

ALGUNOS ASPECTOS DEL SHOCK HEMORRAGICO EXPERIMENTAL *

VICENTE ZAPATA ORTIZ y PEDRO STASTNY M.
Cátedra de Farmacología — Facultad de Medicina

Varios autores han encontrado que la Clorpromazina tiene acción protectora contra el desenlace fatal de varias formas de shock hemorrágico experimental, (Fournel, 1952; Courvoisier y col. 1953; Reilly y Fournier, 1953; Pocidaló y Tardiu, 1954; Cier y Tanche, 1954.

Este efecto ha sido particularmente manifiesto en el shock hemorrágico, habiendo encontrado Fournel, (1952) una protección total de los animales tratados.

Aunque el shock hemorrágico viene siendo estudiado profusamente, la causa de su desenlace fatal, así como la de otras formas de shock, no ha sido completamente establecida. Nuestro propósito ha sido, en primer lugar, conocer el mecanismo de la acción protectora de la Clorpromazina, pero, al mismo tiempo hemos creído que quizás su investigación podría aportar alguna luz a la explicación del fenómeno de la irreversibilidad. Además, hemos querido saber si esta droga puede ser activa después que el shock se ha instalado, ya sea administrándola sola, o acompañada de la transfusión sanguínea, lo cual, además de ser de gran importancia práctica podría tener implicaciones teóricas de interés.

De otro lado, para evaluar la eficacia de un tratamiento del shock es preciso contar con una técnica que por su sencillez y cons-

(*) La presente comunicación es un resumen de experimentos sobre el shock llevados a cabo en la Cátedra de Farmacología en el curso del año 1955, los que en parte han sido publicados en la Revista del Viernes Médico. Una publicación más extensa de los mismos se encuentra en prensa en los Archivos Internacionales de Farmacodinamia.

tancia de sus resultados asegure la máxima exactitud en el cálculo de la validez estadística de las diferencias obtenidas.

La principal dificultad en la elección de una técnica apropiada, estriba en la intervención de numerosas variables, difíciles de suprimir, algunas de ellas derivadas de la misma droga cuyo efecto se desea estimar.

Otra dificultad radica en la inexistencia de un signo seguro que indique la presencia de shock. Según Wiggers, "es posible tener todos los signos sin que sea un estado de shock". Ni la clínica, ni el laboratorio, ni la necropsia o la anatomía patológica aportan una seguridad absoluta sobre la existencia del shock. Algo más, la muerte durante el estado de shock, no siempre es debida al shock. Así, un paro respiratorio accidental puede determinar la muerte de un individuo en estado de shock mucho antes de que haya sido posible el establecimiento de la descompensación circulatoria y de las lesiones tisulares necesarias para producir la muerte por shock.

La técnica más generalizada para la producción del shock hemorrágico experimental en perros, es la de Wiggers, que consiste en mantener la presión arterial del animal durante 90 minutos, entre 50 y 60 mm. de Hg., y luego con nuevas sangrías bajar la presión hasta 30 ó 35 mm. Hg., y mantenerla así por 45 minutos más. En esta forma el autor obtiene una elevada mortalidad.

Nosotros hemos tratado de reproducir este fenómeno siguiendo exactamente las indicaciones del autor, pero todos nuestros perros sobrevivían. Aún no encontramos la exacta explicación de este fenómeno, pero, suponemos que por lo menos en parte se deba a que los perros con que trabajamos, por haber sido recogidos en la calle en estado de abandono, han estado crónicamente sometidos a privaciones e inclemencias que pueden ser consideradas como constantes traumatismos que los han hecho resistentes al shock hemorrágico, ya que está demostrado la posibilidad de desarrollo de resistencia cruzada al shock. Así, ratas sometidas repetidamente a traumatismos con el tambor de Noble y Collip se hacen resistentes tanto al shock traumático como al hemorrágico.

