

## Trombosis experimental y «Dextrano 70» (\*)

E. VILADES JUAN, Jefe de Sección  
J. LASIERRA CIRUJEDA, Jefe de Servicio  
J. J. FERNANDEZ CLEMENTE, Adjunto

Servicio de Hematología y Hemoterapia  
Residencia Sanitaria de la S. S. «Antonio Coello Cuadrado»  
Logroño (España)

### INTRODUCCION

La administración de materia trombopastínico es seguido del consumo de factores coagulantes y formación de trombos (13, 15, 31, 37).

Está comprobado que la transfusión de sangre incompatible (11, 15), el «shock» (14) y el Síndrome de aplastamiento (30) son agentes desencadenantes de la Coagulación Intravascular Diseminada. Se ha comprobado asimismo, que los traumatizados y los quemados son terreno abonado para la instauración de un Síndrome de Coagulación Intravascular Diseminada (30).

A la lista de las causas etiológicas probables o seguras de la Coagulación Intravascular Diseminada han sido incorporadas la sepsis, la embolia grasa, la circulación extracorpórea y los denominados Síndromes de final del embarazo (13).

Ya en 1966, **Hardaway** (13) observa que tras bloquear el sistema retículo endotelial mediante la inyección de material tromboplastínico produce con gran facilidad un Síndrome de Coagulación Intravascular Diseminada con todas sus características.

Diversos autores estudian la inducción experimental de Síndrome de Coagulación Intravascular Diseminada mediante la administración continua o fragmentaria de tromboplastina, pudiendo observar importantes acortamientos del T/2 del fibrinógeno (20), alargamientos del tiempo de cefalina, del tiempo de Quick y del tiempo de trombina, así como la reducción de la tasa de factores II, VII, y VIII (26, 32). Por otro lado, comprobaron anatomopatológicamente la presencia de trombos en el pulmón (25). Todo ello sin que se pueda demostrar la presencia de tromboplastina en circulación arterial (3).

Multitud de estudios se han realizado, tanto clínica como experimentalmente,

---

(\*) Experiencias realizadas en la Cátedra de Patología Quirúrgica «A» (Prof. Lozano).  
Facultad de Medicina de Zaragoza (España).

buscando y estudiando un estado de hipercoagulabilidad (16, 21, 48, 49, 50). La administración de suero humano activado (43, 49, 50, 51, 52), la activación del factor Hageman (34, 35), la administración de suero homólogo (29, 40) y la infusión de factor X purificado no activado (53), lleva consigo la presencia de un estado de hipercoagulabilidad, el cual, si se suma otro factor desencadenante, establece un cuadro de Coagulación Intravascular Diseminada.

La acción preventiva de formación de trombos por el dextrano de variado peso molecular ha sido motivo de estudio para gran número de autores, obteniendo diversos resultados, no estando aclarados todavía el mecanismo de acción (2, 6, 10, 17, 18, 19, 22, 23, 24, 38, 42).

La interferencia del dextrano en el mecanismo hemostático lleva como consecuencia el alargamiento del tiempo de hemorragia y del tiempo de coagulación, la disminución del número de plaquetas, acortamiento del consumo de protrombina y la disminución del fibrinógeno. Estos efectos son más pronunciados para el dextrano de alto peso molecular (4, 5, 7, 18, 22, 33, 47), siendo no significativo para los dextransos de peso molecular bajo (1, 9, 5, 33).

Los estudios realizados con dextransos de peso molecular medio muestran según los autores (8, 9, 33, 12) muy diferentes resultados.

El motivo de nuestro trabajo es el estudio experimental realizado «in vivo», mediante la técnica de **Wessler** (44), de la prevención de la formación de trombos por el dextrano de peso molecular medio, tras la administración de suero humano activado y material tromboplastínico.

## MATERIAL Y METODOS

Realizamos el estudio en 40 conejos machos comunes, cuyos pesos oscilaron entre 2 y 4 kilos.

