

# Estudios clínicos y experimentales sobre substitutos del plasma

*Dr. Wolfgang Schwartzkopff\**

**E**L uso de substitutos plasmáticos ha aumentado no sólo en las especialidades quirúrgicas sino también en las diversas enfermedades de la medicina interna. La principal indicación es un déficit del volumen intravascular. Fisiológicamente el déficit de volumen trae como consecuencia disminución de la presión de llenado cardíaco, así como disminución en el volumen sistólico, descenso de la presión arterial y disminución de la perfusión de la periferia.

En el campo de las especialidades quirúrgicas la pérdida sanguínea frecuentemente produce déficit del volumen intravascular. En este caso la indicación para la administración de substitutos plasmáticos o sangre es clara.

El diagnóstico e indicación del tratamiento intravenoso en pacientes con enfermedades del campo de la medicina interna es más difícil.

En este tipo de pacientes, el shock puede ser debido a déficit de volumen tanto extravascular como intravascular; los líquidos extravascular e intravascular están en íntima relación entre sí.

El movimiento del líquido hacia los tejidos depende de la presión de filtración en la parte arterial del capilar, mientras que la entrada del líquido a la circulación es regulada por la presión oncótica en la porción venosa del capilar.

Los cambios mínimos de estas dos presiones traen como consecuencia considerables alteraciones en el volumen de los espacios intravascular y extravascular. De ahí que el tratamiento no sólo se enfoque a reemplazar el líquido intravascular, sino también el extravascular. En pacientes con pérdidas excesivas de líquidos producidas por vómito, diarrea, o aumento de la diuresis, se produce déficit absoluto de volumen intravascular y como consecuencia final, sobreviene el shock, exactamente como sucede con la pérdida de sangre. La entidad patológica es producida por una deshidratación isotónica, hipotónica o hipertónica.

En los 3 estados de deshidratación se produce disminución del volumen plasmático y del líquido extracelular. El hematócrito, hemoglobina y cantidad de proteínas totales están aumentados. En pacientes con deshidratación hipertónica la concentración electrolítica del suero está aumentada y el volumen eritrocítico está disminuido.

Como complemento del tratamiento con soluciones electrolíticas que tienen la finalidad de reponer el líquido extracelular y compensar anomalías electrolíticas, es también muy deseable en estos casos equilibrar el déficit del volumen intravascular con un substituto plasmático.

Los trastornos circulatorios hipotensivos que sólo muestran pérdida relativa de vo-

\* II Medizinische Klinik, Freien Universitaet Berlin, Alemania.

lumen, deben diferenciarse de los estados con pérdida absoluta de volumen que están asociados con shock.

En los primeros se trata de estados hipotensivos sin importancia.

El volumen plasmático es normal, el tono de los vasos sanguíneos está disminuido y de allí que la presión sanguínea descienda.

En el grupo con déficit absoluto de volumen, la resistencia vascular periférica y la frecuencia del pulso aumentan, el gasto cardíaco es pequeño, y el AVDO<sub>2</sub> está aumentado. El grupo con déficit relativo de volumen muestra disminución de la resistencia vascular periférica, bajo AVDO<sub>2</sub> y bradicardia. El tono de los vasos sanguíneos también puede disminuir por la acción de algunos medicamentos, como en pacientes con intoxicación barbitúrica, o en accidentes cerebrovasculares. Los pacientes con déficit relativo de volumen no requieren líquido por vía intravenosa; esto también es cierto para los estados de shock que ocurren con infarto del miocardio, taponamiento cardíaco o insuficiencia cardíaca.

La causa de este tipo de shock está en la disminución de la contractilidad del miocardio o en el descenso del volumen de llenado en pacientes con taponamiento cardíaco.

El tratamiento de restitución de volumen está contraindicado en pacientes con shock cardiogénico si la presión venosa central está aumentada. El médico se enfrenta con el problema de en qué momento el paciente con déficit absoluto de volumen debe recibir sangre o soluciones substitutivas de la sangre; basándose en recientes investigaciones se puede contestar esta pregunta como sigue:

La sangre en la actualidad debe ser administrada solamente si la pérdida de la misma constituye más de un 20% del volumen circulante o si la hemoglobina disminuye a menos de 10%. La indicación para la transfusión de sangre es muy precisa, en vista de la frecuencia de complicaciones des-

pués de la administración de la misma. Después de administrar sangre el índice de morbilidad es aproximadamente 3% y el índice de mortalidad es hasta de 1% (Gruber, 1964).

Después de una transfusión de sangre se temen las siguientes complicaciones:

1. Hepatitis por suero homólogo (Preuner, 1962).

2. Transfusión de grupos sanguíneos erróneos dando como resultado insuficiencia renal aguda.

3. Contaminación bacteriana de la sangre.

4. Síntomas de shock producidos por la administración rápida de sangre fría, almacenada.

5. Reacciones alérgicas.

6. El síndrome de sangre homóloga que está asociado con pérdida de plasma hacia los tejidos con aumento de la resistencia periférica, debido a aumento de la viscosidad, (Gadboys et al., 1962).

Debido a los efectos colaterales producidos por la transfusión de sangre, los substitutos de plasma están más indicados en los estados de shock en que no exista pérdida excesiva de eritrocitos. Los substitutos al aumentar el volumen de sangre aumentan el gasto cardíaco y esto produce una mejor perfusión tisular.

De cualquier forma, se necesita que los substitutos plasmáticos permanezcan en el sistema circulatorio un tiempo relativamente largo, que no afecten ninguna de las funciones corporales y que no produzcan efectos farmacodinámicos sobre la coagulación de la sangre. De los substitutos coloidales también se espera que no sean almacenados en el cuerpo y que no actúen como sustancias antigénicas. Después que la circulación ha retornado a la normalidad deben eliminarse rápidamente del organismo por excreción o por procesos metabólicos.

Un substituto plasmático que mantenga

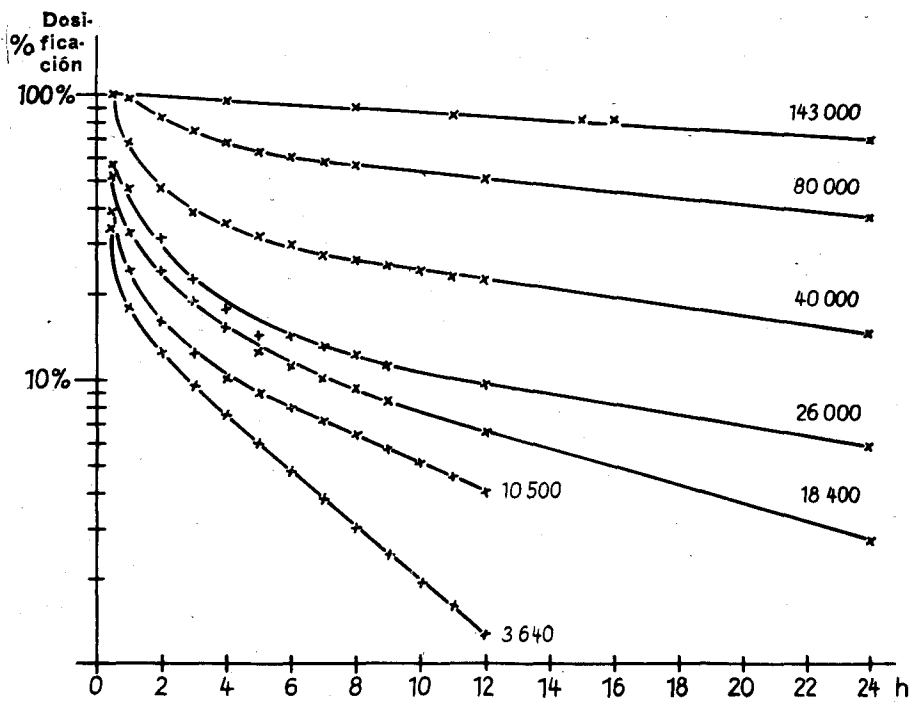


FIG. 1.—Cantidad circulante de Dextran de diferente peso molecular en el suero después de infusión continua (60'); n = 21.

PM	VP L	ECF L	C <sub>Dextran</sub> ml/min.	Tiempo medio en horas		
				1	2	3
3640	2,45	9,37	93,0	0,18	0,35	3,20
10500	3,08	7,49	66,4	0,25	0,8	5,80
18400	2,91	4,93	50,2	0,26	1,22	9,00
26000	2,60	4,10	24,0	0,57	1,25	15,50
40000	2,77	3,30	20,6	0,40	1,30	18,40
80000	2,87	3,00	5,1	—	1,30	26,50
143000	2,74	2,74	0,31	—	1,35	31,00

FIG. 2.—Volumen extracelular después de una infusión (60 min.) de diferentes fracciones de Dextran, la depuración renal del Dextran y los tiempos medios de distribución (1 y 2) y el tiempo medio (3) para la eliminación de Dextran de la circulación.

la circulación de la sangre hasta que se haya restablecido un volumen normal por el paso de líquido extravascular, y de eritrocitos de la médula ósea, puede ser considerado como ideal. La acción sobre el volumen y la duración del sustituto plasmático coloidal en el sistema vascular dependen en gran parte del peso molecular del coloide. Usando como ejemplo los dextrans con peso molecular de 4,000 a 150,000, quisiera demostrar esta dependencia del período de actividad en el peso molecular, (Fig. 1).

Los dextrans con peso molecular entre 4,000 y 25,000 salen rápidamente de la circulación, penetran en los tejidos extravasculares y son excretados rápidamente. (Arturson et al. 1961-1964 y Schwartzkopff 1964). La figura 2 muestra que con aumento del peso molecular de 4,000 a 150,000 la depuración de los dextrans disminuye de 93 ml por minuto a 0.5 ml por minuto. Estos hallazgos muestran que los coloides con peso molecular de menos de 26,000 rápidamente atraviesan la membrana capilar, entran a los tejidos y son rápidamente excretados a través de los riñones (Arturson, Schwartzkopff). En base a consideraciones teóricas los coloides con peso molecular mayor de 45,000 son más útiles como sustitutos de la sangre, ya que permanecen en el torrente circulatorio por un período relativamente largo, y son excretados lentamente por los riñones.

Sin embargo, en el caso de los dextrans se han observado efectos colaterales indeseables, que ocurren cuando el peso molecular es mayor de 50,000. Estos efectos colaterales se pueden presentar en pacientes que han sido sobreinfundidos, en forma de aumento de la presión venosa central, aumento de la presión en la arteria pulmonar, (Hartel et al., 1967), trastornos de la coagulación de la sangre (Fischer 1967), inhibición de la síntesis de albúmina (Rieger 1967), e insuficiencia renal aguda.