Otro inconveniente que hemos encontrado para el empleo de esta técnica en nuestros experimentos, es que Wiggers trabaja con perros anestesiados, condición inapropiada para estudiar la acción de la Clorpromazina que cómo sabemos potencia la acción de los anestésicos, narcóticos, analgésicos y otros neurodepresores, resultando imposible obtener condiciones equiparables en la profundidad de la anestesia y condiciones cardiorrespiratorias entre los perros sometidos al shock

hemorrágico y que no recibieron ninguna droga como tratamiento, y aquellos en que se estudió la acción de la Clorpromazina. Además, la anestesia influye sobre el desarrollo del shock (Zweifach, 1944; Shorr, Zweifach y Furchgott, 1945; Fine, 1954) existiendo diferentes opiniones acerca de su empleo en este tipo de experimentos.

En vista de estos inconvenientes hemos tenido que idear una técnica ad-hoc. Después de muchos ensayos en que se probaron distintos criterios de shock y se hicieron múltiples modificaciones en la profundidad de la hipotensión arterial, y la duración de la misma, hemos encontrado un procedimiento que tomamos como definitivo y que consiste en heparinizar convenientemente al animal para evitar la coagulación de la sangre que se le extrae, y, bajo anestesia ligera con éter, hacer las conexiones correspondientes para el registro de la presión arterial y para practicar la sangría. Enseguida, se suspende la anestesia y se espera entre 20 y 30 minutos a que el perro se recupere completamente. Entonces se procede a la sangría, la que en los primeros momentos se practica a razón de 50 cc. por minuto, cantidad que es disminuída a medida que se acentúa la hipotensión. Una vez alcanzada una presión de 20 mm. de Hg. se suspende la sangría y se anota el volumen extraído. Mediante pequeñas sangrías adicionales o reinyecciones de sangre se mantiene la presión arterial a este nivel. Al término de dos y media horas, la sangre es reinyectada en su totalidad. Retirado el animal de la mesa se le observa durante 24 horas. A los perros que se mantiene con vida durante este período se les considera con una supervivencia de cien por ciento, medida que está de acuerdo con la observación de varios autores de que la muerte que se produce después de este período no es debida al shock. Con esta técnica alcanzamos el 90 % de mortalidad.

De otro lado, Chambers, Zweifach, Schorr, y col. han encontrado en la sangre de animales en shock, factores que influyen la vasoactividad del lecho capilar periférico. Un factor vaso excitador fue denominado VEM y un factor vaso depresor, presente en las fases avanzadas del shock, se ha llamado VDM. En relación con estos factores humorales los autores mencionados han elaborado una teoría sobre la patogenia del shock irreversible.

Mediante la técnica de Zweifach, que se basa en la producción de éxtasis y dilatación capilar en el mesoapéndice de una rata normal después de la inyección endovenosa de 0.5 cc. de suero de un perro en shock profundo hemos investigado la presencia de estas substancias en la sangre de algunos de los perros, motivo de nuestro estudio.

EXPERIMENTOS CON CLORPROMAZINA

En esta parte del estudio empleamos 72 perros de peso variable entre 5 y 19 kg. Se les inyectó la Clorpromazina intramuscularmente. En un grupo la inyección fue aplicada 15 minutos antes de la hemorragia; en otro, a la mitad del período de hipotensión, y en un tercer grupo, al final del experimento, es decir a las dos horas y media de hipotensión e inmediatamente después de la reinyección de la sangre.

RESULTADOS

1) *Experimentos de control.*—

Ha sido preciso practicar los experimentos de control intercaladamente con aquellos en que se usó la Clorpromazina, durante los meses en que se llevó a cabo esta investigación. El objeto ha sido evitar la influencia de las variaciones de temperatura dependientes de la estación del año. Estas variaciones han sido ya referidas por varios investigadores (Antos, 1944; Grossman y Mc. Allen, 1946; Glasser y Page, 1948; y Bovet y Fournel, 1950).