Se distribuyeron en 8 lotes, de cinco animales cada uno, de la siguiente manera:

Un lote al que se le practicó la técnica de **Wessler** con suero salino fisiológico sin inductores trombogénicos.

Un lote al que se le realizó la técnica con dextrano de peso molecular medio, sin inductores trombogénicos.

Otro lote al que se le administró suero humano activado, a las concentraciones de 1,32 ml/kilo de peso como inductor trombogénico.

Tres lotes de animales a los que se les administró respectivamente 10, 15 y 30 UTT (Unidades de Tromboplastina Trombogénicas) (27).

Dos lotes de animales a los que, previamente a la administración de los inductores trombogénicos (suero humano activado y tromboplastina), se les administró gramo/kilo de dextrano de peso molecular medio.

### Esquema de preparación de administración de las diversas sustancias estudiadas con la técnica de **Wessler**

Solución salina fisiológica. Fue administrada a dosis de 6 ml. por animal, en la vena marginal de la oreja.

Suero humano activado. **Wessler** (44).

Material tromboplastínico. **Vilades (45), Lasierra y Vilades (27).**

Dextrano 70.000. Se empleó dextrano de peso molecular medio de 70.000, con más de 90 % de las moléculas dentro de los límites extremos de 25.000 y 125.000.

Su administración fue por perfusión continua, 15 minutos antes de la realización de la técnica, a dosis de 1 gramo por kilo de peso del animal, se canalizó la vena marginal de la oreja con un catéter de polietileno para efectuar la perfusión. El tiempo empleado para dicha perfusión fue alrededor de 10 a 15 minutos.

Producción experimental de trombosis. Se practicó la técnica original preconizada por **Wessler (43)**, con suero humano activado y en su momento fue sustituido como material inductor de hipercoagulabilidad el suero humano activado por las correspondientes dosis de Unidades de Tromboplastina Trombogénica:

Forma de expresar los resultados. Para indicar de forma semicuantitativa la cantidad de trombo o trombos formados se elabora un índice o escala que vaya del 0 al 4, **Un índice 0** traduce la falta absoluta de trombos apreciables; cuando se observan unos pocos filamentos de fibrina, visibles a simple vista, se señala un **índice 1**; con la calificación **índice 2** se quiere significar la presencia de varios trombos de pequeño tamaño; **el índice 3** traduce la existencia de dos o más trombos de gran tamaño; y, por último, **el índice 4** representa la existencia de un trombo único formando un cilindro que llena toda la luz del segmento venoso aislado.

## RESULTADOS

### **Controles con solución salina fisiológica, suero humano activado y tromboplastina**

Los resultados obtenidos en los cinco animales a los que se les sustituyó el material trombogénico por 6 ml. de solución salina fisiológica fue de grado 0 en todos ellos.

A los cinco animales a los que les fue administrado suero humano activado, a concentraciones de 1,3 ml. por kilogramo de peso, en cuatro de ellos se obtuvieron trombos de grado cuatro y uno de grado tres.

En el lote de conejos al que se administró material tromboplastínico a una dosis total de 30 unidades de tromboplastina trombogénicas, por conejo, los resultados fueron de tres casos con presencia de trombos de grado 4 y dos de grado 3.

### **Controles con tromboplastina a diversas dosis**

Con el fin de estudiar la sensibilidad a la tromboplastina, a tres lotes de conejos se administraron distintas concentraciones de material tromboplastínico.

Al primer grupo se administraron 10 unidades de tromboplastina trombogénicas dando como resultado la ausencia de trombos.

A un segundo grupo se administraron 15 unidades de tromboplastina trombogénicas, siendo los resultados muy semejantes a los anteriores, presentando

4 casos con ausencia total de trombos y sólo en uno de ellos pudo darse una valoración de trombos de grado 1.

Al último grupo se administraron 30 unidades de tromboplastina trombogénicas como material inductor, y los resultados fueron de tres animales con trombos de grado 4 y otros dos de grado 3.