En pacientes en estado de shock y con perfusión renal disminuida, el dextrán puede producir congestión tubular. Debido a la concentración de coloide muy viscoso en el lumen del túbulo, a veces ocurre estancamiento del flujo urinario primario que finalmente resulta en anuria, (Daniel et al., 1966; Niall et al., 1966; Morgan et al., 1966; Mailloux et al., 1967; y Birke et al., 1966). Los dextrans con peso molecular menor de 40,000 tienen gran capacidad para unirse al agua y si se administran en concentraciones altas tienen efecto importante sobre el volumen, sin embargo, este efecto se pierde rápidamente debido a la excreción a través de los riñones y a la salida hacia los tejidos. Después de la administración de dextrans de bajo peso molecular se observa aumento adicional de volumen proveniente de los tejidos y aumento considerable del volumen plasmático.

Este flujo que viene de los tejidos debe estar relacionado con la presión osmótica coloidal alta de los dextrans de peso molecular bajo.

La presión oncótica de un coloide es directamente proporcional a su concentración al cuadrado, y es indirectamente proporcional a su peso molecular.

Los dextrans de bajo peso molecular que se administran en altas concentraciones, aumentan el volumen plasmático en proporción mucho mayor que el volumen infundido, y esto, en casos individuales, puede ocasionar efectos colaterales indeseables.

Nosotros observamos en 2 de 18 pacientes quirúrgicos que recibieron 500 ml de dextrán de bajo peso molecular, en el primer día de postoperatorio por pérdida aproximada de sangre de 8%, aumento de la presión en la arteria pulmonar de 13 a 39 ó 32 milímetros de mercurio y aumento en la presión venosa central de  $-1$  a  $+10$  en un caso y en el otro caso de  $+2.1$  a  $+12.3$  cm de agua.

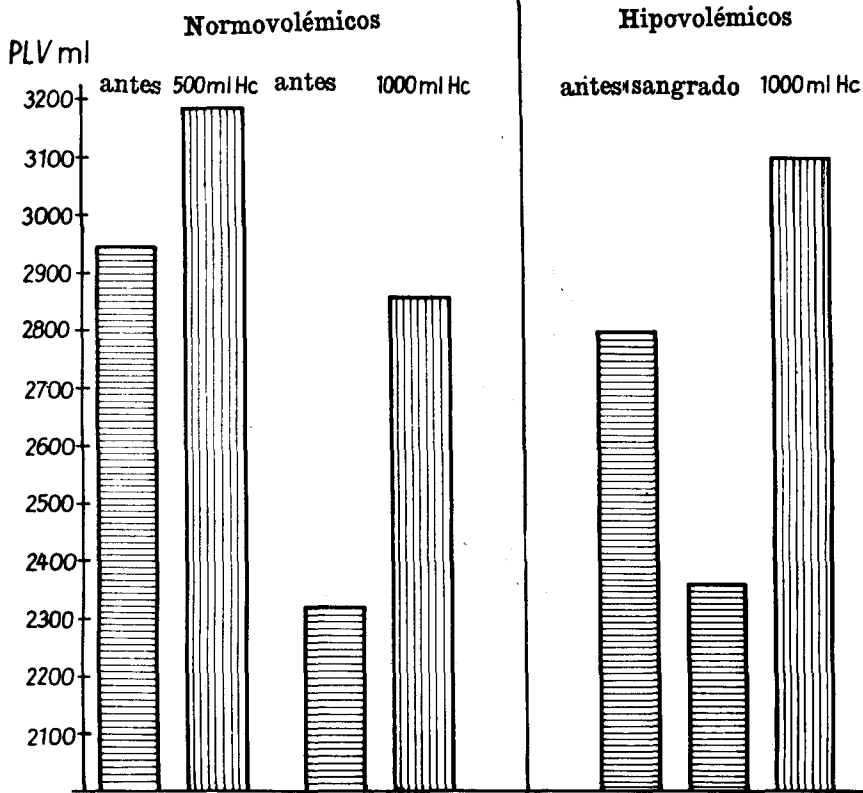


FIG. 3.—Cambio del volumen plasmático (PLV) en pacientes normo e hipovolémicos después de la infusión de 500 a 1000 ml de gelatina.

Los dos casos mostraron disnea y agitación y un paciente desarrolló un ataque grave de angina de pecho. Debido a estos efectos colaterales imprevisibles, la perfusión de dextranos de bajo peso molecular a concentraciones altas sólo debe emplearse si el paciente está bajo observación continua. Los pacientes con presión venosa central elevada no deben recibir dextranos. La dosis total de dextranos se debe limitar a 1 — 1½ litros por día. Durante la búsqueda de un sustituto plasmático cuyas características se acerquen más a las de las proteínas biológicas y que no produzca cambios extremos de volumen, como sucede con los dextranos, se tiene que considerar a la gelatina. Esta se usa en clínica como gelatina

modificada (MFG) y como oxipoligelatina (OPG) y también en la forma de Haemacel. En Alemania se usa principalmente Haemacel. Basándose en estudios personales me gustaría ahora presentar nuestra experiencia con Haemacel y someterla a discusión.

Examinemos en primer lugar el problema de a qué grado, y durante cuánto tiempo, aumenta el volumen plasmático del individuo normovolémico después de la infusión de 500 ml ó 1,000 ml de Haemacel. El volumen plasmático fue medido con azul de Evans o con albúmina marcada con I 131.

Setenta y nueve minutos después de comenzar la infusión de 500 ml de Haemacel (el tiempo de infusión fue 47 minutos) ob-

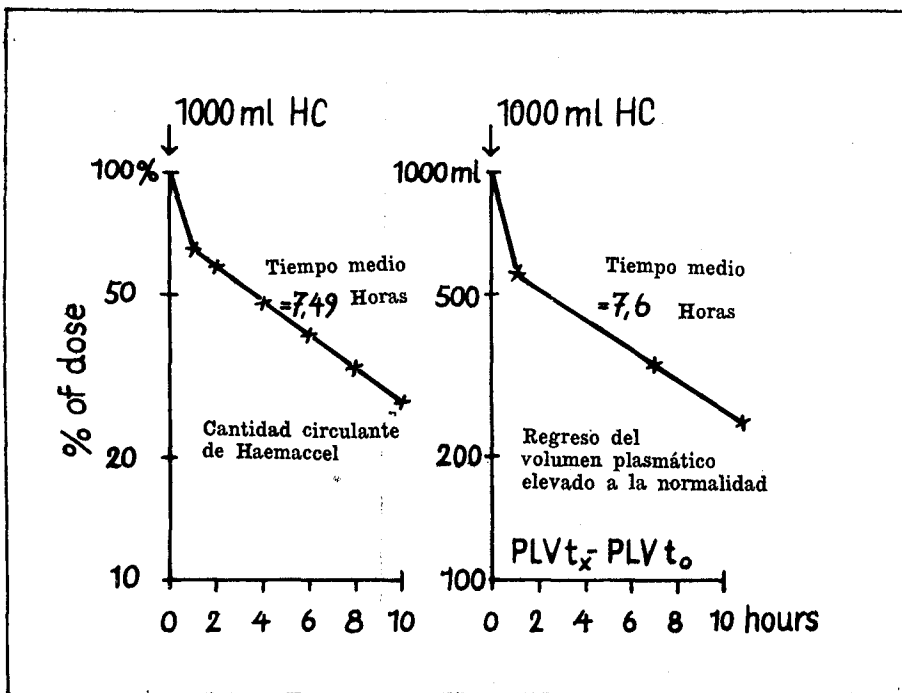


FIG. 4.—A la izquierda se demuestra la cantidad circulante de Haemaccel expresada semilogarítmicamente contra el tiempo, en la derecha se demuestra el aumento absoluto del volumen como diferencia con el valor inicial.

servamos un aumento del volumen plasmático de 240 ml en 6 individuos normovolémicos. (Fig. 3) En otros 5 individuos normovolémicos (56 minutos después de comenzar la infusión de 1,000 ml de Haemaccel) el aumento fue de 540 ml. Después de la administración de 500 y 1,000 ml de Haemaccel, no se observó aumento excesivo del volumen proveniente de los tejidos. Durante y después de la infusión de Haemaccel se observó que éste penetra en el espacio extravascular y por consiguiente, el volumen extravascular también aumentó.

En los estados de deshidratación con descenso del volumen extravascular, conviene normalizar el líquido extravascular. Como una sola determinación del volumen plasmático no indica el tiempo que este sustituto plasmático está presente en la circulación, llevamos a cabo otra determinación del vo-

lumen plasmático en 69 individuos ancianos: 47 personas del sexo femenino con edad aproximada de 79 años, y 22 del sexo masculino con edad aproximada de 76 años.

Esta segunda determinación del volumen plasmático fue llevada a cabo 10 horas después de la infusión de 1,000 ml de Haemaccel. En ese momento el volumen plasmático en las personas de sexo femenino se observó que era 240 ml mayor y en las personas de sexo masculino se observó que era 180 ml mayor que antes de la administración de Haemaccel. En 7 pacientes del sexo masculino se midió el volumen plasmático con albúmina marcada con  $I^{131}$  o con azul Evans durante la primera, séptima y décima hora después de la administración de 1000 ml de Haemaccel, y la diferencia en el aumento de volumen en comparación con el valor inicial se transcribió se-

milogáritmicamente contra el tiempo (Fig. 4). La ilustración muestra que después de la administración de 1,000 ml de Haemacel, una hora después todavía están presentes 550 ml en la circulación; después de 7 horas existen 340 ml, y después de 10 horas, 245 ml. Aproximadamente 40% de la solución de infusión sale rápidamente de la circulación, mientras que el restante 60%, (600 ml) es eliminado de la circulación en un tiempo de vida media de 7.5 horas, o a una velocidad de 9.12% por hora. En pacientes con déficit de volumen intravascular esta pérdida inicial de Haemacel de 40% debe ser tomada en consideración, así como el hecho que el 60% restante que permanece en la circulación sale aproximadamente a razón de 55 ml por hora, por excreción o por desplazamiento hacia los espacios extravasculares. Esto muestra que después de la infusión inicial de 500 ó 1,000 ml de Haemacel es necesario administrar

aproximadamente 50 a 100 ml de esta substancia por hora hasta que la circulación se compense. Independientemente de la medición directa de los volúmenes de plasma y sangre, el efecto del aumento del volumen de Haemacel se puede observar también por los cambios del hematocrito y proteínas totales. (Fig. 5)