La figura N° 1 muestra un aumento de resistencia a la hemorragia en los meses fríos (Mayo y Junio) en comparación con grupos similares en los meses de Marzo y Abril en que aún hace calor o son menos fríos. Igualmente, la temperatura corporal fue diferente en ambos grupos: 38.9°C., en verano y 35.2°C., en invierno. Estos resultados nos indican que existe correlación entre la temperatura corporal y la resistencia a la hemorragia ($r = -0.53$). La supervivencia total fue 2/20, lo que indica una mortalidad absoluta de 90% de los perros sin tratamiento.

2) *Tratamiento preventivo.*—

Veintidos perros recibieron Clorpromazina a la dosis de 1.5 a 5 mg. por kg. por vía intramuscular, 15 minutos antes de empezar la sangría. El resultado fue una supervivencia de 15/22. En otras palabras, la mortalidad fue reducida de 90% en el grupo control a 31.8% en el grupo que recibió la droga. Examinando estos resultados en términos de porcentaje de duración de supervivencia vemos que esta fue de 34% en el grupo control y de 83.7% en el grupo tratado. (Figura N° 2).

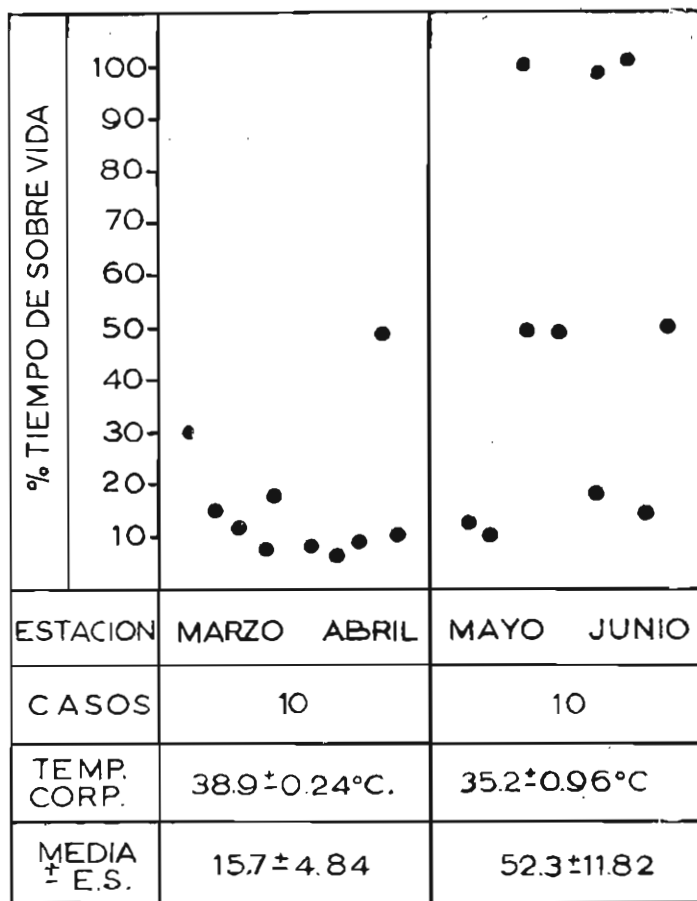


Fig. Nº 1.— Relación entre el porcentaje de tiempo de supervivencia y la época del año en que se practicaron los experimentos control. Obsérvese que este tiempo es mayor en los animales examinados en los meses de Mayo y Junio en que la temperatura ambiental es menor, y la correlación con las temperaturas corporales consignadas en el cuadro.

El máximo volumen de sangre extraída ha sido un tanto menor en el grupo tratado que en el grupo control, pero la diferencia carece de importancia estadística. Además, no existe correlación dentro del grupo de animales que recibieron tratamiento preventivo, entre volumen