#### **Dextrano más inductores trombogénicos**

En un grupo de animales se sustituyeron los inductores trombogénicos por 6 ml. de solución salina fisiológica previo tratamiento con dextrano 70.000. Los resultados fueron de trombos de grado 0 en todos ellos.

A dos grupos de animales se les administró en infusión continua, gota a gota, 1 gramo por kilogramo de peso en un volumen total de 40 ml. de dextrano 70.000. Los resultados fueron: para el primer grupo en que se administró como material trombogénico suero humano activado a las concentraciones habituales, trombos de grado 4; en el grupo en que se administraron 30 unidades de tromboplastina trombogénicas, tres animales con trombos de grado 0, en uno grado 4 y en el otro grado 2.

### DISCUSION

Ya en el año 1856, **Virchow** (46) atribuía la génesis de la trombosis a tres factores: la lesión del endotelio vascular, el enlentecimiento circulatorio, y las modificaciones de la disposición de la sangre, en el sentido alemán de su concepción. **Lozano Mantecón** (28), en su revisión bibliográfica a este respecto, expone que el concepto señalado por **Virchow** es un tanto limitado y había que añadir nuevas alteraciones, que sólo en parte son hoy conocidas y correctamente interpretadas.

Basados en la revisión bibliográfica que respecto a ello realizó **Vilades** (45), parece ser que la tendencia general converge necesariamente en la unión de dos de los apartados descritos por **Virchow** (46) para el desencadenamiento de la trombosis, cuales son la hipercoagulabilidad de la sangre como un concepto un tanto abstracto más la estasis.

No existe unanimidad en cuanto al efecto de los dextranos de distinto peso molecular, puesto que los resultados son altamente discordantes. Parece ser que el dextrano de peso molecular alto modifica el sistema hemocoagulativo de tal forma que alarga el tiempo de hemorragia, disminuye el fibrinógeno y el contenido de plaquetas, produce el consumo de factor VIII y modifica en alguna forma la función plaquetaria.

El efecto del dextrano sobre el fibrinógeno y plaquetas, en el sentido de su disminución, haría pensar que induce un consumo, con el subsiguiente depósito en forma de fibrina. **Abildgaard** y **Skjorten** (1) no pueden demostrar presencia de trombos tras la administración de dextrano de bajo peso molecular.

Basándonos en estos hechos, comprobamos el efecto del dextrano en un lote de conejos tras la ligadura venosa, no pudiendo demostrar la formación de trombos en el segmento venoso ligado.

**Sven-Erick Bergentz** (41), provoca formación de trombos en el 80 al 90 %

de los animales por ligaduras de la vena femoral con traumatismos experimentales, con liberación del material tromboplastínico. La incidencia de trombosis disminuyó a un 40 % cuando se les administró dextrano 70 a dosis de gramo por kilogramo de peso.

Estos resultados corresponden con nuestros hallazgos, ya que entre los animales inyectados con tromboplastina en tres de ellos hubo inhibición total de trombos y solamente en uno no pudimos comprobar el efecto preventivo del dextrano.

Por el contrario, en el lote de animales en el que se indujo estado de hipercoagulabilidad, mediante suero activado humano, no pudimos encontrar ningún grado de prevención de la formación de trombos. Esto podría interpretarse como que el dextrano inyectado no es capaz de actuar sobre los factores activados (XII, XI y X) con gran capacidad trombogénica que se suministran con el suero activado.

La explicación de los resultados con tromboplastina podemos relacionarlos con el efecto que el dextrano tiene sobre la función plaquetaria, modificando la adhesividad y la agregación (8), posiblemente por una alteración de la movilidad electroforética (36, 39). Desde el punto de vista clínico, **Crobers** y colaboradores (9) tras la administración de dextrano, hallaron disminución de la función plaquetaria en el grupo de voluntarios, siendo su efecto más marcado con el dextrano «70» que con el de peso molecular menor (8).

