

Nueva Perspectiva en el Tratamiento de las Enfermedades Inmuno-Alérgicas, Dextrán de Bajo Peso Molecular o Dextrán 40

Dr. Alberto Mamán

RESUMEN

Se realiza tratamiento experimental con Dextrán de Bajo peso Molecular (Dextrán 40) en 10 casos de afección inmunoalérgica en estado de crisis. Se incluyen: dolores inmovilizantes en artritis reumatoidea y artrosis (5 casos); cortedad respiratoria severa con trastornos de deglución y motilidad en esclerodermia generalizada (2 casos); dolores torácicos rebeldes y otras complicaciones agudas, en Lupus Eritematoso Diseminado (1 caso); flebitis recurrente en trombo-angiítis obliterante (1 caso); y trombosis venosa aguda severa, complicada con arteriopatía oclusiva, necrosis inminente y microembolismo pulmonar de origen indeterminado (1 caso). Se realiza un total de 15 tratamientos, con excelente resultado clínico. Se considera la posibilidad de desarrollo de una nueva conducta en el manejo de las afecciones inmuno-alérgicas, con evidente alivio sintomático y funcional; y la perspectiva de reducir o evitar el empleo de corticoides, lograr mayores remisiones y prolongar la vida de estos pacientes.

SUMMARY

Ten cases of acute symptomatic immuno-allergic disease were treated experimentally with Low Molecular Weight Dextran. Cases of rheumatoid arthritis and artrosis, restrictive pain (5 cases); Severe breath shortening (respiratory impairment) with swallow and mobility troubles in generalized sclerodermia (2 cases); Severe chest pain in disseminated lupus erithematosus (1 case); thromboangiitis obliterans (1 case); and acute severe venous thrombosis, complicated by occlusive arteritis, imminent necrosis and pulmonary microembolism of undetermined origin (1 case), were included. 15 treatments were developed with satisfactory good clinical result. This can be a new approach in the management of the Immuno-allergic Diseases with evident Symptomatic and functional improvement and the possibility of lowering or avoiding the use of corticoids, improve remision periods and prolong life.

Palabras Claves: Enfermedades Inmunoalérgicas.
Dextranos. Esclerodermia Sistémica.
Artritis Reumatoidea. Lupus Eritematoso
Diseminado. Microcirculación. Trombosis.

INTRODUCCION

El tratamiento de las afecciones inmuno-alérgicas y sus complicaciones, está aún rodeado de incertidumbres y contradicciones.

Las medidas terapéuticas empleadas en algunas de ellas son indirectas, meramente paliativas y tratan de combatir situaciones críticas. Su uso es relativamente empírico, dudoso y a veces contraproducente. El empleo de corticoides, por ejemplo, en el L.E.D., efectivo durante las crisis (4), no parece alterar la evolución natural de la enfermedad.

Trabajando sobre los mecanismos y control de la circulación microscópica, dedicamos (18,20,24,26,28) atención al aspecto fisiopatológico natural de estas enfermedades.

Diversas afecciones incluidas en este complejo: la artritis reumatoidea, el lupus eritematoso diseminado, la esclerodermia generalizada, la polimiositis, la tromboangiitis obliterante, etc., comparten un fondo fisiopatológico genético común, consistente en alteraciones de la circulación microscópica y de la reología sanguínea, provocadas por los antígenos y anticuerpos inmunológicos circulantes.

Según la enfermedad, esta alteración se exterioriza manifestándose específicamente en tejidos determinados. En la artritis reumatoidea, interesa la sinovia de las articulaciones; en el lupus, afecta la microcirculación renal, pulmonar y cutánea; en la esclerodermia tiene mayor afinidad por la piel, pulmones, vías digestivas y tejido conjuntivo, en general. Se ha comprobado un factor plasmático, de naturaleza no inmunoglobulínica (?), con propiedades citotóxicas sobre las células endoteliales, que

carecen de dicho poder sobre otros tipos de células en cultivo. La fibrosis característica, localizadas en la piel, el pulmón, las vías digestivas, etc. son precedidas de alteraciones microvasculares comprobadas.

