de flujo y volumen sanguíneo, observamos el mayor descenso después de dextrán y el descenso menos intenso después de Haemacel.

Los valores del hematócrito que bajaron poco después de la infusión, aumentaron rápidamente en conejos tratados con solución

fisiológica, mientras que hubo ligeras modificaciones en los animales tratados con substitutos plasmáticos.

## II.—PROBLEMAS INMUNOLOGICOS

El material coloidal utilizado en la preparación de substitutos plasmáticos siempre es más o menos extraño al organismo. Esta puede ser razón de dos aspectos desde el punto de vista inmunológico:

a) El material extraño sensibiliza al organismo sometido a infusiones repetidas.

b) Las sustancias macromoleculares se acumulan en el sistema reticuloendotelial, causando una modificación en la respuesta de los anticuerpos.

### a.—*Reacciones Inmunoalérgicas*

Hemos llevado a cabo nuestras investigaciones sobre las posibles propiedades sensibilizantes de los expansores plasmáticos usando solamente Haemacel. Este párrafo se va a referir únicamente a este substituto plasmático en particular.

En este tema se pueden citar varias referencias. Scwick y Freund en 1962 llevaron a cabo investigaciones tanto en animales como en humanos. No encontraron propiedades antigénicas en el Haemacel sino solamente una actividad hapténica que se manifiesta en su capacidad de absorber anticuerpos activos a través de la gelatina de buey. Los experimentos de Bedarida y Moreo en 1962 muestran la falta de sensibilización hacia este substituto plasmático después de haber sido examinado incluso durante la administración repetida de sustancias coadyuvantes. La ausencia de respuesta de anticuerpos después de las infusiones de Haemacel ha quedado demostrada, en experimentos clínicos, por Piccinino y Di Stazio en 1963.

Nuestras investigaciones fueron llevadas a cabo en conejos sometidos a la infusión

de Haemacel intravenosa y/o intramuscular, y en cobayos inyectados con el sustituto plasmático por vía intraperitoneal y/o intramuscular; cuando estas inyecciones se llevaron a cabo por vía intramuscular se agregó el coadyuvante de Freund.

Se descubrieron anticuerpos contra Haemacel en el suero sanguíneo, utilizando los métodos siguientes: Método inmunológico para encontrar anticuerpos en gel de agar según Ouchterlong. Método de aglutinación pasiva de partículas de poliestirolo que habían absorbido previamente Haemacel, según a Plotz y Singer.

En el intestino y útero aislados de Cobayos hemos buscado una posible sensibilización del tejido, adoptando en este caso la prueba de Shulz y Dale.

Como resultado de estas investigaciones hemos encontrado una completa ausencia de sensibilización anti Haemacel en los diversos grupos de animales que habían sido tratados con el sustituto plasmático.

Hemos medido las posibles propiedades inductoras de alergia del Haemacel, con la ayuda de investigaciones clínicas. Sesenta y cuatro pacientes de nuestra clínica que padecían de varias enfermedades fueron tratados con infusiones de Haemacel después de un colapso de la circulación periférica o por edema secundario a actividad hipooncótica del plasma. De 16 a 23 días después del tratamiento, se buscaron anticuerpos anti Haemacel en sus sueros sanguíneos (los métodos utilizados fueron nuevamente el método inmunológico de Ouchterlong y la aglutinación pasiva de Plotz y Singer). Se probó también una sensibilización posible a Haemacel por medio de intradermorreacción al sustituto de plasma.

En todos los casos estudiados resultaron negativas las diversas pruebas usadas para encontrar una posible sensibilización hacia Haemacel.

#### b.--*Modificaciones en la respuesta de anticuerpos*

Ya hemos subrayado que una de las desventajas en el uso de material extraño para preparar las soluciones coloidales para uso intravenoso es que semejante substancia macromolecular no puede ser metabolizada y eliminada por el organismo. Por lo tanto, se acumula en diversos órganos y tejidos y particularmente en el sistema retículoendotelial.

