

D.º 74
2.º E.º



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

*Facultad de Medicina Veterinaria
y Zootecnia*

**EVALUACION DE LA EFECTIVIDAD DE LA COMBINACION
DE SOLUCION HIPERTONICA HIPERONCOTICA, NALOXONA
Y ACEPTADORES DE RADICALES DE OXIGENO LIBRES
PARA EL TRATAMIENTO DEL CHOQUE HIPOVOLEMICO
EN EL PERRO.**

T E S I S
Que para obtener el título de
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
p r e s e n t a
SUSANA GALLEGO MARTIN DEL CAMPO



Asesores:

- MVZ Eliseo Portilla de Buen**
- MVZ Luis Ocampo Camberos**
- MVZ David Paez Esquilano**

México, D. F.

1 9 9 2

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

Resumen	1
Introducción	3
Objetivo	16
Material y Métodos	17
Resultados	19
Discusión	21
Conclusiones	30
Esquemas	31
Gráficas	35
Literatura Citada	38

RESUMEN

Gállego Martín del Campo Susana. "Evaluación de la efectividad de la combinación de Solución Hipertónica Hiperoncótica, Naloxona, y Aceptadores de Radicales de Oxígeno Libres para el tratamiento del choque hipovolémico en el perro." Bajo la dirección de: MVZ. Eliseo Portilla de Buen, MVZ. Luis Ocampo Camberos y MVZ David Páez Esquilano.

Durante el choque hipovolémico, se producen alteraciones que contribuyen al deterioro progresivo de la homeostasis circulatoria. Están influenciadas por la edematización de células endoteliales; los radicales de oxígeno libres, que se producen durante la isquemia y en mayor cantidad durante la reperfusión, y por la liberación de endorfinas. Para valorar hasta que punto puede resolverse el estado de choque contrarrestando estos factores, se produjo hipovolemia por extracción de sangre a veinte perros que se mantuvieron con una presión arterial media de 50 mm/Hg durante 20 minutos, después de los cuales se administraron diferentes medicamentos con el objetivo de evaluar su efectividad para reestablecer la estabilidad circulatoria. Los animales fueron divididos en cuatro grupos. A los del grupo 0 se les administró solución hipertónica hiperoncótica (dextrán 60 al 6% y NaCl al 7.5%); a los animales del grupo I se les administró solución hipertónica hiperoncótica y naloxona que es un antagonista de receptores de opioides.

A los del grupo II, solución hipertónica hiperoncótica, superóxido dismutasa y catalasa, enzimas aceptadoras de radicales libres de oxígeno. A los del grupo III se les administró una combinación de estos medicamentos. Se manejó un grupo de animales que fue sometido a choque hipovolémico durante el mismo tiempo y a los que no se les administró ningún medicamento. Los resultados confirman la capacidad de las soluciones hipertónicas-hiperoncóticas para elevar la presión arterial media y el gasto cardíaco. La combinación de solución hipertónica hiperoncótica y naloxona produjo un mayor aumento en la presión arterial media y en el gasto cardíaco, durante un periodo de 40 minutos. No se manifestó un efecto terapéutico diferente en los grupos tratados con enzimas. La recuperación del gasto cardíaco y de presión arterial media y por tanto del nivel de perfusión tisular en el Grupo Control fue deficiente en comparación con los grupos tratados. Se concluye que la combinación de solución hipertónica-hiperoncótica con naloxona es la combinación más efectiva de las analizadas para elevar la presión arterial media y el gasto cardíaco en perros sometidos a choque hipovolémico durante un periodo de 20 minutos.

INTRODUCCION.

Se define como choque, a la condición anormal caracterizada por una falla de adecuación progresiva en la perfusión tisular, que produce hipoxia y pérdida de las funciones celulares y que en último término no es reversible (11,20).

Existen diferentes causas desencadenantes de este síndrome. No todas producen cambios fisiológicos idénticos, pero causan alteraciones homeocinéticas severas que desencadenan en un patrón de falla circulatoria común (20).

Una de las causas puede ser la pérdida considerable del volumen de sangre circulante, como en el caso de una hemorragia aguda, en la que, por estimulación del sistema nervioso simpático y de la médula adrenal, se incrementan los niveles circulantes de adrenalina y noradrenalina. Esto trae como consecuencia una vasoconstricción general para incrementar la resistencia vascular, la velocidad de flujo y el aporte de oxígeno a los órganos vitales (11,24).

Hasta este momento, el estado de choque es reversible y la administración de sangre o un sustituto puede restaurar la dinámica circulatoria hasta un estado normal. Si el estado de choque se prolonga, esta respuesta vasomotora inicialmente benéfica, se vuelve nociva a nivel

microcirculatorio y celular en los órganos con perfusión disminuida (24).