Basados en observaciones incompletas provenientes de Europa (12) (Holti), y en 12 años de experiencia con el empleo del Dextrán de bajo peso molecular en cuadros de trombosis aguda y otras afecciones y condiciones trombogénicas; incluyendo un caso circunstancial de esclerodermia, resolvimos ensayar el producto en situaciones críticas y limitantes de estas afecciones.

MATERIAL Y METODO

Fueron seleccionados 10 casos con afección inmunoalérgica: cinco (5), de artritis reumatoidea; dos (2), de esclerodermia generalizada con fenómeno de Raynaud; uno (1), de lupus eritematoso disseminado; uno (1), de tromboangiítis obliterante; y uno (1), de tendencia a coagulación intravascular y con trombosis recurrente.

Los diagnósticos fueron establecidos en base a datos clínicos, de laboratorio bioanalítico, estudios radiológicos y de microcirculación, de criterio bien establecido.

Todos fueron sometidos a tratamiento con Dextrán de Bajo Peso Molecular (L.M.W.D.) durante episodios críticos de la enfermedad, caracterizados por: dolor articular intenso y pseudo-anquilosis, disnea severa, trastornos severos de deglución, dolores torácicos, dolores en hipocondrio derecho, tromboflebitis aguda, complicaciones necróticas.

Por su carácter de expansor plasmático, el Dextrán fue dosificado, tomando en cuenta la edad del paciente, su condición de riesgo cardiovascular, las características de función renal y sensibilidad al medicamento. La dosis fluctuó entre 100 ml, a razón de 10 gotas por minuto cada 12 ó 24 horas; hasta 500 ml a razón de 40 gotas por minuto, cada 12 ó 24 horas. Preferimos el dextrán 40, en solución al 10% en suero fisiológico. Las infusiones endovenosas fueron alternadas o acompañadas de solución fisiológica, 0,45 dextrosada o Dextrosa al 5%, suministradas también a razón de 10 gotas por minuto.

Al frasco de dextrán (500 ml), acostumbramos agregar, en forma rutinaria, 5.000 a 10.000 unidades de heparina.

El período de tratamiento regular fue de 4 a 7 días y durante el mismo, el paciente es sometido a control clínico, electrocardiográfico y, en casos especiales, monitoreo de la presión venosa central. No consideramos necesario el control mediante exámenes de laboratorio.

RESUMEN DE CASOS

Caso 1 — (A.P.)

Paciente femenina de 34 años de edad, con artritis reumatoidea severa inmovilizante de 6 años de evolución. Fue el primer caso tratado con fines de ensayo terapéutico.

En 4 días, se obtuvo recuperación de movilidad en pequeñas y grandes articulaciones, disminución del cuadro doloroso y desaparición de su estado depresivo. El efecto fue observado por más de dos años.

Caso 2 — (C. B.)

Paciente femenina de 73 años, que ingresa con diagnóstico de posible flebitis en MID. sin base clínica suficiente. Se comprueba cuadro de artritis reumatoidea, inmovilizante, pseudo-anquilosante y deformante de años de evolución, sometiendo a la paciente a más de un año de reposo obligatorio.

En 7 días de tratamiento, se obtiene mejoría notable en la movilización de las rodillas, mejoría de los dolores (complementando el tratamiento con analgésicos y antiinflamatorios de poca efectividad anterior) y recuperación relativa de capacidad de caminar. El efecto se observó por más de 8 meses.

Caso 3 — (B.D.)

Paciente femenina de 69 años, traída a consulta en silla de ruedas e inmovilizada por más de un año, por dolor y flogosis en rodillas y con diagnóstico presuntivo de flebitis. Como resultado del estudio clínico y radiológico se concluye en la presencia de artropatía crónica de 20 años de evolución.

Responde satisfactoriamente al tratamiento recuperando la movilización con notable disminución de los dolores. Es controlada por más de un año, manteniendo estas condiciones.

Caso 4 — (C.M.)

Religiosa de 67 años de edad, bajo control de años por hipertensión arterial severa. Manifiesta, a comienzos de 1984, molestias dolorosas intensas en ambas rodillas que la limita en sus actividades y le impide arrodillarse para sus oficios religiosos por más de un año. Se comprobó el diagnóstico de artropatía crónica de tipo degenerativo.