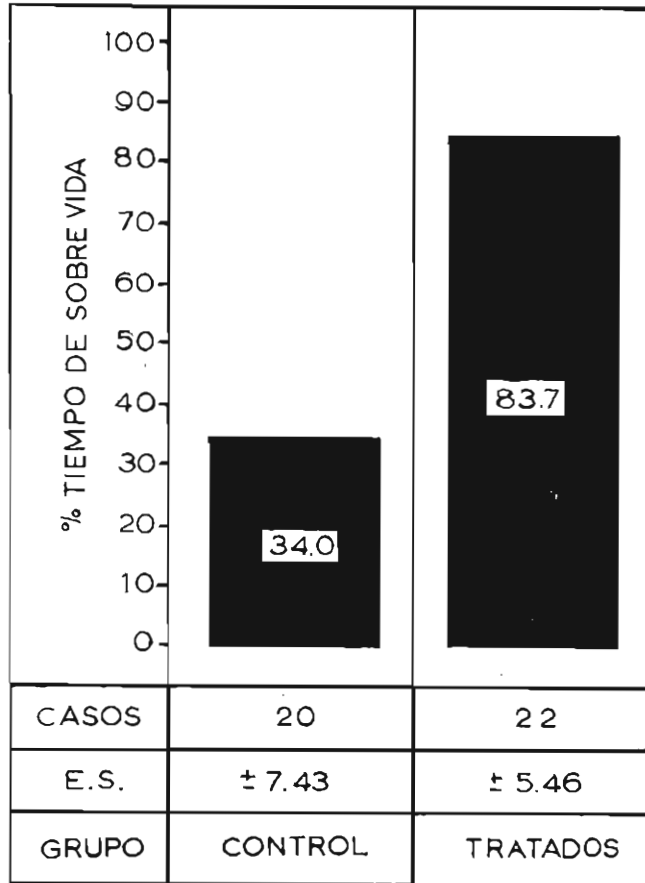


Fig Nº 2.— Efecto preventivo de la Clorpromazina en el shock hemorrágico experimental. Las columnas representan el porcentaje del tiempo de sobrevivida, el que es mucho mayor en los animales tratados que en los de control.

de sangría y porcentaje de tiempo de supervivencia, como se hubiera esperado si una hemorragia de menor cantidad fuese la causa de la mortalidad de los perros tratados. La temperatura de los animales tampoco ha influido en esta diferencia de mortalidad porque dentro de la misma época del año la temperatura rectal de los perros control y de los tratados es la misma.

3) Tratamiento curativo.—

a) *Clorpromazina más transfusión.*

A 15 perros sometidos a la hipotensión de 2 1/2 horas se les inyectó Clorpromazina intramuscularmente al término de éste período, y después de reinyectarles toda la sangre. A diferencia de lo que hubiera sido posible esperar, sobrevivieron 8/15 perros lo que significa que la supervivencia fue de 53.3 por ciento, es decir, más del doble de la supervivencia de los controles no tratados en la misma época del año. (Figura N° 3).

b) *Clorpromazina durante la hipotensión.*

A 15 perros, sometidos a la hipotensión de 2 1/2 horas, se les inyectó, es decir, después de 1 1/4 hora de hipotensión. A partir de este momento se les dejó evolucionar sin sangrarlos ni practicarles reinyecciones de sangre, hasta el término de las 2 1/2 horas. A los perros que sobrevivieron se les inyectó como siempre toda la sangre.

Hemos encontrado que algunos perros sobrevivían al experimento, mientras que otros murieron precozmente, es decir, antes de terminar las 2 1/2 horas de hipotensión. En realidad la muerte se produjo precozmente en 6/10 casos, mientras que 4/10 casos sobrevivieron. Además, en los perros que no sobrevivieron, la muerte se produjo a los pocos minutos de la inyección de la Clorpromazina, lo que nos hace pensar que quizás, en ellos, la muerte no se debió al shock hemorrágico. Aparentemente se trata de un accidente relacionado con la inyección de la droga, mortal en la mayoría de los casos, que de no presentarse permitía una evolución favorable y la total supervivencia del animal. No han habido resultados intermedios. La causa de la muerte en estos perros nos parece ser debida a una rápida caída de la presión arterial seguida de esquemia cerebral y paro respiratorio.