## RESUMEN

Se estudia en un grupo de animales la acción del Dextrano «70» tras la administración de material trombogénico, suero humano activado y tromboplastina, pudiendo observar la inhibición de formación de trombos en los animales a los que se administró tromboplastina y no observando por el contrario modificaciones en la administración de suero humano activado. Se discute el diferente mecanismo de acción del dextrano según el material trombogénico empleado.

## SUMMARY

Experimental studies of rabbits with Dextran «70» under different circumstances (administration of thrombogenic material, activated human serum, and thromboplastin) are performed. The mechanisms through which the Dextran acts according to the thrombogenic material employed are discussed.

## BIBLIOGRAFIA

1. **Abildgaard, U.** y **Skjorten, F.**: Influence of Low Molecular Weight Dextran and Thrombin Infusion on Blood Platelets and Fibrinogen. «*J. Atheroscler. Res.*», 8:69, 1968.
2. **Adelson, E.; Crosby, W. H.; Roeder, W. H.**: Further studies of a hemostatic defect caused by intravenous dextran. «*J. Lab. Clin. Med.*», 45:441, 1955.

3. **Albrechtsen, O. K.; Brakmaw, F.; Astrup, T.:** The defibrination syndrome in rabbits following infusion of tissue thromboplastin in the jugular vein. «*Thrombos et Diathesis Haemorrhagica*», 24:113, 1970.
4. **Bennett, F. N.; Dhall, D. P.; McKenzie, F. N.; Matheson, N. A.:** Effects of dextran infusion on the adhesiveness of human blood-platelets. «*Lancet*», 2:1001, 1966.
5. **Bergentz, S. E.; Eiken, O.; Nilsson, I. M.:** The effect of various molecular weight on the coagulation in dogs. «*Thromb. Diathes. Haemorrh.*», 6:15, 1961.
6. **Carbone, J. V.; Furth, F. W.; Scott, Jr. R.; Crosby, W. H.:** An haemostatic defect associated with dextran infusion. «*Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)*», 85:101, 1954.
7. **Cronberg, S.:** Untersuchungen über Plättchenfunktionen nach Dextranzufuhr. «*Folia Haematologica*», 92:491, 1968.
8. **Cronberg, S.:** Untersuchungen über plättchenfunktionen nach dextranzufuhr. «*Folia Haematologica*», 92:32, 1969.
9. **Cronberg, S.; Robertson, B.; Nilsson, I. M.:** Suppressive Effect of dextran on platelet adhesiveness. «*Thromb. Diath. Haemorrhag.*», 16:384, 1966.
10. **Elsner, MacKay:** Referido por Gruber en «*Profilaxis de las tromboembolias por el Macrodex (Dextrano)*». Actas del Simposio Internacional de los «*Plasma Expanders*» y sus aplicaciones terapéuticas. Madrid. Págs. 25-26. Diciembre 1970.
11. **Frederick, S. y Friedman, L. H.:** The role of intravascular haemolysis and the Reticulo-Endothelial System in the production of a hypercoagulable state. «*Brit. J. Haemat.*», 14:105, 1968.
12. **Gruber, U. F.:** Profilaxis de las tromboembolias por el Macrodex (Dextrano «70»). Actas de Simposio Internacional los «*Plasma Expanders*» y sus aplicaciones terapéuticas. Madrid, 1970. Págs. 25-26.