Se observa recuperación de la facultad de usar sus rodillas con evidente mejoría del dolor. Dicha mejoría se ha mantenido, sin nuevo tratamiento, hasta 1990, controlada por su estado tensional.

Caso 5 — (G.Ch.)

Paciente femenina de 55 años de edad que recurre en Septiembre de 1984, específicamente por intensos dolores en rodillas y pseudoanquilosis en pequeñas articulaciones de miembros superiores y con diagnóstico de artritis reumatoidea de 5 años de evolución clínica. Viene solicitando el tratamiento.

Utilizando el dextrán conjuntamente con antiinflamatorios, a los dos días de tratamiento se observa liberación de los movimientos finos y notable mejoría en el dolor de las rodillas. La paciente fue vista en Octubre de 1988 manteniendo la mejoría, prácticamente sin uso de analgésicos y sin haberse repetido el tratamiento. A pesar de la mejoría clínica, el RA Test y la Proteína C Reactiva, se mantuvieron elevadas casi todo el tiempo.

Casi todos esos casos de artritis, habían sido sometidas con anterioridad a tratamiento antirreumático, por especialistas, sin observar resultados satisfactorios a largo plazo.

Caso 6 — (J.O.)

Paciente femenina tratada en 1971, a la edad de 57 años, por úlcera isquémica infectada y resistente a tratamiento, en primer dedo del pie derecho. Se trataba de un cuadro de esclerodermia generalizada de 8 años de evolución.

Estudios de microcirculación realizados en esa época revelaron, en pliegue ungueal, alteraciones de asas capilares compatibles con fenómeno de Raynaud en esclerodermia, que algunos autores relacionan con la presencia de crioglobulinemia, hecho no comprobado por nosotros. En la conjuntiva se observó evidente tendencia a agregación eritrocítica.

En base a esto, fue tratada con Dextrán en el Hospital Universitario de Caracas, sin observar resultado beneficioso sobre sus lesiones. El tratamiento fue completado en la forma habitual con bloqueantes alfa adrenérgicos por vía oral y parenteral y tratamiento local de acuerdo a principios establecidos (Mamán) 13. La evolución fue lenta pero satisfactoria culminando con la cicatrización de las lesiones.

A comienzos de 1974, la paciente reaparece por lesión similar en el otro pie, y, al ser interrogada por su falta de control, manifestó haber pasado esos años sintiéndose bastante bien. Fue tratada hasta cicatrización en forma convencional.

En 1979, la paciente es recibida en malas condiciones generales con problemas severos de deglución, anorexia casi absoluta, piel acartonada con limitación de movimientos en párpados, boca y manos, intensa palidez, temblor tipo Parkinsoniano, artralgias y pseudoanquilosis.

Sometida a tratamiento con Dextrán, se observa desde el día siguiente: desaparición de la palidez cérea facial, notable aumento de la elasticidad cutánea, mayor capacidad para abrir los párpados (Ptosis), gran mejoría en el temblor, liberación de los movimientos bucales, normalización de la capacidad de deglución, mejoría de la anorexia, disminución del cuadro doloroso en miembros superiores e inferiores, con aumento en la movilidad de los dedos. Esta evolución no progresó mucho en los días sucesivos, pero se mantuvo por 8 meses en que estuvo bajo control.

Caso 7 — (T.G.)

Paciente de 64 años de edad, bajo nuestro control de más de 30 años, con diagnóstico de esclerodermia generalizada y fenómeno de Raynaud. A pesar de controles irregulares, la evolución fue satisfactoria durante muchos años. En 1970 y en ocasiones posteriores, la paciente es sometida a estudio de microcirculación, comprobándose las alteraciones descritas en esta enfermedad.

Desde 1983 viene refiriendo tendencia a cortedad respiratoria y dificultad en la deglución, con carácter progresivo. Bajo control gastroenterológico constante, el especialista no había manifestado hallazgos de importancia hasta 1984 en que reporta dilatación de la porción inferior del esófago con aquinesia y posible espasmo del

cardias. La paciente refiere extrema dificultad para la deglución. Al control pneumonológico, limitación progresiva de la capacidad respiratoria por posible fibrosis intersticial, frecuente en esta enfermedad.