El hematocrito y las proteínas totales descienden durante, y después de la infusión de 500 ó 1,000 ml. de Haemacel; el descenso después de 1,000 ml de Haemacel es mayor que el descenso después de 500 ml; cinco horas más tarde el hematocrito y la concentración de proteínas todavía no había retornado a valores normales. En 69 pacientes ancianos el hematocrito y la concentración de proteínas tampoco habían regresado a valores normales 10 horas después de la infusión de 1000 ml de Haemacel. (Fig. 6)

Los estados de hipovolemia son más úti-

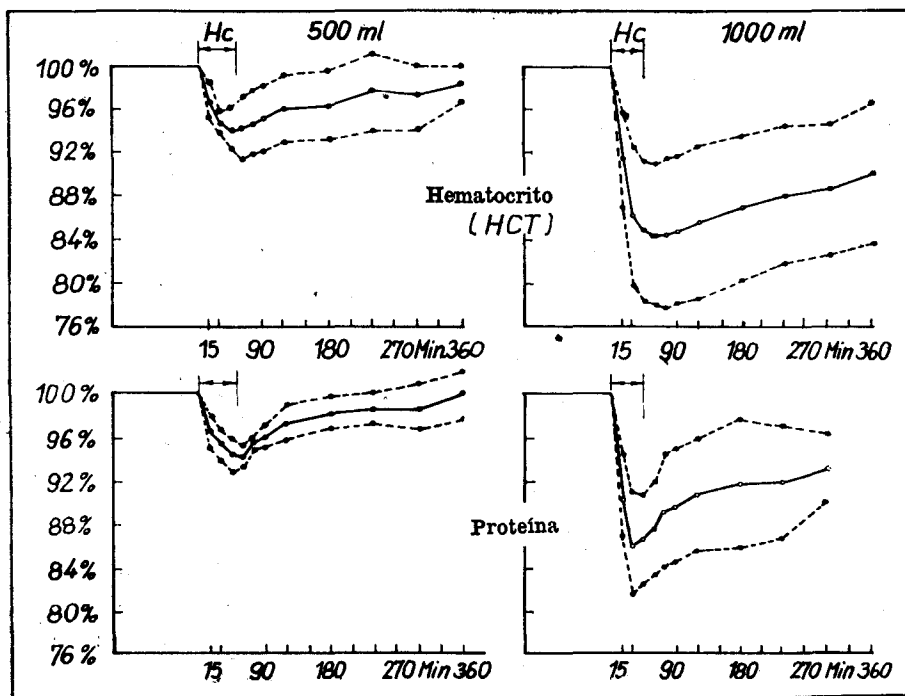


FIG. 5.—Cambio del hematocrito y de las proteínas después de 500 o 1000 ml de Haemacel.

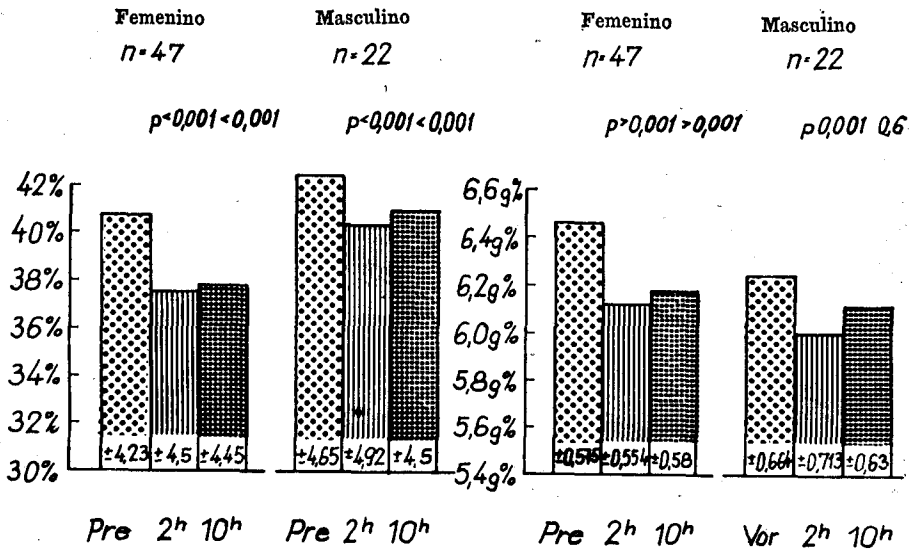


FIG. 6.—Cambio de hematocrito y proteínas en pacientes de edad avanzada después de la infusión de 1000 ml de Haemaccel en un periodo de 10 horas.

les para la valoración de la eficacia volumétrica de Haemaccel que en normovolemia. En base a esto, retiramos un promedio de  $890 \pm 8.7$  ml, de 6 pacientes normovolémicos. La pérdida de sangre fue aproximadamente de 11.7 a 22.7 por ciento del volumen de sangre total (Fig. 7). Durante la extracción de sangre y el intervalo hasta la infusión de 100 ml de Haemaccel, el hematocrito y las proteínas de la sangre descendieron. Este hallazgo solamente puede ser interpretado en el sentido que durante la extracción de sangre, e inmediatamente después, hubo paso de líquidos del espacio extravascular al espacio intravascular. Según nuestros resultados el paso de líquido extravascular al líquido intravascular fue de 73 ml por hora.

También Moore et al. en 1963, Lister et al. en 1963, y Skillmann et al. en 1967, observaron un flujo de la misma magnitud hacia el espacio intravascular después de hemorragia. El grado y velocidad de este flu-

jo hacia la circulación dependen del volumen y velocidad de la pérdida de sangre, así como del estado de hidratación del paciente. Después de una hemorragia considerable y rápida, el flujo del líquido extravascular puede ser hasta de 100 ml por hora.

En hemorragias pequeñas y lentas el paso de líquido intersticial hacia el espacio intravascular es menor, aproximadamente 33 ml por hora. De cualquier forma, la restitución del volumen intravascular por líquido extravascular no es constante y disminuye conforme pasa el tiempo. Estos hallazgos, que fueron obtenidos principalmente por Moore y Skillmann, son de gran importancia práctica para el tratamiento de reemplazo, ya que con pérdidas grandes de volumen esta regulación fisiológica es inadecuada para compensar la circulación.

En pérdidas de sangre de 10 a 12% del volumen circulatorio, el agua y las proteínas se equilibran durante un periodo aproxima-

do de 24 horas, mientras que el tiempo para la regeneración de eritrocitos es considerablemente mayor, y a veces requiere algunos días.

Después de extraer rápidamente 890 ml de sangre y administrar 1000 ml de Haemacel por un período de aproximadamente 40 minutos, el volumen de plasma aumentó a 740 ml y excedió el valor de volumen plasmático que existía antes de extraer la sangre. Aún 5½ horas después, el volumen plasmático era 240 ml mayor que antes de la hemorragia.

En pacientes a los que se había extraído sangre, la eliminación de Haemacel fue

aproximadamente de 218 ml por hora, y algo mayor que en los individuos de más edad; en éstos solamente observamos una pérdida de Haemacel de 55 a 75 ml por hora. Obviamente esta eliminación menor de Haemacel en personas ancianas debe estar relacionada con la disminución de la permeabilidad capilar y de la excreción debidas a la ancianidad.

Las mediciones de los cambios de volumen plasmático después de infusión de Haemacel no indican el período real que Haemacel permanece en el cuerpo. Ahora examinaremos a qué velocidad Haemacel se distribuye intravascular y extravascularmente.

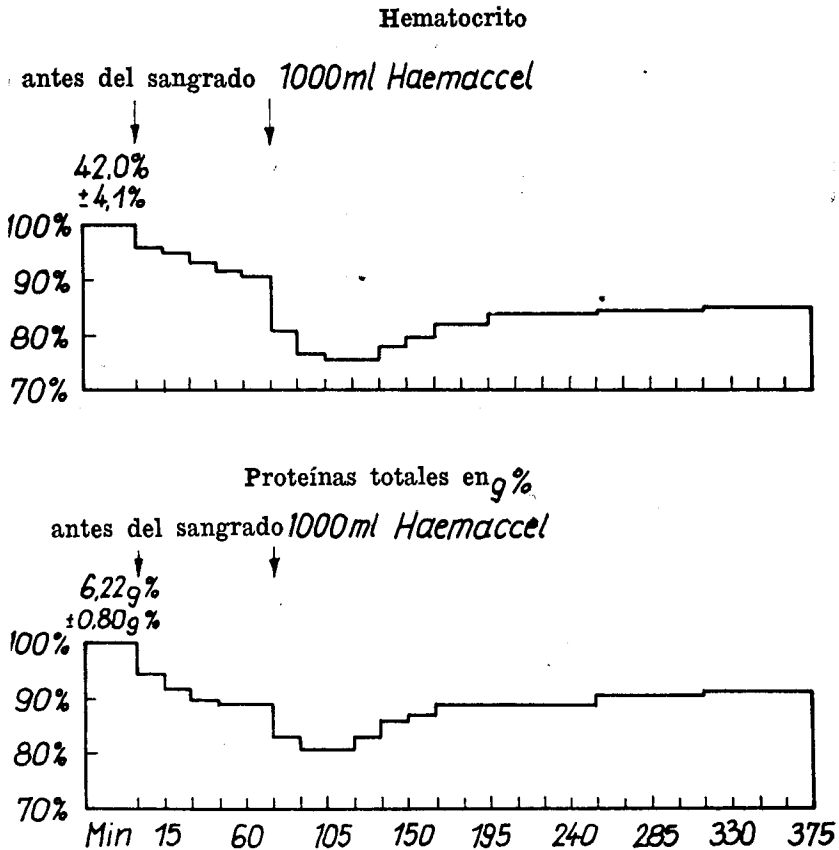


FIG. 7.—Hematocrito y proteínas totales después del sangrado (890 ml) y después de la infusión de 1000 ml de Haemacel en % de los valores iniciales.