Entre todas las substancias utilizadas para preparar sustitutos plasmáticos, la polivinilpirrolidona es químicamente la más extraña de todas. De hecho después de la administración de polivinilpirrolidona se encontraron almacenamientos masivos de este polímero en el hígado, bazo, ganglios linfáticos, médula ósea y otros órganos ricos en tejido retículoendotelial (Hecht y Weese en 1943, Bargmann en 1947, Barfus y Eichler en 1949, Fresen en 1949, Fresen y Weese en 1952, Uselman en 1952).

Por el contrario, dextrán y la gelatina polimerizada no son metabólicamente extraños al organismo, y sus moléculas pueden ser fraccionadas evitando así su acumulación en los tejidos. La habilidad del cuerpo para fraccionar dextrán ha sido demostrada con técnicas de radioisótopos, después de la administración de dextrán marcado con C14 (Heorweg y Rosenboom en 1954). Se ha demostrado también que la gelatina polimerizada no se almacena en los tejidos; y esto ha sido probado por estudios histológicos y ensayos del contenido tisular de hidroxiprolina (este aminoácido es un componente de gelatina en 14.5%) (Muschaweck y Benoit en 1962).

Consideré necesario estudiar la posible interferencia con la respuesta de anticuerpos durante el tratamiento con sustitutos plasmáticos, cuando esta es simultánea con estimulación antigénica o cuando la estimulación antigénica sigue a la administración

de substitutos de plasma. Es por lo tanto, posible diferenciar entre interferencia retardada o temporal favorecida por síntesis de anticuerpos por cada substituto plasmático.

Para llevar a cabo estos experimentos hemos seguido el diseño ilustrado en la Fig. 11. Este diseño requiere el tratamiento con substitutos plasmáticos tanto durante (esquema 1) como antes (esquema 2) de la estimulación antigénica.

las figuras que siguen. En cobayos tratados con polivinilpirrolidona (Fig. 12), inmunizados al mismo tiempo con antígeno ciliar o eritrocitos humanos, los títulos de anticuerpos son notablemente inferiores a los de los animales testigo, inmunizados solamente; existen títulos de anticuerpos bajos, aun cuando el tratamiento con polivinilpirrolidona precede 20 días el proceso de inmunización. En los cobayos tratados con dextrán