El esfínter arteriolar no mantiene su tono, pese a los intentos del organismo por secretar vasopresores endógenos adicionales y debido a que el esfínter venular reacciona a un pH menor que el arteriolar, la sangre puede entrar en la red capilar, pero empieza a acumularse debido a obstrucción venosa y a taponamiento capilar. Esto conduce a anoxia isquémica por estancamiento, acumulación de productos del metabolismo y de ácido carbónico, lo que produce acidosis metabólica que a su vez, reduce la sensibilidad vascular a las catecolaminas. (24,38).

En ausencia de coloides plasmáticos y debido al estancamiento sanguíneo a nivel de capilares, gran parte del agua del plasma (30 -40%), se filtra a los tejidos en pocos minutos. En este momento, la administración de fluidos endovenosos para restaurar la volemia no es capaz de resolver el problema de la dinámica microcirculatoria. La congestión venosa progresiva origina una deficiencia en el retorno venoso con disminución del gasto cardíaco y del flujo coronario. Además, debido al pH tan bajo, disminuye la eficiencia cardíaca y puede sobrevenir el paro o la fibrilación (5,11).

Después de un período prolongado de isquemia, hay una depresión de los mecanismos energéticos y de transporte de

agua y electrolitos, lo que produce edema de células endoteliales especialmente a nivel de capilares.

Esto disminuye el diámetro de su luz aproximadamente en un 25 %, favorece la agregación de leucocitos y eritrocitos, incrementa la resistencia hidráulica y produce un flujo de sangre lento e irregular con un aporte insuficiente de oxígeno a todos los tejidos. Es así que se inicia un período progresivo de destrucción celular y liberación de proteasas lisosomales que generan la producción de péptidos activos y factores depresores del miocardio por parte del páncreas. Algunas toxinas circulantes y radicales de oxígeno libres llegan al corazón y aunque las reservas de energía aun no estén agotadas, se produce la muerte del individuo (2,20).
Esquema 1.

Se cree que la administración de sangre o sus componentes es el tratamiento indicado para el choque hipovolémico. Sin embargo, su disponibilidad no es óptima y la sangre almacenada presenta algunas complicaciones. Los eritrocitos que tienen alteraciones en la membrana, en la hemoglobina o alteraciones metabólicas, como deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6P-D), no toleran el almacenamiento.

La transfusión de grandes cantidades de sangre produce anomalías en coagulación por dilución de factores de

coagulación y de plaquetas, ya que éstos disminuyen considerablemente con el almacenamiento.

También disminuyen el 2,3 difosfoglicerato y el pH, lo que dificulta el transporte de oxígeno y modifica la curva de disociación de hemoglobina. En pacientes hipotensos la acidosis no puede ser compensada y llega a ser un problema clínico severo. En caso de que llegue a ser compensada, puede desarrollarse una alcalosis transitoria producida por incapacidad renal para excretar bicarbonato y lactato, lo que puede producir también hipocalcemia sintomática (28).

El potasio, se incrementa con el almacenamiento. Los eritrocitos de sangre almacenada carecen de suficiente ATP, su membrana se vuelve más rígida y éstos más esféricos, lo que entorpece el flujo capilar. Además, debe considerarse la posibilidad de transmisión de diversas enfermedades (28).

Una solución hipertónica, hiperoncótica (dextrán 60 al 6% y NaCl 7.5%) ejerce una presión oncótica seis o siete veces superior a la del plasma. Un gramo de dextrán es capaz de adsorber 20-25 ml de agua; por lo que al utilizar una solución hipertónica e hiperoncótica de dextrán y NaCl (Hypertón 2400 mOsm/l), se produce una rápida absorción del líquido secuestrado en endotelios, que al entrar a la circulación reestablece parte del volumen perdido y el equilibrio entre las presiones hidrostática y oncótica, evitando la creciente pérdida de líquidos a nivel capilar y

facilitando el flujo sanguíneo a través de capilares por disminución de la resistencia hidráulica. Todo esto, sin la necesidad de administrar grandes volúmenes de soluciones cristaloides isotónicas, que pueden provocar edema pulmonar o cerebral antes de resolver el problema de congestión circulatoria (12.17,27,31).

Además, el dextrán produce una mejoría determinante en la calidad del flujo sanguíneo, ya que favorece la hemodilución por disminución del hematocrito. Se ha comprobado que una reducción en el hematocrito a 20% produce una disminución en la PaO_2 y un aumento en el gasto cardíaco hasta de 180% por aumento del volumen latido. Las resistencias sistémicas se reducen en un 50% por disminución de la viscosidad sanguínea lo que provoca un aumento en el flujo capilar (13,38). El dextrán además de producir dilatación pasiva de capilares, inhibe el fenómeno de Rouleaux y la agregación plaquetaria por inactivación de la protrombina. Así, al disminuir la viscosidad de la sangre y la resistencia al flujo, se incrementa la velocidad de flujo y el resultado general es un aumento en la oxigenación tisular. (5,17,38).