13. **Hardaway, R. M.:** «*Syndrome of disseminated intravascular coagulation.*» Ch. Thomas, Illinois 1966.
14. **Hardaway, R. M. y McKay, D. G.:** Disseminated intravascular coagulation: A cause of shock. «*Ann. Surg.*», 149:462, 1959.
15. **Hardaway, R. M.; McKay, D. G.; Wahle, G. H.; Tarlock, D. E.; Edelstein, R.:** Pathologic study of intravascular coagulation following incompatible blood transfusion in dogs. «*Amer. J. Surg.*», 91:24, 1956.
16. **Hardaway, R. M.; Watson, H. E.; Weiss, F. H.:** Alterations in blood coagulation mechanism after intra-aortic injection of thrombin. «*AMA Arch. Surg.*», 81:983, 1960.
17. **Horvath, S. M.; Hamilton, L. H.; Spurr, G. B.; Allbauch, E. B.; Hutt, B. K.:** Plasma expanders and bleeding time. «*J. appl. Physiol.*», 7:614, 1954.
18. **Howard, J. M.; Teng, C. T.; Loeffler, R. K.:** Studies of dextrans of various molecular sizes. «*Ann. Surg.*», 143:369, 1956.
19. **Hummel, K. y Halse, T.:** Theoretische Grundlagen der blutstillende. Wirkung von Kolloiden. «*Klin. Wochr.*», 30:688, 1952.
20. **Izak, G. y Galewsky, K.:** Studies on Experimentally Induced Hypercoagulable State in Rabbits «*Thrombos. Diathes. Haemorrh.*», 16:228, 1966.
21. **Izak, G.; Calewsky, K.; Eyal, L.:** Studies on hipercoagulable state II. The application of I (131) labelled fibrinogen for the estimation of intravascular coagulation in human subjects. «*Thrombos. Diathes. Haemorrhag.*», 18:544, 1967.
22. **Jacobaeus, U.:** Studies on the effect of dextran on the coagulation of blood. «*Actas med. Scand.*», Suppl. 157, 1957.
23. **Jaenike, J. y Waterhouse, C.:** Metabolic and hemodynamic changes induced by the prolonged administration of dextran. «*Circulation*», 11:1, 1955.
24. **Langdell, R. D.; Adelson, E.; Furth, F. W.; Crosby, W. H.:** Dextran and prolonged bleeding time. «*J. Amer. Med. Ass.*», 166:346, 1958.
25. **Lasierra Cirujeda, J.; Lozano Mantecon, R.; Barrao Comps, F.; Aznar Fron, A.:** Acido epsilon-aminocaproico por vía inhalatoria y su repercusión en coagulación intravascular experimental. «*Arch. Fac. Med. Zaragoza*», 18:4, 1970.
26. **Lasierra Cirujeda, J. y Vilades Juan, E.:** Salicilato y Síndrome de defibrinación. «*Abstracts*» del I Congreso Mediterráneo sobre Tromboembolias. Octubre 1969, Bilbao.
27. **Lasierra Cirujeda, J. y Vilades Juan, E.:** Desarrollo de defibrinación con inyección discontinua de tromboplastina. Estudio experimental en conejos. XI Reunión de la Sociedad Española de Cardiología. San Sebastián, 1971.
28. **Lozano Mantecon, R.:** Contribución al diagnóstico y a la patogenia de la trombofilia postoperatoria con referencia especial a las modificaciones del metabolismo lipídico. «*Tesis doctoral*», Julio 1972.
29. **Marin, H. M. y Stefanini, M.:** Experimental production of phlebothrombosis. «*Surg. Gynec. Obst.*», 110:263, 1960.
30. **McKay, D. G. y Hardaway, R. M.:** Alterations in the hemostatic mechanism in the experimental crush syndrome. «*La. Investigations*», 8:979, 1959.