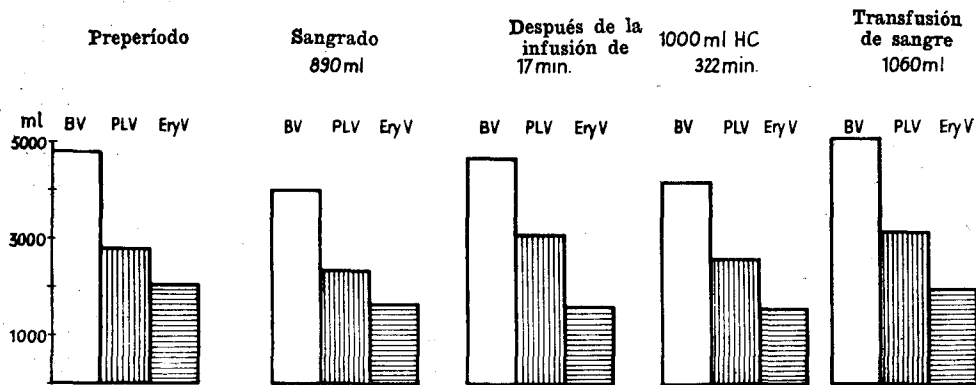


FIG. 8.—Volumen plasmático y sanguíneo en 6 casos después de la extracción de  $890 \pm 190$  ml y después del reemplazo del volumen con 1000 ml de Haemacel y sangre (1060 ml).

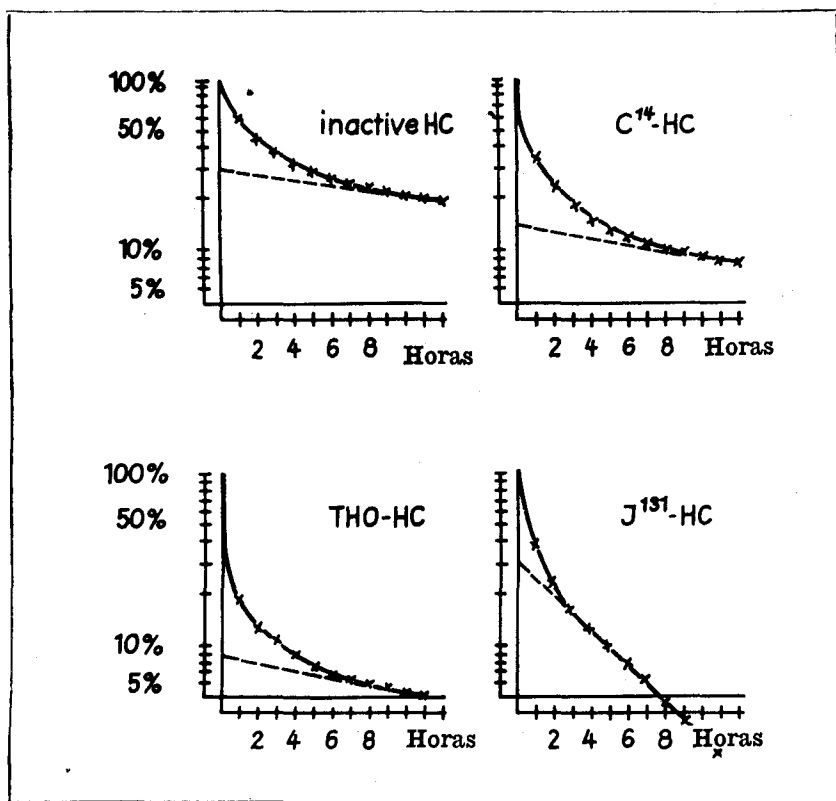


FIG. 9.—Cantidad circulante de Haemacel inactivo y circulante en el hombre.

te y cómo se elimina. Para el estudio farmacocinético de Haemacel fue necesario demostrar directamente la substancia en los líquidos corporales por el método de la hidroxiprolina.

Además llevamos a cabo estudios con Haemacel marcado con  $C^{14}$ , tritio o yodo radiactivo. Se efectuaron mediciones de la radiactividad en el suero, orina y heces. La figura 9 es una presentación semilogarítmica de las concentraciones de Haemacel en el suero, las cuales fueron obtenidas con el método de hidroxiprolina, desde la primera hasta la décima hora. Esta ilustración muestra la cantidad absoluta de Haemacel presente en la circulación, la cual fue determinada a partir de su concentración y el volumen plasmático.

La forma de la curva, después de una hora, muestra que aproximadamente 50 a 60% de la dosis de Haemacel permanece en la circulación y que después de 5 horas 25% a 30% de la dosis todavía está circulando. Esto se aplica para la dosis de Haemacel de 500 ml y 100 ml. La curva de concentración muestra un curso bifásico; la disminución rápida inicial se debe a distribución, y la disminución lenta se debe a elimina-

ción. La vida media de la distribución fue de 0.5 a 2.1 horas, mientras que la vida media de la eliminación fue de 19 horas. Una vez que se había completado la distribución en los espacios intra y extravascular, Haemacel se distribuyó en un volumen de 9 a 13 litros o sea en un 15 a 20% del peso corporal y esto corresponde aproximadamente al volumen de líquido extracelular.

Es de importancia práctica que el descenso de volumen plasmático aumente después de Haemacel lo que no está en concordancia con el índice de eliminación. La vida media para el descenso de volumen fue solamente 7.6 horas, mientras que el índice de eliminación fue de 15 a 19 horas. Aun así si el efecto volumétrico ya no se observa, todavía es posible demostrar Haemacel en la circulación.

Con Haemacel radiactivo marcado con  $C^{14}$ , THO o yodo radiactivo, también fue posible determinar una desaparición de tipo bifásico del suero. En contraste con Haemacel no marcado, las tres cargas de Haemacel marcadas con diferentes radioisótopos mostraron desaparición más rápida en el suero que el Haemacel inactivo. (Fig. 10)

	n	Distribución		Tiempo medio en horas		
		Vol.		Distribución		Elimi- nación
		L	% Kg	I	II	
Inactivo	5	9,3	15,3	0,53	2,10	19,5
Haemacel	6	10,2	15,8	0,53	2,01	19,1
$C^{14}$ -HC	5	23,8	37,6	0,41	2,02	15,9
THO-HC	4	40,2	40,2	0,13	1,27	18,1
$J^{131}$ -HC	10	9,9	15,4	0,15	0,62	3,1

FIG. 10.—Distribución de volúmenes y tiempos medios para Haemacel inactivo y radioactivo.

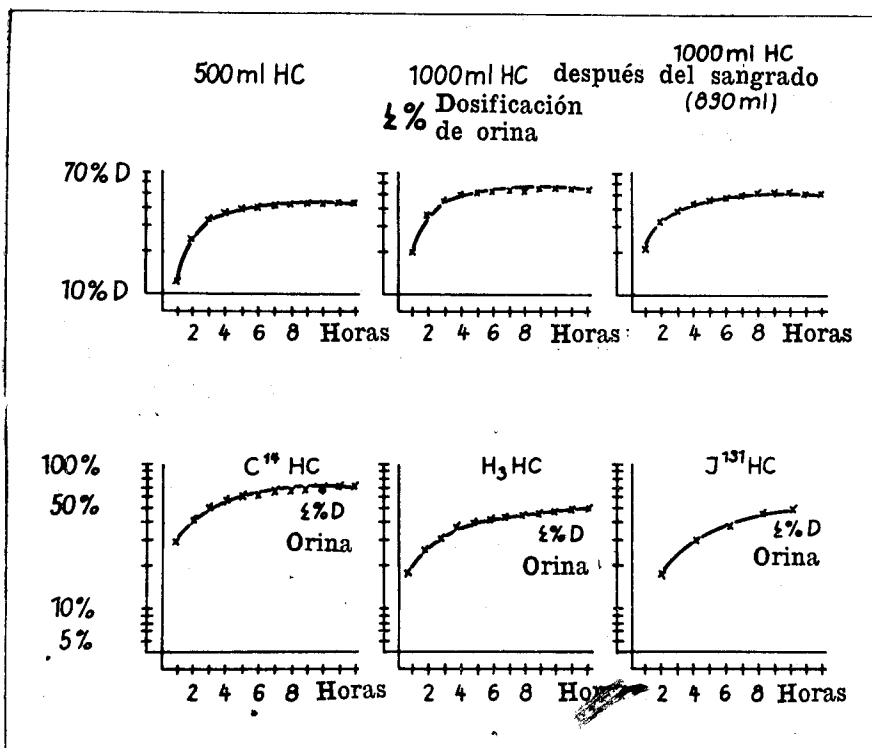


FIG. 11.—Excreción acumulativa en % de dosificación en la orina para Haemacel inactivo y radioactivo en el hombre.

La velocidad de distribución y eliminación siempre fue mayor y también difirió con los tres diferentes marcadores. Con las tres soluciones radiactivas los volúmenes de distribución también fueron de diferente magnitud, el tiempo de vida media para la distribución fue de 0.15 a 0.4, o una a dos horas. El tiempo de vida media de la eliminación de la substancia marcada con yodo radioactivo fue 3.1 horas y resultó el más corto; para Haemacel marcado con  $C^{14}$  fue 15.9 horas y para Haemacel marcado con THO fue 18.1 horas.

Debido a los diferentes índices de distribución y eliminación también observamos diferencias en la actividad plasmática. Así pues para Haemacel marcado con  $C^{14}$  en-

contramos que después de 10 horas 8.5% de la dosis permanecía en la circulación, con Haemacel marcado con tritio había 5% de la dosis y con Haemacel marcado con yodo radioactivo solamente 4.5% de la dosis permanecía en la circulación. Estas diferencias en la distribución e índices de eliminación de Haemacel marcado, en comparación con Haemacel inactivo, se pueden explicar de la siguiente manera:

1. Las infusiones de Haemacel de bajo peso molecular se marcan más que Haemacel de alto peso molecular, de aquí las diferencias de radioactividad específica de la solución a inyectar.

2. La solución de Haemacel radioactiva pues para Haemacel marcado con  $C^{14}$  en-

por ejemplo, en el caso de Haemacel marcado con C<sup>14</sup> ascendió a 10% de carbonato de C<sup>14</sup> aproximadamente.

3. Con el método marcador según Wilsbach, el tritio está unido sólo en parte a la molécula de Haemacel y una vez dentro del cuerpo se desprende rápidamente. Según nuestros estudios Haemacel marcado con THO contenía aproximadamente 44% de tritio lábil.

4. El yodo radiactivo se separa rápidamente de la molécula de Haemacel por la presencia de desyodasas en la sangre. En vista de los hechos presentados no es posible comparar los datos de la farmacocinética de Haemacel radiactivo con los resultados obtenidos por el método de hidroxiprolina.

Esto conduce a una valoración errónea del tiempo de permanencia de Haemacel cuando se usa como sustituto plasmático.