c) *Respiración artificial.*

A cinco perros a los que se les inyectó la droga a la mitad del período de hipotensión se practicó respiración artificial desde el momento de la inyección de la Clorpromazina. El objeto fue evitar la muerte por parálisis respiratoria. Cinco perros no tratados y que sirvieron de comparación recibieron respiración artificial en la misma forma. Todos

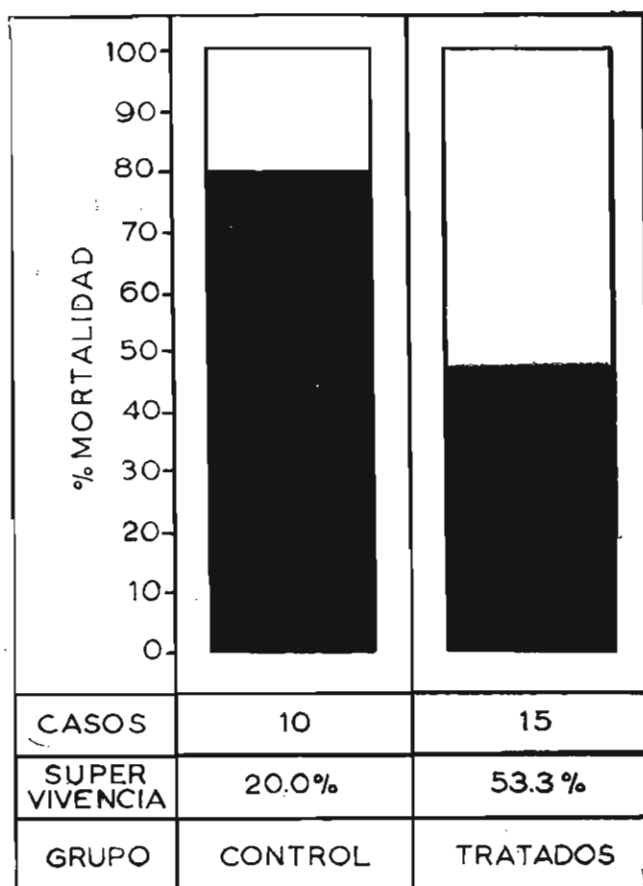


Fig. N° 3.— Acción curativa de la Clorpromazina en el shock hemorrágico experimental. La parte negra de las columnas representa el porcentaje de mortalidad, y la blanca el porcentaje de supervivencia. Obsérvese la mayor supervivencia de los animales tratados.

los perros tratados o nó, murieron poco después de iniciada la respiración artificial. Probablemente un aumento en la presión endotorácica debida a una "presión respiratoria positiva" interfirió con los ya precarios mecanismos de regulación cardiocirculatoria del perro en shock; particularmente, dificultando el retorno venoso, que en gran parte depende de la presión endotorácica.

4) *Substancias vasoactivas en el suero.*—

La sangre de ninguno de los 6 perros en que se investigó substancias vasoactivas en el suero, y que fueron previamente tratados con Clorpromazina, mostró la presencia de V.D.M., en contraste con la de los perros control que la mostraron en alto porcentaje.

DISCUSION

Wiggers (1942, 1945) ha establecido que los animales sometidos a hipotensión arterial de suficiente intensidad y duración desarrollan estado de shock irreversible, caracterizado esencialmente por su refractaridad a la transfusión. El mismo fenómeno es observable en la clínica con hemorragias intensas y prolongadas, e igualmente, lo hemos encontrado en el 90% de nuestros experimentos en perros control.

La influencia benéfica de la hipotermia en el curso del shock ha sido referida por varios investigadores (Antos, 1944; Grossman y Mc. Allen, 1946; Jaulmes y col. 1950; Cier y Tanche 1954). Los animales en estado de shock se enfrían fácilmente sin la intervención de drogas. Creemos que el mayor descenso de temperatura de los animales en mención, durante el invierno, sea el responsable de las diferencias entre los experimentos control en verano y en invierno. La hipotermia aparentemente antagoniza en alguna forma la aparición de refractoriedad a la transfusión. Al examinar nuestros resultados, llegamos a la conclusión de que cualquier diferencia de temperatura entre los grupos de animales tratados con clorpromazina y los controles puede ser debida a variaciones estacionales, pero que a igualdad de condiciones climáticas, la temperatura es la misma en los animales de ambos grupos. En consecuencia, el efecto benéfico de la Clorpromazina, bajo las condiciones de nuestros experimentos, no se ha debido a cambios introducidos por esta droga en la temperatura corporal.