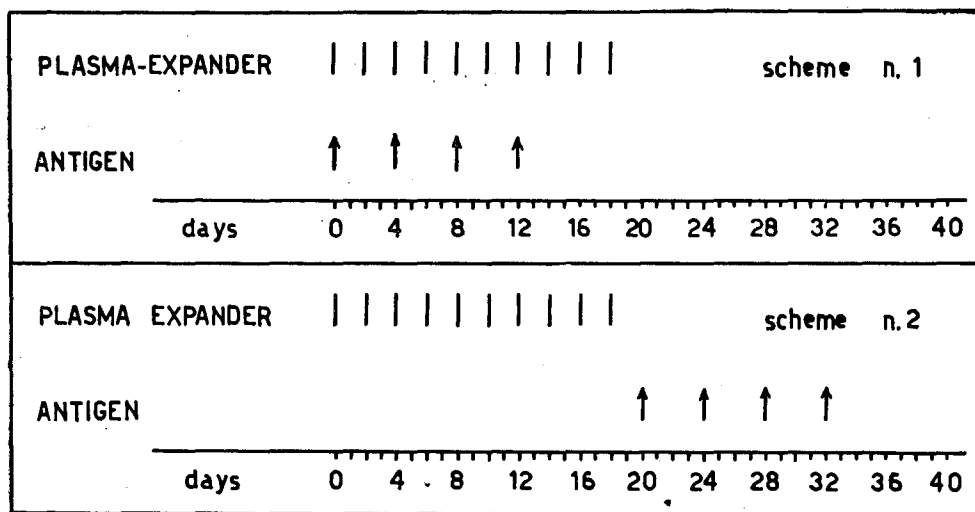


FIG. 11.—El diseño de los experimentos, comprendiendo tratamiento con expansores plasmáticos durante (esquema No. 1) y antes (esquema No. 2) de la estimulación antigénica. Los expansores plasmáticos se administraron por vía intraperitoneal en dosis individuales de 4 ml. inyectados cada tercer día por un período de 20 días. Los antígenos fueron inyectados cada cuatro días con un total de cuatro dosis. De acuerdo al esquema No. 1, los animales fueron sacrificados al 20º día del experimento; pero de acuerdo al esquema No. 2, los animales fueron sacrificados al 40º día.

Se utilizaron cobayos en varios grupos experimentales. Se hizo la inmunización tanto con antígeno ciliar tifoidico (Bacto salmonella H, antígeno grupo A, de los Laboratorios Difco) (que condiciona una respuesta inmunológica con la síntesis de anticuerpos del tipo Gamma 7S), y con eritrocitos humanos (con la síntesis de anticuerpos prevalentes Gamma 19S).

Las modificaciones inducidas en la respuesta de anticuerpos por el tratamiento con los 3 substitutos plasmáticos se resumen en

(Fig. 13), y al mismo tiempo inmunizados con antígeno ciliar o eritrocitos humanos, la respuesta de anticuerpos está reducida significativamente, pero menos que en los animales tratados con polivinilpirrolidona; por el contrario, cuando el tratamiento con dextrán precede en 20 días al proceso de inmunización, la respuesta de anticuerpos no se alteró. En cobayos tratados con Haemacel (Fig. 14) y al mismo tiempo inmunizados con antígeno ciliar o eritrocitos humanos, la respuesta de anticuerpos se vio ligeramente

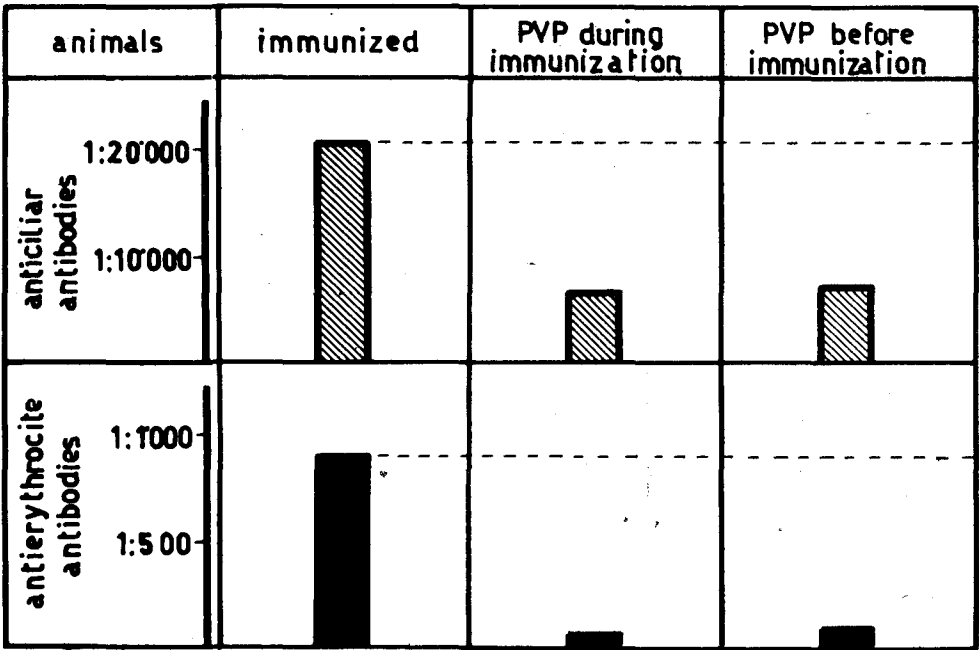


FIG. 12.—Títulos de anticuerpos en suero de animales tratados e inmunizados con polivinil pirrolidona