Para determinar hasta qué grado la distribución de Haemacel en el espacio extravascular depende de la excreción, también determinamos la excreción de la orina. La fracción extravascular fue calculada a partir de la diferencia entre la dosis administrada y la suma de la cantidad circulante y la cantidad excretada de Haemacel.

La Fig. 11 muestra la curva total de excreción de Haemacel en 10 horas. La excreción máxima ocurrió durante las dos primeras horas y fue de 13 a 21%. En pacientes hipovolémicos fue inicialmente un poco más baja que en pacientes normovolé-

<u>Humanos</u>	10	24	48	120 Horas
Haemacel inactivo	40-45%	55-60%	65-70%	
C <sup>14</sup> -HC	50-60%	55-86%		
THO-HC	55%			
J <sup>131</sup> -HC	47%	65%	75%	85% orina 8% heces
<u>Animales</u>				
Perros > Haemacel inactivo			53%	
Ratas > Haemacel inactivo			45%	
Perros > C <sup>14</sup> -HC	45-60%	56-78%		
Ratas > C <sup>14</sup> -HC	40-64%			
Canes J <sup>131</sup> -HC		72%	81,5%	

FIG. 12.—Excreción de Haemacel en la orina y en las heces en % de la dosificación.

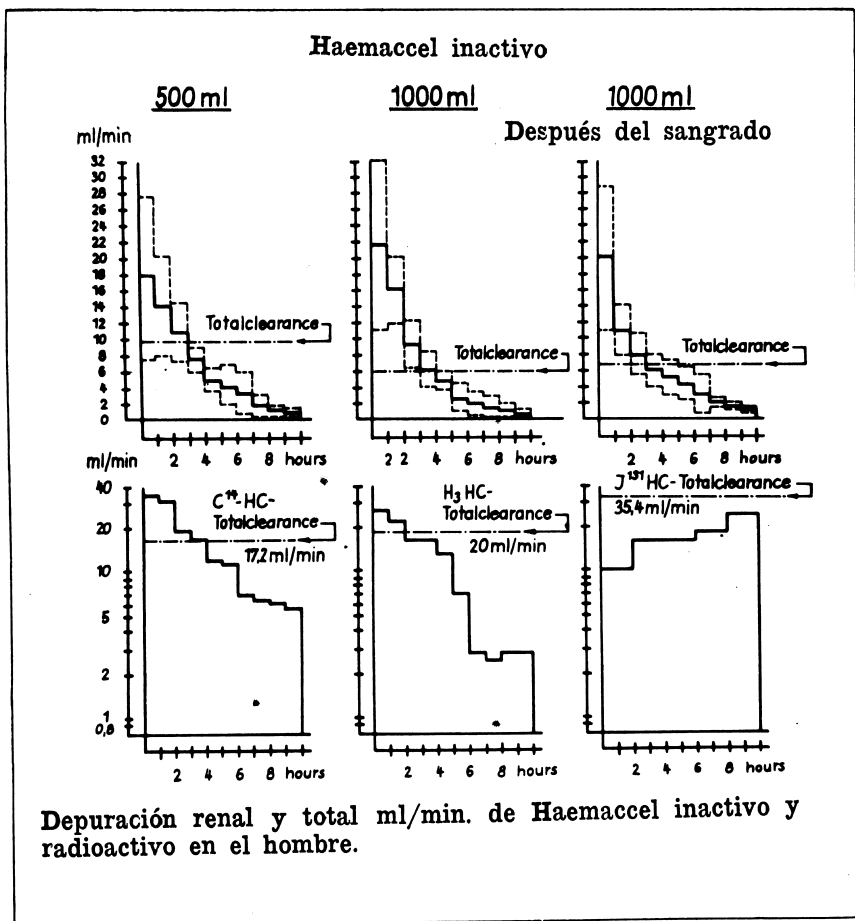


FIG. 13.—La depuración renal es diferente para Haemacel inactivo y activo, la depuración es constante para Haemacel  $I^{131}$  a las 24 hrs., esto está relacionado con el hecho que Haemacel  $I^{131}$  es inhomogéneo y  $I^{131}$  va a ser liberado de la Molécula de Haemacel.

micos. En ambos grupos se recuperó en la orina aproximadamente 40 a 45% de la dosis, durante un período de 10 horas. La excreción renal de la dosis administrada no es completa, pues observamos solamente 47 a 65% la dosis en un período de 48 horas.

Czoc y colaboradores comunicaron en 1959 que en estudios en perros se obtuvo una excreción de 53% de la dosis en un período de 48 horas, mientras que en ratas, durante el mismo período, sólo se obtuvo una excreción de 45%. La Fig. 12 muestra

los datos de la excreción de Haemacel radiactivo e inactivo en humanos y en varias especies animales.

Estos valores muestran que los humanos y animales excretan Haemacel inactivo o radiactivo, aproximadamente con la misma velocidad.

Durante un período de observación de 5 días recuperamos aproximadamente 85% de Haemacel marcado con yodo radiactivo de la orina de humanos y aproximadamente 8% en las heces. Según los estudios de

Schmidt en 1965 no fue posible, después de 12 días, demostrar en ratas radiactividad mensurable de Haemacel marcado con cromo 14.

La excreción urinaria de Haemacel no es un factor constante.

Si la depuración de Haemacel se calculó a partir de la excreción urinaria durante el período mencionado y en presencia de un nivel descendente de Haemacel en el plasma, entonces podemos determinar la depuración de Haemacel en 18 a 22 ml por minuto, (Fig 13) para la primera hora.

En la décima hora la depuración había disminuido a menos de 1 ml por minuto. La fracción de filtración (Fig. 14) y la proporción Haemacel: depuración de ácido paraaminohiápúrico descendió de 3.5% a 0.1—0.2% a las 10 horas. La proporción depuración de Haemacel con la depuración de inulina también descendió de 19—27% durante las primeras dos horas hasta 1—1.4% a las 10 horas.

El descenso en la depuración de Haemacel en función del tiempo puede estar relacionada al hecho que durante, e inmediatamente después de la infusión se excreta

preferentemente el Haemacel de bajo peso molecular. La excreción ulterior consiste principalmente en moléculas grandes que no pasan a través de las membranas glomerulares tan rápidamente como las moléculas pequeñas. La función renal por sí misma afecta el período que Haemacel permanece en el organismo. En personas con promedio de edad de 76.3 años encontramos solamente 32.5% de la dosis de Haemacel en la orina en un período de 10 horas; en pacientes con enfermedad renal, sólo 2 a 10% de la dosis en el mismo período. Me voy a referir a esto más tarde.

La disminución de la excreción de Haemacel en pacientes ancianos es fisiológica. Después de determinar la excreción renal y conociendo la cantidad que todavía se encuentra circulando en la sangre, es posible acacular la cantidad de Haemacel que penetra en el espacio intersticial. Una vez que ha terminado la distribución este espacio contiene aproximadamente 27 a 31% de la dosis administrada. Este desplazamiento hacia el espacio intersticial puede probarse si se observa la concentración de Haemacel en el líquido de vesículas producidas por cantaridina o si Haemacel C<sup>14</sup> se inyecta

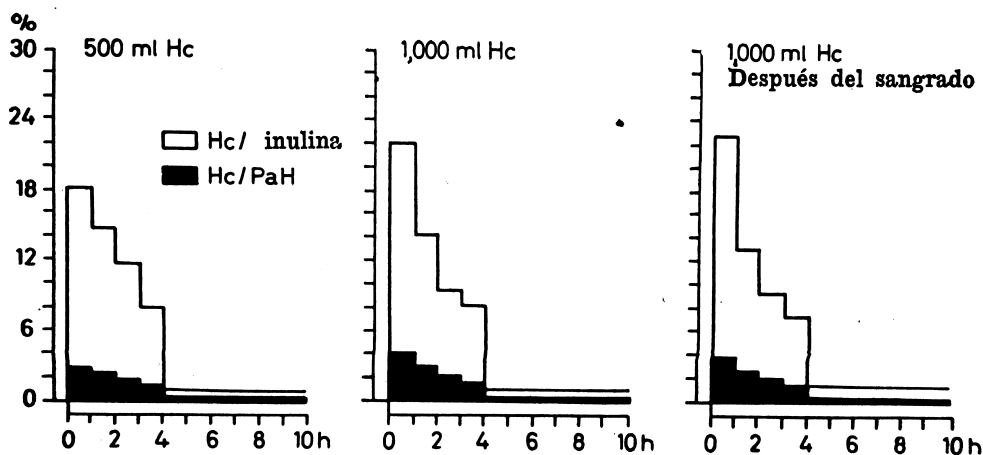


FIG. 14.—Comportamiento de la fracción de filtración Hc/PAH y el índice Hc/inulina después de la infusión de Haemacel en sujetos normo e hipovolémicos.

en una cavidad del cuerpo, por ejemplo la cavidad abdominal.

La Fig. 15 muestra la concentración en el suero de la sangre y en el líquido de vesículas producidas por cantaridina. En este último la concentración de Haemaccel au-

a las 10 horas y que subsecuentemente fue mayor que la concentración plasmática hasta 40 horas. Cuando se inyectó Haemaccel  $C^{14}$  en la cavidad abdominal de pacientes con ascitis (Fig. 16) la radiactividad en el líquido de ascitis disminuyó en tres veces la vida media.