En Junio de 1984 es sometida a tratamiento con Dextrán. La evolución fue espectacular desde el comienzo, refiriendo la paciente: liberación de la función respiratoria hasta normalización aparente, recuperación de la capacidad de deglución, mismo a alimentos sólidos, alivio de los dolores artríticos y, según testimonio propio y de los familiares, evidente mejoría en el aspecto y elasticidad de la piel.

A pesar del propósito de repetir el tratamiento, cada 3 a 6 meses, por razones técnicas, éste no se realizó. La paciente fue controlada hasta 1987, (más de 3 años después del tratamiento), manifestando conservar la mejoría en todos los aspectos, incluyendo ausencia de cuadros de fenómeno de Raynaud, frecuentes anteriormente.

En Enero de 1987, refiriendo nuevamente aumento de la cortedad respiratoria y dificultad para la deglución, el gastroenterólogo le sugiere someterse nuevamente a tratamiento con Dextrán. El tratamiento se realiza en Febrero refiriendo desde el comienzo, evidente mejoría en la capacidad respiratoria y en la deglución; que se ha mantenido hasta 1990. Refiere sensación de calor en las manos y pies y no ha presentado fenómeno de Raynaud.

Caso 8 — (A.V.)

Paciente femenina de 40 años de edad, hospitalizada en Hospital de Emergencia a fines de 1981 con presunto diagnóstico de colagenosis, específicamente de lupus eritematoso diseminado, de 5 años de evolución. Presentaba cuadro doloroso persistente, intenso y rebelde a todo tratamiento, en base derecha de tórax.

Es sometida a tratamiento de ensayo con Dextrán y el cuadro experimentó notable mejoría sintomática.

A comienzos de 1982, la paciente solicita el tratamiento por nueva intensificación del dolor. En esta ocasión, durante un fin de semana, la paciente presenta cuadro de edema pulmonar agudo por aparente sobredosis de Dextrán al ser suministrado con mucha velocidad. Ante tales circunstancias, se suspende el tratamiento.

A fines de 1982, reingresa la paciente por cuadro de dolor intenso y edema en miembro inferior derecho que se interpreta como flebitis aguda. Al examen físico se observa lesión ulcerosa, de característica necrótica, en dorso del pie. Habiendo sido tratada con altas dosis de corticoides, presenta síndrome Cushinoide. Los exámenes mostraron: crioglobulina positiva, anticuerpos antinucleares, positivo fuerte; Complemento sérico de 13 mgr% que luego subió a 55%; IgA e IgG, aumentados.

Después de dos meses de tratamiento, sin observar mejoría en el cuadro doloroso y lesión necrótica del miembro inferior, se resuelve intentar nuevamente tratamiento con Dextrán 40.

Se comienza el tratamiento, vigilando estrechamente el suministro (250 ml cada 24 horas, a razón de 10 gotas por minuto). Desde el comienzo, refiere disminución rápida del dolor en la pantorrilla, pero persiste la lesión necrótica. Al agregar tratamiento con Tolazolina intraarterial, Benciclan, 250 mgr e infusión endovenosa diarias y tratamiento local adecuado, a las 3 semanas, la lesión se cubre de tejido de granulación y la paciente es dada de alta.

Caso 9 — (M.A.)

Paciente masculino de 24 años de edad, tratado en dos ocasiones, (1983 y 1984) por cuadro de flebitis aguda en miembro inferior izquierdo; la segunda vez, con Dextrán. Vuelve a consulta, en 1985, por nódulos rojizos, dolorosos en el trayecto de la vena safena interna izquierda. En vista de antecedentes tabáquicos acentuados, es hospitalizado con el diagnóstico presuntivo de flebitis migratoria recurrente y posible tromboangiítis obliterante (Enfermedad de Buerger). El examen físico e instrumental revela disminución de la circulación arterial en miembro inferior izquierdo.

Sometido a tratamiento con Dextrán, el paciente es dado de alta, al quinto día de tratamiento, con recuperación completa del cuadro.