Tampoco creemos que la protección que confiere esta droga sea debida al menor volumen de sangre que fue necesario extraer a los perros, para mantener la hipotensión en 20 mm. Hg., porque esta diferencia fue insignificante y carece de valor estadístico.

Fournel (1952) y Courvoisier y col. (1953) consideran que la acción "antishock" de la Clorpromazina es comparable a la de la Dibenzamina; es decir, a actividad adrenolítica, lo cual estaría de acuerdo con el hecho de que los perros simpatectomizados son resistentes al

shock (Freeman y col. 1938), considerándose a la vasoconstricción como el factor precipitante del shock (Remington y col. 1950; Wiggers y col. 1948, 1950).

Los medios capaces de inhibir la reacción vasoconstrictora, favorecerían la irrigación tisular y harían al animal menos sensible a la reducción del volumen de sangre circulante. Pero el rol de la vasoconstricción en el shock hemorrágico no ha sido completamente probado y el mecanismo de la protección de la Dibenamina aún necesita ser satisfactoriamente demostrado.

Hemos encontrado actividad vasodepresora en el suero de perros profundamente "shocados", y nunca en el suero normal o de perros ligeramente en shock y que sobrevivieron. Tampoco hemos encontrado actividad vasodepresora en el suero de perros tratados preventivamente con clorpromazina, lo cual nos sugiere que esta droga impide la producción o favorece la inactivación de V.D.M. La aparición del factor VDM, parece pues tener cierto valor diagnóstico y sobre todo pronóstico en el shock. Su presencia es un signo de gravedad y de mal pronóstico. En algunos casos hemos comprobado que fue así, a pesar de que clínicamente el animal deba una impresión más favorable. Sin embargo, las evidencias no están completamente a favor de que sea el V.D.M., el factor decisivo en el shock. Aun con la inyección de grandes cantidades de V.D.M., ha sido imposible producir shock o hipotensión (Frank y col. 1952) y existe desacuerdo sobre la producción de V.D.M., bajo diferentes condiciones experimentales (Fine y col. 1952). No debe excluirse la intervención de otros factores.

La posibilidad de recuperar a un individuo en estado de shock profundo es de interés práctico enorme. Como ya hemos dicho, en nuestros experimentos hemos encontrado que la Clorpromazina administrada conjuntamente con la transfusión sanguínea favorece la supervivencia de animales que se encuentran incuestionablemente en un estado de shock avanzado y en los cuales la simple reinyección de la sangre extraída no hubiera bastado para salvarlos. El número de casos en que hemos practicado este aspecto de nuestras experiencias no es muy amplio, lo que unido a las condiciones climáticas que favorecieron una mayor supervivencia de los controles, nos impide estimar estadísticamente este hecho, por lo que preferimos aumentar esta serie de experimentos antes de arribar a conclusiones definitivas; pero en caso de seguir encontrando que la Clorpromazina conjuntamente con la transfusión de sangre actúa curativamente sobre el shock irreversible, el concepto de irreversibilidad tendría que ser desechado o modificado.

Ninguna de las acciones farmacológicas de la Clorpromazina, hasta ahora conocidas, puede explicar satisfactoriamente por qué esta droga disminuye la mortalidad de los animales en shock. Por una parte podía actuar sobre las modificaciones del lecho vascular periférico, a las que se imputa la irreversibilidad del shock; de otro lado, es posible que actúe sobre los fenómenos humorales y metabólicos cuya instabilidades.

lación favorece el desenlace fatal.

Nuestros actuales estudios están encaminados a esclarecer estas