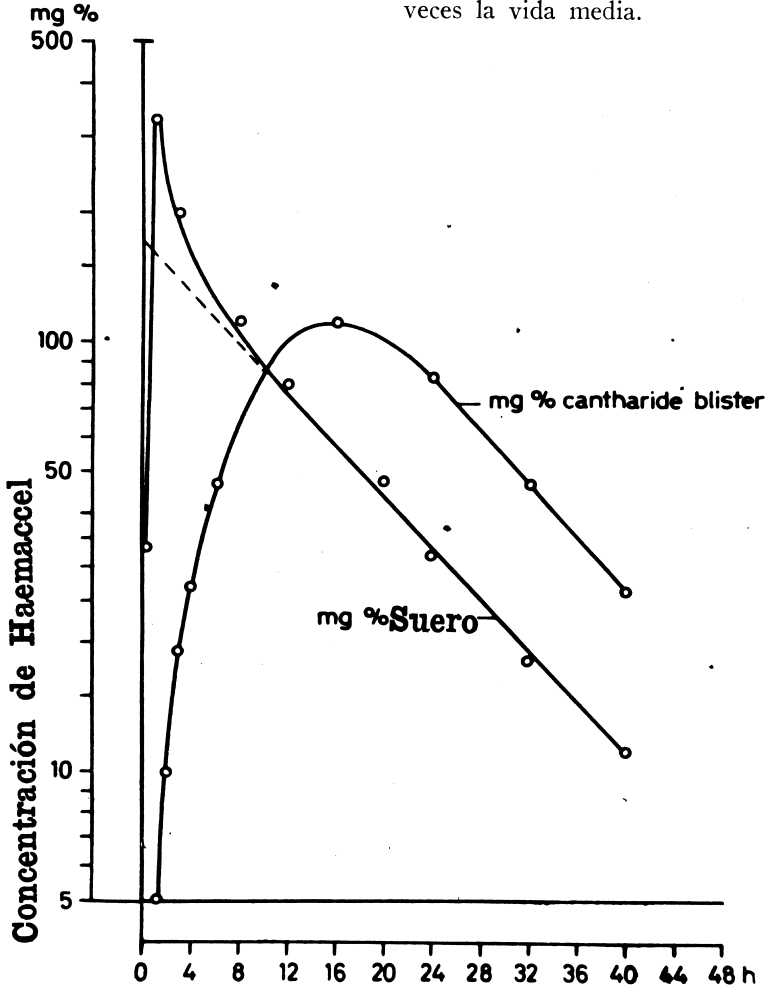


FIG. 15.—Penetración de Haemaccel en el fluido de ampollas producidas por cantaridas.

menta hasta la decimasexta hora y entonces desciende más lentamente que la de Haemaccel en el suero de la sangre. Fue notable que la concentración de Haemaccel en la vesícula producida por cantaridina excedió a la concentración en el suero sanguíneo

Los dos primeros tiempos de vida media se explican por la salida del carbono  $C^{14}$  y entrada de Haemaccel de bajo peso molecular a la circulación; mientras que el tercer tiempo de vida media se produce por la salida de grandes moléculas. Estos dos pa-

$c_1 = 40.2\%$   $1/2 \text{ life}_1 = 0.27 \cdot d^{-1}$   $K_1 = 257\%/\text{die}$   
 $c_2 = 40.2\%$   $1/2 \text{ life}_2 = 1.07 \cdot d^{-1}$   $K_2 = 64.7\%/\text{die}$   
 $c_3 = 19.6\%$   $1/2 \text{ life}_3 = 2.0 \cdot d^{-1}$   $K_3 = 3.46\%/\text{die}$

$c_1 = 40.7\%$   $1/2 \text{ life}_1 = 0.19 \cdot d^{-1}$   $K_1 = 365\%/\text{die}$   
 $c_2 = 54.5\%$   $1/2 \text{ life}_2 = 1.10 \cdot d^{-1}$   $K_2 = 63\%/\text{die}$   
 $c_3 = 4.8\%$   $1/2 \text{ life}_3 = 3.35 \cdot d^{-1}$   $K_3 = 2.07\%/\text{die}$

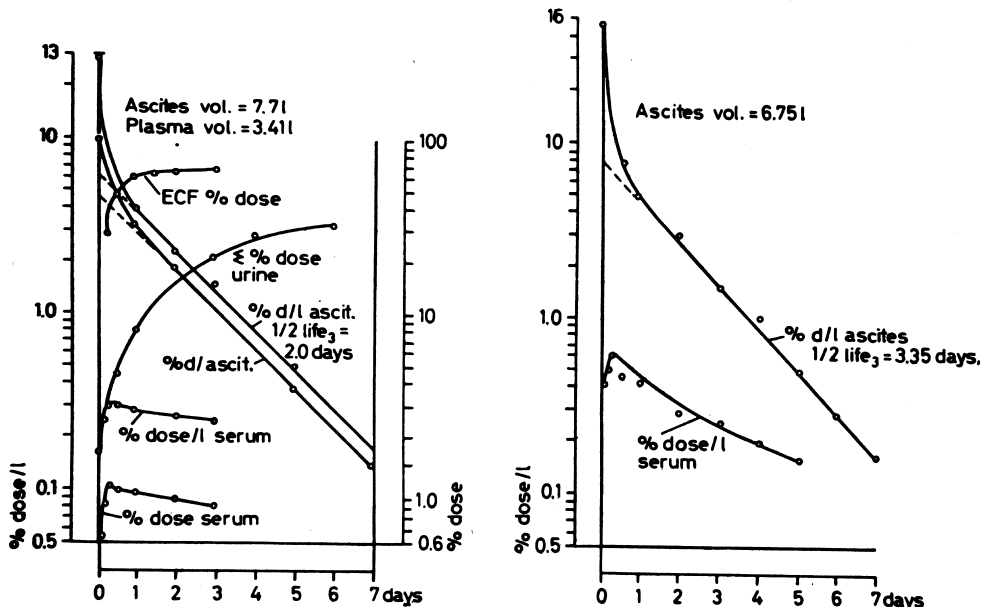


FIG. 16.—Desaparición de Haemacel  $C^{14}$  del líquido de ascitis en 2 pacientes con cirrosis hepática.

$J^{131}$ HAEMACCEL Mn ~ 25000	$H^3$ DEXTRAN <sup>o</sup> Mn ~ 26900
-----------------------------------	--

% de dosificación

Hígado	1,4 <sup>+</sup>	3,9
Riñón	1,4 <sup>+</sup>	0,6
Orina	83,0	50,0
Heces	3,5	8,5

FIG. 17.—Estudios de la distribución de Haemacel  $J^{131}$  y Dextran  $H^3$  en perros y cobayos 3 días después de la inyección.

$$(+) \frac{\% \text{ Dosificación/gr. riñón peso húmedo}}{\% \text{ Dosificación/gr. hígado peso húmedo}} = \frac{12}{1}$$

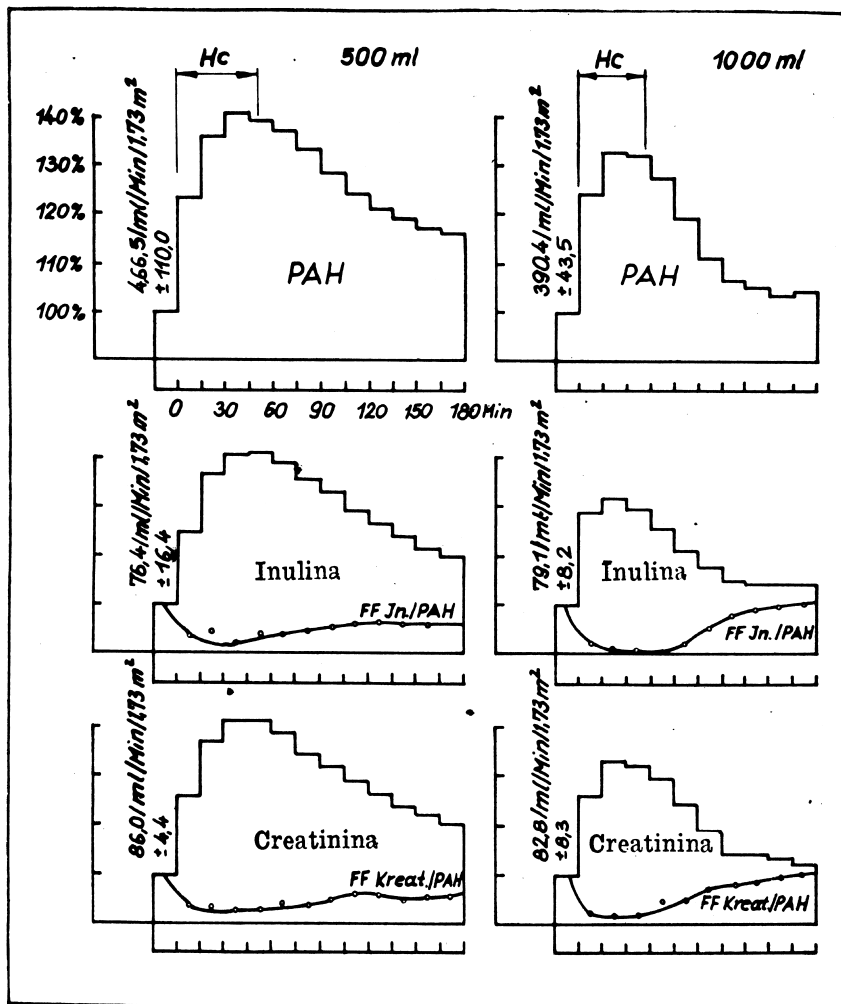


FIG. 18.—Depuración de PAH inulina y creatinina en pacientes sanos después de la administración de 500 y 1000 ml de Haemacel.

cientes con ascitis no mostraron un equilibrio en la radiactividad entre el líquido de ascitis y el suero sanguíneo en 7 días, ya que la eliminación de la circulación fue mayor que el flujo de la cavidad abdominal.

Sin embargo, Haemacel no solamente abandona el organismo por excreción vía riñón e intestino, sino que también se metaboliza y los productos de este metabolismo forman parte del depósito de aminoácidos.

Del índice de conversión de Haemacel

THO en agua libre de tritio hemos llegado a la conclusión, con reservas, de que Haemacel es metabolizado en un tiempo de vida media de 9 días aproximadamente; este índice de degradación metabólica corresponde al de la globulina gamma y es más o menos el doble que el de la albúmina (3.5 a 4% por día). A juzgar por la buena excreción de Haemacel por el riñón e intestino y por la degradación metabólica que tiene lugar en el organismo, no ocurre almace-

namiento indeseable en los órganos parenquimatosos, (Fig. 17). Así pues, en órganos de conejos encontramos en el hígado o en el riñón, solamente 1.4% de la dosis, dos y medio días después de la inyección de 100 milicurios de Haemacel marcado con yodo radiactivo; y el riñón como órgano de excreción mostró la mayor radiactividad de yodo marcado por gramo de peso húmedo.

Como el riñón ocupa una posición central en la excreción de Haemacel, llevamos a

cabo estudios de depuración con PAH e inulina, antes, y después de la infusión de Haemacel; a este respecto nos interesaba el problema de si el flujo sanguíneo renal o la formación primaria de orina cambian durante la infusión de Haemacel.