Caso 10 — (A.P.)

Paciente femenina de 40 años de edad, tratada a fines de 1982 por cuadro de tromboflebitis severa con necrosis inminente en pie izquierdo. El cuadro comenzó con dolor e inflamación en esa rodilla y refiere haber padecido de artritis 3 años atrás. Fumó, durante 3 años menos de una cajetilla de cigarrillos al día.

Al examen físico y oscilométrico, se comprueba la presencia de insuficiencia arterial en ambos miembros inferiores aunque más acentuada en el derecho. La presencia de cortedad respiratoria y discretos cambios electrocardiográficos, indujo a la sospecha de microembolismo pulmonar. Exámenes tendientes a comprobar diagnóstico de afección inmunoalérgica, dieron resultados negativos.

El tratamiento con Dextrán dio como resultado restablecimiento aparente y funcional completos. Un año después, presenta trombosis arterial aguda espontánea en miembro superior izquierdo, recuperándose con una serie de bloqueos del ganglio estrellado. Desde entonces se mantiene bajo control, prácticamente asintomática, aspecto saludable, sobrepeso y tendencia depresiva (todavía de antes de su enfermedad). La pierna no molesta y el miembro superior le molesta ligeramente cuando carga bolsas pesadas en el supermercado. Futuros exámenes oscilométricos, pletismográficos y Doppler han corroborado su condición circulatoria defectuosa. En recientes exámenes solo se pudo comprobar, disminución a un 50% de la Antitrombina III, con aumento relativo del Plasminógeno. Función tiroidea, normal.

Algunos principios serán resumidos en los siguientes cuadros.

BASE FISIOPATOLOGICA EN LAS ENFERMEDADES INMUNO - ALERGICAS

Antígenos y anticuerpos inmunológicos circulantes

Alteración endotelial

Producción de Prostaciclina, inhibida

Producción de Tromboxano, liberada

Agregación plaquetaria y globular, aumentadas

Viscosidad y tixotropismo^{7,8,19}, aumentados

Enlentecimiento circulatorio

Acidosis regional agentes citotóxicos

Alteraciones parietales

secundarias y primarias

Coagulación intravascular (microtrombosis)

Alteraciones tisulares regionales específicas

FUNCIONES DEL DEXTRAN 40

1. Expansor plasmático (según velocidad de suministro).
2. Forma película protectora (células y endotelio).
3. Aumenta electro-negatividad superficial celular.
4. Proteje de agregación celular y plaquetaria entre sí y con la pared vascular.
5. Disminuye la viscosidad sanguínea.
6. Aumenta el flujo sanguíneo, especialmente en la circulación microscópica.
7. Favorece la oxigenación tisular, evitando la acidosis.
8. Vasodilatador, (liberación de Histamina Celular).
9. Favorece el desarrollo de red colateral.
10. Hipocolesterolemizante en la Hipercolesterolemia.
11. Clarificante del plasma (en Hiperquilomicronemia).
12. En electroforesis, aumenta capacidad migratoria de las lipoproteínas lentas.
13. Previene complicaciones trombo-embólicas en tromboflebitis, operaciones, partos, etc.
14. Restaura la función inmunológica del monocito, inhibiendo la actividad pro-coagulante, en situaciones anormales, como el trauma.
15. Inactiva virus que interviene en el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) 1.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos con un tratamiento de Dextrán 40 son resumidos en el cuadro expuesto a continuación que se explica por sí mismo.

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON DEXTRAN 40

	Ca.	Tr.	ESR	ENS	Co.
Artritis	5	6	6	0	0
Esclerodermia	2	4	3	1	0
Lupus Erit. Dis.	1	3	3	0	1
T.A.O.	1	1	1	0	0
Tromb. recurrente	1	1	1	0	0
Total	10	15	13	1	1