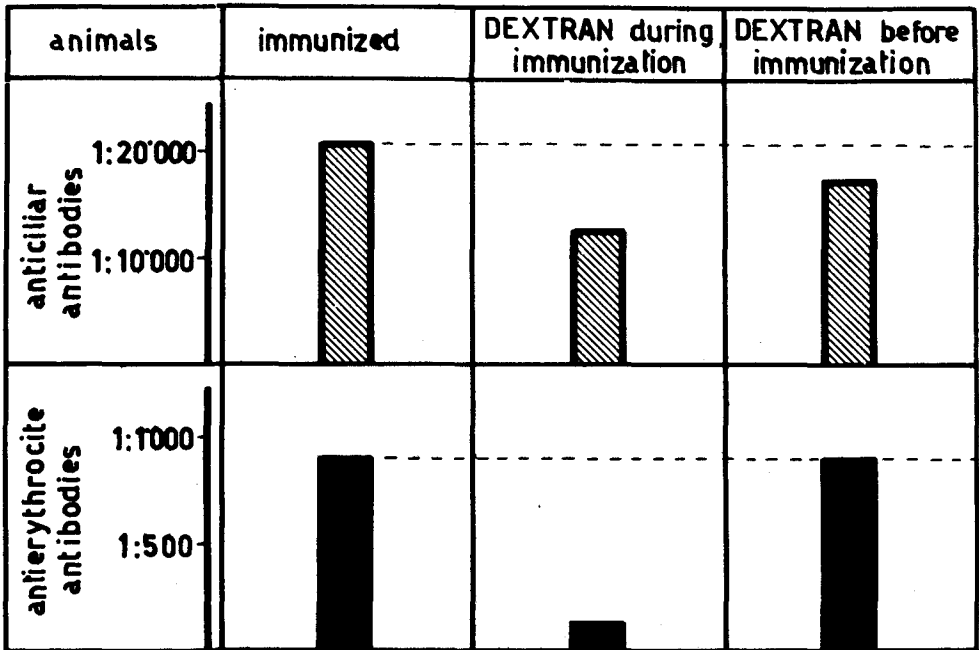


FIG. 13.—Títulos de anticuerpos en suero de animales tratados e inmunizados con Dextran.