Las mediciones de eliminación de PAH, inulina y creatinina, así como de la depuración osmolar y eliminación de sodio, mostraron un aumento definitivo de todos los parámetros. Sesenta minutos después de la

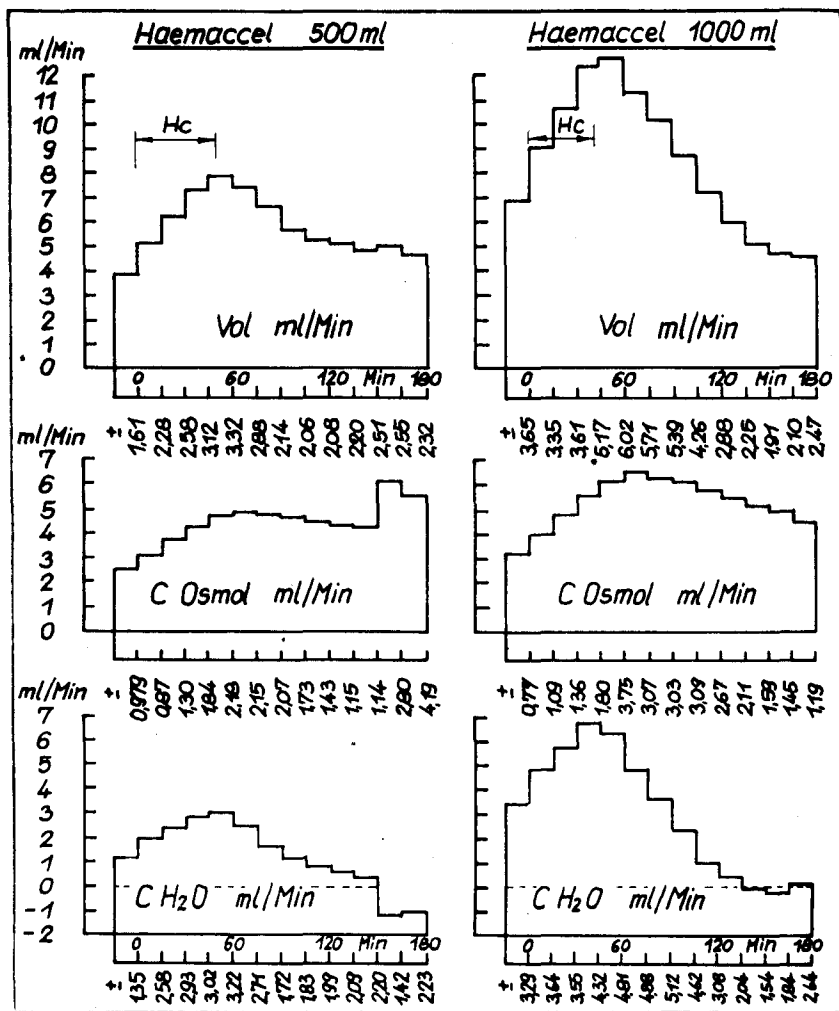


FIG. 19.—Volumen urinario, C osmolaridad/ml/min y depuración de agua libre en personas normales después de la infusión de Haemacel.

infusión de 500 ó 1000 ml de Haemacel la depuración de PAH aumentó a 133—140%, (Fig. 18) y al mismo tiempo, la depuración de inulina y creatinina aumentó a 122—130%.

La infusión de Haemacel produjo un mayor aumento de la perfusión que de la filtración glomerular. Así pues, la proporción inulina: PAH descendió a 92%. En relación con el aumento de la perfusión renal y de la formación primaria de orina, el volumen urinario también aumentó aproximadamente el doble, (Fig. 19) Después de la infusión de 500 ml de Haemacel aumentó de 3.8 a 7.8 ml, y después de 1000 ml aumentó de 6 a 8 y a 12.7 ml. La depuración osmolar y de agua libre también aumentaron. La excreción de sodio (Fig. 20) aumentó hasta 2.4 veces, mientras que la excreción de potasio permaneció sin cambio.

En base a estos estudios se puede afirmar principalmente que en individuos normovolémicos, Haemacel tiene un efecto favorable que incrementa la función renal. Los mismos estudios de depuración fueron llevados a cabo en pacientes a los que se había extraído sangre. En estos sujetos voluntarios, la rápida pérdida de sangre produjo descenso en la presión arterial y aumento en la frecuencia cardíaca. Dos pacientes sufrieron un breve período de inconciencia durante la extracción de la sangre. Simultáneamente con el descenso de la presión arterial media la diuresis también descendió de 6.7 ml por minuto a 2.3 ml por minuto.

La depuración osmolar descendió de 3.76 ml a 1.52 ml por minuto y desde este punto de vista la depuración de agua libre fue negativa. La reducción de la perfusión renal en 31—41% y el descenso de la formación primaria de orina de 24 a 36%, estuvieron íntimamente relacionados con el descenso del volumen urinario de la depuración osmolar y con el descenso en la excreción

de sodio. En personas con hipovolemia la proporción inulina: índice de depuración de PAH mostró un ligero incremento de 2 a 4%, y esto indica un aumento relativo de la orina primaria.

Como después de la extracción de sangre disminuyó la excreción de sodio de 369 microequivalentes por minuto a 215 microequivalencias por minuto, el suero mostró aumento de la osmolaridad de 4 miliosmoles por litro aproximadamente y la concentración de dosis un aumento de 2 a 3 miliequivalentes por litro.

La disminución de la perfusión renal durante el shock hemorrágico puede explicarse por aumento de la resistencia total de 11.616 dina/cm/seg<sup>-5</sup> a 18.830 dinas/cm/seg<sup>-5</sup>. En casos individuales fue posible demostrar aumento de la resistencia renal total de 2 a 2.5 veces del valor inicial. La resistencia renal fue siempre particularmente alta cuando la presión arterial había descendido a menos de 50 ml. de mercurio. Este tipo de alteración de la función renal con aumento de la resistencia y descenso en la perfusión debe corregirse rápidamente. Si esta condición persiste por cierto tiempo, existe peligro de shock renal irreversible.

A continuación veremos si la hemodinámica renal anormal puede normalizarse por medio de Haemacel.

Después de la infusión de 1000 ml de Haemacel, el volumen urinario y la depuración de PAH, inulina y creatinina regresaron a valores normales en un lapso de 60 minutos. A pesar de la excreción lenta de Haemacel y el descenso concomitante del volumen plasmático, estos valores continuaron dentro de límites normales. Durante la infusión de Haemacel la depuración osmolar aumentó a 166%, y la excreción de sodio a 194% del valor inicial. La resistencia renal total que estaba aumentada por la extracción de sangre regresó al valor nor-

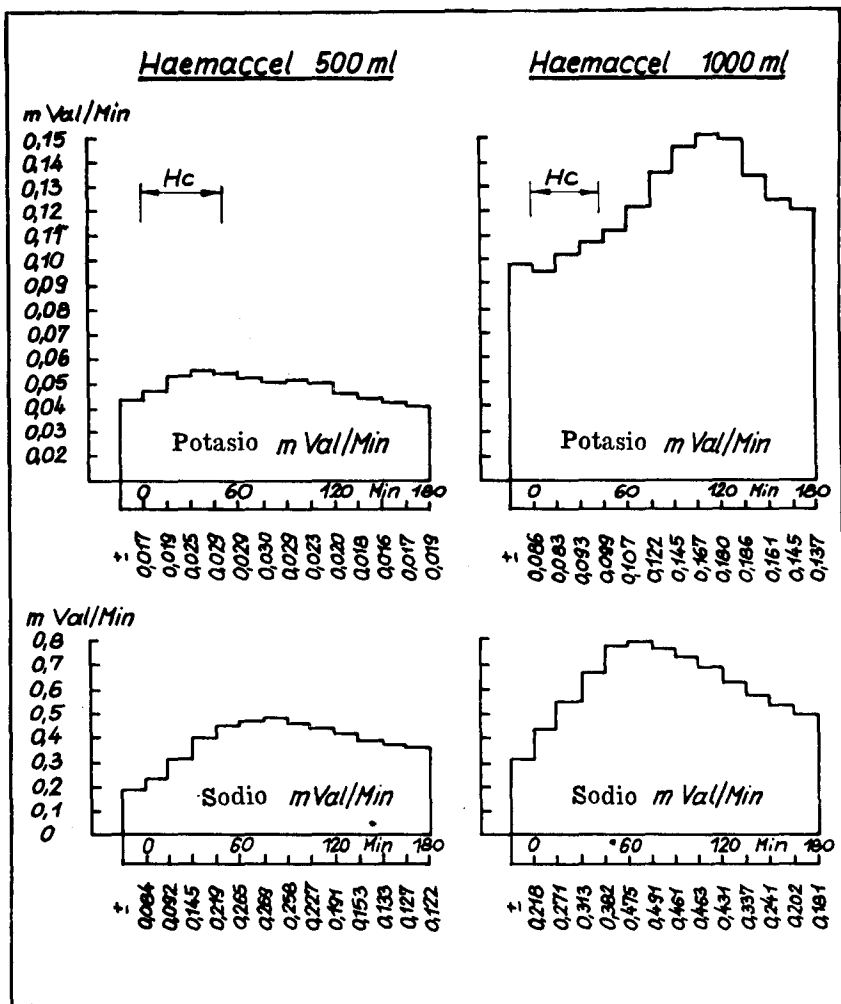


FIG. 20.—Excreción de sodio y potasio en personas sanas después de la infusión de Haemacel.

mal mientras se administraba la infusión e inclusive descendió por abajo del valor inicial. Como Haemacel no se concentra en el lumen del túbulo renal y por lo tanto no produce estasis, nos parece particularmente útil para los estados de shock asociados a disminución de la función renal.

En resumen, con base en los resultados obtenidos se puede llegar a las siguientes conclusiones: Una dosis de 500 a 1000 ml de Haemacel produce aumento del volumen

plasmático en personas normovolémicas e hipovolémicas. En el tratamiento de infusión se debe tomar en cuenta que las fracciones de Haemacel de bajo peso molecular salen rápidamente de la circulación, entran en los tejidos y son excretadas por la orina. Estas fracciones constituyen aproximadamente el 40 a 45%.

Del volumen que permanece en la circulación se pierde aproximadamente 55 a 70 ml por hora, máximo 220 ml por hora, por

excreción y migración hacia los tejidos. Esta pérdida debe ser tomada en consideración durante el tratamiento con infusión. Esto indica que subsecuentemente a la administración de 500 a 1000 ml de Haemacel es necesario administrar 100 a 200 ml más por hora hasta que la circulación esté compensada.