Ca. = Número de casos

Tr. = Número de tratamientos

ESR = Efecto satisfactorio rápido

ENS = Efecto NO satisfactorio

Co. = Complicaciones

COMENTARIOS

En base a más de 18 años de experiencia en el empleo del Dextrán de Bajo Peso Molecular (Dextrán 40) en más de 70 ocasiones, en el tratamiento de casos de Shock cardiogénico, trombosis cerebral, tromboembolismo pulmonar, tromboflebitis aguda, poliglobulias secundarias 10 y crisis dolorosas de hemoglobinopatías, fijamos la atención en el tratamiento en diversos cuadros de afección inmuno-alérgica basados en cuatro principios: a) la relación fisiopatológica de estas afecciones 4,5,30 con alteraciones de la circulación microscópica, b) la importancia de los fenómenos de la circulación microscópica 5,6,15,16,18,19, c) la acción comprobada del Dextrán de bajo peso molecular sobre la reología sanguínea 9,11,14, 15,17 y afecciones tromboembólicas 16,20,21,22; y posteriormente, d) la vinculación de la acción del Dextrán con diversos fenómenos inmuno-alérgicos 1,24,25,32.

Aunque su aplicación no requiere de ambientes condicionados ni instrumental especial, su control es delicado y sólo puede ser usado en un ambiente de responsabilidad ya que una sobre dosis puede conducir a sobrecarga con insuficiencia cardíaca aguda o trastornos de la función renal. En nuestra casuística de más de 80 casos tuvimos: un caso de anafilaxia que se corrigió al suspender el medicamento, un caso de elevación tensional por dosificación acelerada, un caso de insuficiencia cardíaca con edema pulmonar agudo en L.E.D. con posible lesión miocárdica y un caso de opresión esternal severa que obligó suspender el tratamiento.

CONCLUSIONES

El tratamiento con Dextrán ha mostrado ser efectivo y útil en la Tromboflebitis aguda, como tratamiento y preventivo; en el Shock Cardiogénico, como adyuvante; en el tratamiento de trombo-embolismo pulmonar; en los

accidentes cerebro-vasculares trombogénicos; en poliglobulias secundarias; en ciertas hemoglobinopatías como la drepanocitosis 23; en el control de algún virus del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida; y ahora, en la resolución de cuadros críticos de afección inmuno-alérgica.

Su empleo podría llegar a limitar o evitar el suministro de corticoides en las afecciones inmuno-alérgicas, con todo su conocido cortejo de efectos secundarios.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Abrams, Donald I. et al.- Oral Dextran Sulfate (UA 001) in the Treatment of the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) and AIDS related Complex. *Annals of Internal Medicine*, 110:183-88 No. 3 1 Feb., 1989.
- 2 Braunwald, Eugene.- *Heart Disease. - A Textbook for Cardiovascular Medicine*. W. B. Saunders Co, 1984.
- 3 Buchanan, I. S.; Humpston, D. J.- Nail fold Capillaries in Connective Tissue Disorders. *Lancet* I:845 April, 20, 1968.
- 4 Carwile, Leroy, E.- *Esclerodermia*, Medicina Interna de H. Stein. Salvat Editores, 1983.
- 5 Davis, Eli; Landau, J. Jacob (Israel).- Capillary Microcopy in Rheumatic Fever. *Arch. Int. Med.* 97:51, 1956.
- 6 Davis, Eli; Landau, J.- *Clinical Capillary Microscopy*. Charles C. Thomas, 1966.
- 7 Dintenfass, Leopold (Australia).- Thixotropy of Blood and proneness to Thrombus formation. *Circulatory Research*, 11: 233 (Aug.), 1962.
- 8 Dintenfass, Leopold (Australia).- Rheologic Approach to Thrombosis and Arteriosclerosis. *Angiology*, 15:333 (Aug.), 1964.
- 9 Engeset, J.; Staiker, A. L.- Effects of Dextran 40 on Erythrocyte Aggregation. *The Lancet*, I:1124 (May, 21), 1966.
- 10 Gregory, R. J.- The rapid lowering of haematocrit by Exchange Transfusion of Dextran 40. *Acta Med. Scand.*, 189: 551-554, 1971.
- 11 Gryglewski, Ryszard & Vane.- The Evolution of Ideas in Prostaglandin Research. *Materia Medica Polona*, 12:159 (July-Sept.), 1980.
- 12 Holti, G.- Intermittent Low Molecular Weight Dextran Infusions in the Management of Ischemic Skin Disorders. 7th. Europ. Conf. of Microcirculation (1972). *Bibl. Anat.*, 11: 359, 1973.
- 13 Mamán, Alberto.- *Arteriopatías Oclusivas*, Estudio Clínico y Terapéutico. U.C.V. Editorial Sucre, 1968.
- 14 Mamán, Alberto.- Polisacáridos Sulfurados, Dextrán 40, Agregación Globular y Trombosis Intravascular. *Acta Méd. Ven.* 16:57 (Ene.-Feb.) 1969.
- 15 Mamán, Alberto.- Estudios de Microcirculación. Su Importancia clínica. *Rev. Oftalm. Ven.*, 21:18 (Abr.-Jun.), 1969.
- 16 Mamán, Alberto.- Dextrán 40, Un enfoque Fisiopatológico en el tratamiento del Infarto Miocárdico y otros Procesos Tromboembólicos Agudos. *Boletín*, 6:11 (Mar.-Abr.) 1970.
- 17 Mamán, Alberto; Apollonia, B.- Microcirculación, Agregación globular y Trombosis. *Boletín*, 5:9 (May.-Oct.), 1970.
- 18 Mamán, Alberto; Apollonia, B.- Microcirculación, Utilidad Clínica de su Estudio, especialmente en relación con afecciones del Sistema Cardiovascular. *Boletín* 5:22. (May.-Oct.), 1970.