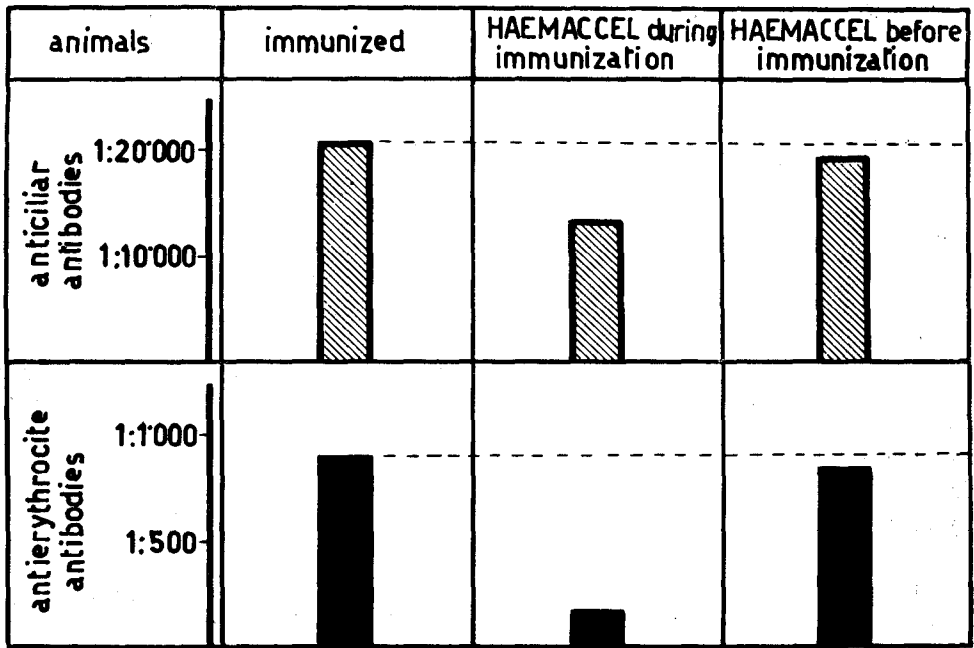


FIG. 14.—Títulos de anticuerpos en suero de animales tratados e inmunizados con Haemacel

reducida, como en el caso de animales tratados con dextrán, pero menos que en aquellos tratados con polivinilpirrolidona; cuando el tratamiento con Haemacel precedió a la inmunización, la respuesta de anticuerpos no sufrió ningún cambio.

Considerando esta evidencia, llegamos a las siguientes conclusiones:

El tratamiento con los tres substitutos plasmáticos (Polivinilpirrolidona, dextrán y Haemacel) y la inmunización simultánea, reduce la respuesta de anticuerpos tanto para el antiígeno ciliar (producción de anticuerpos Gamma 7S), como a los eritrocitos humanos (sobre todo la producción de anticuerpos). La síntesis de las dos clases de anticuerpos está igualmente reducida. El principal efecto inhibitorio es de la polivinilpirrolidona, pero también lo poseen, en cierta medida, dextrán y Haemacel.

Cuando el tratamiento con substitutos de

plasma precede a la inmunización, la polivinilpirrolidona por sí misma tuvo un efecto inhibitorio considerable en la respuesta de anticuerpos hacia ambos antígenos. Esta inhibición es cuantitativamente la misma que la obtenida después del tratamiento con polivinilpirrolidona simultáneamente a la estimulación antigénica.

Los resultados mencionados muestran que los tres substitutos plasmáticos ejercen una inhibición funcional en el sistema retículo-endotelial.

Mientras que esta inhibición es ligera y de corta duración para dextrán y Haemacel es sin embargo considerable y de larga duración para polivinilpirrolidona. Esta diferencia puede explicarse fácilmente si recordamos que polivinilpirrolidona es metabólicamente inerte, y se acumula en el sistema retículoendotelial, siendo su eliminación muy difícil.

Será muy satisfactorio para nosotros si los resultados de estos estudios sobre los efectos hemodinámicos e interferencia inmunológica que hemos presentado, pueden, en cierta medida ayudar a delimitar y aclarar algunos aspectos de dos complejos problemas que han surgido con el uso de los substitutos plasmáticos.

## DISCUSION

*Pregunta:*

Muchos cirujanos y anestésistas siguen prefiriendo substitutos tipo dextrano. Sin embargo en las experiencias de Ud., a pesar de la mejoría aparente de la presión arterial y otros parámetros, la supervivencia es menor con polivinilpirrolidona, con Haemacel todos los animales sobreviven, y la mortalidad con dextrán con solución salina es evidente. ¿Tienen sus datos de supervivencia algún valor estadístico?

*Dr. Bernasconi:*

El análisis estadístico de las variaciones

observadas ha demostrado que estos son estadísticamente significativos.

*Pregunta:*

¿Hay comparaciones con cloruro de sodio y con plasma o sangre en la respuesta de anticuerpos?

*Dr. Bernasconi:*

No se han realizado estudios de control, pero el plan experimental los considera inútiles, dado que por ejemplo el suero fisiológico no es capaz de provocar respuestas inmunológicas.

*Pregunta:*

¿Es posible que la polivinilpirrolidona llegue a producir degeneraciones malignas?

*Dr. Bernasconi:*

No lo creo, se presentan únicamente hiperplasias, pero de carácter no maligno.