En base a esta duración tan favorable en la circulación y a la falta de expansión de volumen, Haemacel no produce los efectos colaterales indeseables que hemos observado al igual que otros investigadores, después de la aplicación de dextransos de bajo peso molecular y que se manifiestan por aumento de la presión venosa central y aumento de la presión en la arteria pulmonar. Haemacel disminuye la viscosidad de la sangre, y en individuos normovolémicos y pacientes con shock hemorrágico produce aumento de la perfusión renal, con aumento del gasto cardíaco, y disminución de la resistencia.

Debido a la buena excreción por los riñones e intestino y a su degradación metabólica no es de esperarse un almacenamiento indeseable en el cuerpo después de infusiones con Haemacel.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.—ARTURSON, G. and WALLENIS, G.—*The renal clearance of dextran of different molecular sizes in normal humans*.—Scandinav. J. Clin. and Lab. Investigation 81-86, 1, 1961.
- 2.—ARTURSON, G. and WALLENIS, G.—*The intravascular persistence of dextran of different molecular sizes in normal humans*.—Scandinav. J. Clin. and Lab. Investigation 76—80, 1, 1964.
- 3.—BIRKE, G., u. S.O. LILJEDAHN.—*Verbrennung und Rheomacrodex*.—Schweiz, med. Wschr. 96, 525 (1966)
- 4.—BIRKE, G., L. O. PLANTIN, and A. RIEGER.—*Blood volume and plasma protein. I. Changes in blood volume and plasma proteins after bleeding in splenectomized dog*.—Acta chir. Scand. 132, 477 (1966).
- 5.—CZOK, G., K. TRAENCKNER, G. SIEBERT, W. KIEKEBUSCH u. K.—*Biochemisch, physiologische und morphologische Untersuchungen über modifizierte, flüssige Gelatine (MFG), ein Blutersatzmittel*.—Klin. Wschr. 511 (1959)
- 6.—DANIEL, W. J., S. D. MOHAMED, and N. A. MATHESON.—*Treatment of mesenteric embolism with Dextran 40*.—Lancet I. 567. (1966)
- 7.—EBERT, K. H. SCHENK, G. und SCHOLZ, R. — *Untersuchungen über das Schicksal von Dextran im Organismus von Meerschweinchen*.—Z. Klin. Chem. u. Klin. Biochem. 6, 435-441 (1968)
- 8.—FISCHER, M.—*Der Einfluss verschiedener Plasmavolumenersatzmittel (Rheomacrodex® und Haemacel®) auf das fibrinolytische System und einige Funktionen der Thrombozyten*.—Symposium über Plasmaersatzpräparate auf Gelatinebasis. Bern 1967. Bibl. Haem.
- 9.—GRUBER, U. F., M. ALLGOEWER K. HORATZ, R. FREY.—*Schock und Plasmaexpander*.—Springer, Berlin-Heidelberg-New York 137, (1964)
- 10.—HARTEL, W. und SCHÜLKE, K.—*Die Beeinflussung des Druckes im Pulmonalstamm durch Volumenersatzmittel verschiedener Viskosität nach einseitiger Lungenausschaltung*. Symposium über Plasmaersatzpräparate auf Gelatinebasis.—Bern 1967. Bibl. Haem.
- 11.—LISTER, J., y F. MCNEILL, V. C. MARSHALL, L. F. PLZAK, F. I. DACHER, and F. D. MOORE.—*Transcapillary refilling after hemorrhage in normal man. Basal rates and volumes: Effect of norepinephrine*.—Ann. Surg. 158, 689 (1963)
- 12.—MAILLOUX, L., CH. D. SWARTZ, R. CAPIZZI, K. E. KIM, G. ONESTI, O. RAMÍREZ, and A. N. BREST.—*Acute renal failure after administration of low-molecular weight dextran*.—New Engl. J. Med. 277, 1113 (1967)
- 13.—MORGAN, T. O., J. M. LITTLE, and W. A. EVANS.—*Renal failure associated with low molecular weight infusion*.—Brit. med. II, 737, (1966)
- 14.—MOORE, F. D., K. H. OLESEN, J. D. McMURREY, H. V. PARKER, M. R. BALL, and C. M. BOYDEN.—*The bodycellmass and its supporting environment*.—Philadelphia-London: Saunders (1963)
- 15.—NIALL, J. F., and J. C. DOYLE.—*Renal failure associated with Dextran infusions*. Proceedings of III. International Congress of Nephrology. Washington, D. C. 1966.
- 16.—NILSSON, J. M. and EIKEN, D.—*Further studies on the effect of dextran of various molecular weights on the coagulation mechanism*.—Thromb. Diath. Haem. 11, 1, 30 (1964)
- 17.—PFEIFER, G. W.—*Beeinflussung der Plättchenfunktion und plasmatischer Gerinnungsfaktoren nach Schnellinfusion kolloidaler Volumenersatzstoffe*.—Symposium über Plasmaersatzpräparate auf Gelatinebasis. Bern 1967. Bibl. Haem.
- 18.—PREUNER.—*Die Gefahren bei der Transfusion konservierten Blutes*. Dtsch. Med. Wschr. 87, 678 (1962)
- 19.—SCHMIDT, H.A.E.—*Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Haemacel*.—Atti del Sumpio sui Plasmaexpanders, Milano, 31.10 1965.
- 20.—SCHWARTZKOPFF, W.—*Zur glomerulären Permeabilität von Dextranen unterschiedlichen Molekulargewichtes*.—Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 70, 705-707 (1964)
- 21.—SCHWARTZKOPFF, W., SEIDEL, M., KUNKEL, G., und FALCK, I.—*Klinisch-experimentelle Untersuchungen über einen Gelatine-Plasmaexpander unter Berücksichtigung der Nierenhalmodynamik*

*bei Normo- und Hypovolämikern.*—Z. ges. exp. Med. 147, 202-235 (1968)

- 22.—SKILLMANN, J. J., H. K. AWWAD, and F. D. BOORE.—*Plasma protein kinetics of the early transcapillary refill after hemorrhage in man.*—*Surgery* 125, 983, (1967).

## DISCUSION

### *Pregunta:*

¿Se absorbe el Haemaccel en el espacio epidural?

### *Dr. Schwartzkopff:*

Es seguramente asunto de concentración y duración en el plasma de la sangre. Es posible, según creo, en enfermedades crónicas usar Haemaccel por períodos largos, y después en pequeñas concentraciones con el método de hidroxiprolina encontrar Haemaccel en el líquido de los ojos.

### *Pregunta:*

Es importante controlar la repleción de líquidos en relación con otro sustituto sintético como dextrán 70 ó 40. Desde un punto de vista práctico los medicamentos que estamos discutiendo están a la disposición para ser empleados en campos muy amplios y en gran número de pacientes, de forma que tenemos que considerar en la selección de sustitutos de plasma el hecho de disponer del sustituto y el hecho de reemplazar una sustancia natural con un sustituto. Y por lo tanto, me parece que varias cosas pueden entrar en la discusión que no podrían ser cubiertas en una conferencia. De ninguna manera trato de distraer la excelente presentación que se acaba de ofrecer. Pero varias preguntas me vienen en la mente. Una de ellas es: ¿Con qué velocidad el cuerpo es capaz de regenerar proteína, particularmente en pacientes que no sufran enfermedades del metabolismo de las proteínas, y en qué grado se debe suministrar las substan-

cias coloidales más que soluciones cristaloides o electrolíticas cuando se desea restituir volumen? Como usted sabe, particularmente en gente joven existe una capacidad tremenda de regeneración rápida de las sustancias coloidales. Si ese es el caso, entonces uno de los controles necesarios para establecer lo que conviene y lo que no conviene, es un control no coloide. Ahora bien, si no queremos llegar a ese extremo, hablaríamos acerca de la disponibilidad de una sustancia coloide; y entonces por supuesto, si por el momento no queremos considerar el problema de disponibilidad, y como los norteamericanos frecuentemente hacen, por el momento ignoramos los problemas de gastos, entonces consideraríamos la posibilidad de que existen fuentes de albúminas humanas que después de todo tienen que ser consideradas como sustitutos plasmáticos.

Mi intención, Dr. Schwartzkopff, no es insistir en un punto en particular, sino favorecer un experimento más amplio que el de comparar dextrán con Haemaccel. Creo que la idea debe ser no la comparación entre dextrán y Haemaccel, sino la justificación del uso de cualquiera de ellos en comparación con solución salina fisiológica y solución de albúmina. Creo que ese es el punto importante.

### *Dr. Schwartzkopff:*

Lo primero que puedo contestar es que no es posible reemplazar el volumen plasmático con soluciones salinas. Hemos usado más de cinco litros de cloruro de sodio en ocho horas, y nunca hemos visto aumento del volumen plasmático en esos pacientes. Se sabe que las sales pasan inmediatamente al espacio extravascular y no permanecen en la circulación.

Algunos autores en Alemania piensan que al dar albúmina al paciente se le está suministrando aminoácidos, pero éstos se degradan muy lentamente; y creo que es mejor

administrar solución de aminoácidos que soluciones salinas. En Alemania nunca se da una solución electrolítica para reemplazar el volumen. Por supuesto que damos soluciones electrolíticas cuando existen ciertos trastornos, pero yo no he oído a alguien que diga que es posible aumentar el volumen plasmático con soluciones cristaloides.

*Pregunta:*

¿Qué es conveniente después de administrar substitutos de plasma para mejorar el valor del hematócrito administrando glóbulos rojos concentrados en lugar de sangre total?

*Dr. Schwartzkopff:*

Necesitaremos un expansor de plasma porque dextrán es verdaderamente expansor de plasma y Haemaccel es un substituto de plasma. Desde luego necesitamos un flujo de llegada a la circulación, pero desde el punto de vista de una mejor perfusión, la disminución de la viscosidad es favorable

para el corazón, para la estimulación y elevación de la presión. Si se da sangre a los pacientes no se obtiene aumento del gasto cardíaco (sólo 10%), pero no se obtiene mejor perfusión. El consumo de oxígeno permanece igual, debido a mayor velocidad de circulación de la sangre a través de los órganos, y se logra una mejor utilización del portador de oxígeno.

*Pregunta:*

¿Cuál es el tiempo máximo con que han mantenido un catéter para toma de presión venosa central, sin que haya observado complicaciones?

*Dr. Schwartzkopff:*

Más de 24 horas sin efectos secundarios, y sin complicaciones. Si se toma la vena femoral no hay problema para dejar el catéter por periodos prolongados. Hemos tenido algunos pacientes con infecciones, por supuesto, y en ellos el catéter se maneja con sumo cuidado.