31. **Mc Kay, D. G.; Hardaway, R. M.; Whale, G. H.; Edelstein, R.; Tartock, D. E.:** Alterations in blood coagulation mechanism after incompatible blood transfusion. «Am. J. Surg.», 89:583, 1955.
32. **Moriau, M. y Masure, R.:** Diagnostic et traitement des processus de coagulation intravasculaire. «Nouv. Revue Française d'Hématologie», 8:5, 1968.
33. **Nilsson, I. M. y Eiken, O.:** Further studies on the effect of Dextran of various molecular weight on the coagulation mechanism. «Thromb. Diath. Haemorrhag.», (Stuttg). 11:38, 1964.
34. **Ratnoff, O. D.:** A Familial trait characterized by deficiency of a clot-promoting fraction of plasma. «J. Lab. Clin. Med.», 44:915, 1954.
35. **Ratnoff, O. D. y Rosenblum, J. M.:** Role of hageman factor in the initiation of clotting by glass evidence that glass frees hageman factor from inhibition. «Amer. J. Med.», 25:160, 1958.
36. **Ross, S. W. y Ebert, R. V.:** Microelectrophoresis of blood platelets and effects of Dextran. «J. Clin. Invest.», 38:155, 1959.
37. **Schneider, C. L.:** Thromboplastin complications of late pregnancy, In: «Toxemias of pregnancy». Ciba foundation Symposium, Philadelphia. The Blakiston Company, 1950.
38. **Scott, J. S.:** Blood coagulation failure in obstetrics. «Brit. Med. J.», 2:290, 1955.
39. **Seamen, G. V. F.; Hissen, W.; Lino, L.; Swank, R. L.:** Physicochemical changes in blood arising from Dextran infusions. «Clin. Sci.», 29:293, 1965.
40. **Soardi, F. G.; Stefanini, M.; Stump, D. J.; Marin, H. M.:** The components of the fibrinolytic system in a venous segment undergoing experimental thrombosis. «Surg. Gynec. Obst.», 111: 134, 1960.
41. **Sven-Erich Bergentz:** Mecanismo de la formación de los trombos relacionado especialmente con el efecto antitrombótico del Dextrano. Actas del Simposio Internacional de los «Plasma Expanders» y sus aplicaciones terapéuticas. Madrid, diciembre, 1970. Págs. 21-24.
42. **Swank, R.:** Suspension stability of the blood after injection of dextran. «J. Appl. Physiol.», 12:125, 1958.
43. **Thomas, D. P.; Wessler, S.; Reimer, S. M.:** The relation of factors XII, XI, and IX to hypercoagulable states. «Thrombos. Diathes. Haemorrh.», 9:90, 1963.
44. **Tocantins, L. y Kazal, L.:** «Blood coagulation, hemorrhage and thrombosis.» Nueva York 1969. Página 541.
45. **Vilades Juan, E.:** Contribución al estudio y prevención de trombosis venosa inducida. «Tesis Doctoral.» Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, 1976.
46. **Virchow, R.:** Thrombose und embolie en «Gessammelte abhandlungen zur wissenschaftlichen medizin». Meldinger Sohn. Frankfurt 1856.
47. **Weiss, H. J.:** The effect of clinical dextran on platelet aggregation, adhesion and ADF release in vitro studies. «J. Lab. Clin. Med.», 69:37, 1967.
48. **Wells, R. E.; Gawronski, T. H.; Cox, P. J.; Perera, R. D.:** Influence of flow properties of erythrocyte suspensions. «Am. J. Physiol.», 207:1035, 1964.
49. **Wessler, S.:** Experimental intravascular thrombosis induced by serum fractions containing serum prothrombin conversion accelerator (SPCA). «Federation Proc.», 12:152, 1953.
50. **Wessler, S.:** Studies in intravascular coagulation. III. Pathogenesis of serum-induced venous thrombosis. «J. Clin. Invest.», 34:647, 1955.
51. **Wessler, S.:** Thrombosis in the presence of vascular stasis. «Amer. J. Med.», 33:648, 1961.
52. **Wessler, S.; Reiner, L.; Freiman, D. G.; Reimer, S. M.; Lertzman, J.:** Serum-induced thrombosis: Studies of its induction and evolution under controlled conditions in vivo. «Circulation», 20:864, 1959.
53. **Wessler, S. y Thyne Yin, E.:** Experimental hypercoagulable state induced by factor X comparison of the nonactivated and forms. «The Journal of Laboratory and Clinical Medicine.» 72:256, 1968.