NUEVA PERSPECTIVA EN EL TRATAMIENTO - ENFERMEDADES INMUNO - ALERGICAS

- 19 Mamán, Alberto.- Conceptos Recientes sobre Coagulación Intravascular (Tixotropismo y Microcirculación). *El Médico de Argentina*, 10:29 (Abril), 1972.
- 20 Mamán, Alberto.- Trombosis Aguda. Experiencia de 6 años, Tratamiento con Dextrán 40. *Minerva Cardiológica*, IX International Congress of Angiology, Florence, (April), 1974.
- 21 Mamán, Alberto.- Dextrán 40 en el Tratamiento de las Afecciones Tromboembólicas Agudas. 17 años de Experiencia. V Jornadas Científicas del Centro Médico de Caracas, (Dic.), 1985.
- 22 Mamán, Alberto.- El Dextrán 40 en Afecciones Tromboembólicas Pulmonares. Para publicar, 1986.
- 23 Mamán, Alberto.- Tratamiento de la Crisis Dolorosa Drepanocítica con Dextrán 40. *Boletín (Hospital R.B.G.)* 12:51-53 No. 1 (Enero-Marzo), 1987.
- 24 Miller, Carol; Robert. C.- Dextran as a Modulator of Immune and Coagulation Activities in Trauma Patients. *The J. of Surg. Res.* 39:183-191, 1985.
- 25 Moncada, S.- The Role of prostaciline and Thromboxane A2 in the regulation of Piatlet behaviour. *Materia Medica Polona*, 12:207 (Jul.-Sept.) 1980.
- 26 Pharmacia. Dextran Restores Immunocompetence. *Circular letter*, Dec. 6, 1985.
- 27 Salgado, Enrique.- *Angio-Cardio-Oftalmologia*. Ferre Oisina, (Barcelona, España), 1970.
- 28 Schinio Schonbein, H.; Goldstone, J.- *Microrheology of Thrombus formation*. *Circulation*, 39-40 (S.III) : 180 (Oct.), 1969.
- 29 Stalker, A. L.; Matheson & Ensgeset (Escocia). A micro-circulation study on the effects of Dextran 40 4th. European Conference on Microcirculation, Cambridge (July), 1966.
- 30 Stein, Jay H.- *Medicina Interna*. Salvat Editores S. A., 1983.
- 31 Wysenbeek, Arieh & Leibovici. Cohen (Israel).- *Nailfold Capillary Microscopy in Esential Mixed Crioglobulinemia: A Report of Several Cases*. *Angiology* 36:552 (August), 1985.
- 32 Zimmerman, Teodore S. & Plow.- *Trastornos de la Coagulación Sanguínea*. (Stein, Medicina Interna). 3 Editores Salvat, 1983.