Cuando se presenta un período de isquemia superior a 20 minutos, se incrementan los niveles de xantina e hipoxantina en el organismo, debido a la degradación de moléculas de ATP (7,23).

Por un mecanismo irreversible de proteólisis enzimática a partir del sistema xantina-deshidrogenasa (XDH), que participa en el metabolismo de las purinas, xantina e hipoxantina, se incrementan los niveles de xantina oxidasa (XO) en los tejidos. La xantina oxidasa es una enzima que utilizando oxígeno molecular produce cantidades significativas de radicales de oxígeno libres y ácido úrico (3,7,23). Esquema 2.

La xantina oxidasa es una metaloflavoproteína con capacidad de oxidar una variedad de sustratos. Su presencia en la sangre favorece la reducción monovalente del oxígeno a productos intermediarios, como el anión superóxido y el peróxido de hidrógeno (6,7,12).

El daño celular mediado por el sistema de xantina oxidasa se produce debido a un desajuste en la transformación de ATP a AMP en el miocardio isquémico, los niveles de hipoxantina, que es sustrato de la XO, aumentan. Se produce la conversión intracelular del 80% de la XDH a XO (que en condiciones normales de oxigenación ocupa sólo el 20% del sistema enzimático), que utilizará oxígeno en lugar de NAD como oxidante y producirá superóxido y peróxido de hidrógeno, en lugar de NADH. La conversión es debida a proteasas lisosomales liberadas durante la isquemia y a proteasas citoplásmicas calcio-dependientes que se activan cuando hay daño celular (7,26,50).

Los inhibidores de la XO, los antioxidantes y los aceptadores de radicales de oxígeno libres no sólo disminuyen la incidencia de arritmias por daño celular, también reducen las alteraciones por reperfusión después de la cardioplegia (25).

Se ha comprobado que durante la isquemia, cualquier proceso inflamatorio agudo o en situaciones de estrés fisiológico, los neutrófilos y macrófagos se activan en diferentes tejidos y experimentan un "estallido respiratorio", caracterizado por un incremento en el metabolismo general, en la utilización de glucosa y un aumento en el consumo de oxígeno hasta veinte veces más de lo normal con la consecuente producción de radicales de oxígeno libres, principalmente anión superóxido, peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo, que son lanzados al ambiente externo durante la fagocitosis. Se sabe que más del 90 % del oxígeno consumido por los neutrófilos después de iniciado el "estallido respiratorio" se destina a la producción de radicales de oxígeno libres y que todo el peróxido de hidrógeno liberado durante la fagocitosis deriva de la dismutación del anión superóxido (10).

Los macrófagos tienen una capacidad variable para producir radicales de oxígeno libres, de acuerdo con su estado de diferenciación, su grado de activación y su localización en los tejidos, siendo mayor en las etapas tempranas de su activación. (10).

Cuando una partícula se fija en la superficie de un neutrófilo, se activa la enzima NADPH oxidasa, que se encuentra en la superficie celular. Cuando esto sucede, se liberan electrones y uno de éstos se combina con una molécula de oxígeno, para formar el anión superóxido:



El anión superóxido es destruido por la enzima superóxido dismutasa, que gana un segundo electrón y al reaccionar con el ion hidrógeno, forma peróxido de hidrógeno:

SOD



Este sistema oxidativo es uno de los mecanismos de defensa más importantes del organismo. El peróxido de hidrógeno se convierte en productos bactericidas muy potentes a través de la mieloperoxidasa, que es el sistema bactericida más importante de los neutrófilos (10,47).

En condiciones normales, existe un sistema de aceptadores de radicales de oxígeno libres, cuyo principal componente es la superóxido dismutasa, que transforma el anión superóxido a peróxido de hidrógeno.

El peróxido de hidrógeno, a su vez es reducido en las células a agua, por medio de la catalasa o glutatión peroxidasa (33,49). Esquema 3.

Durante la respiración mitocondrial y el metabolismo del ácido araquidónico, también se genera una cantidad importante de radicales libres citotóxicos, como radical hidroxilo, oxígeno singlete y ácido hipoclorhídrico. Las células endoteliales pueden ser activadas para producir superóxido (1,10, 18).

Si se reintroduce una carga alta de oxígeno en un tejido previamente isquémico, el sistema de antioxidantes resulta insuficiente para degradar la gran cantidad de anión superóxido y el peróxido de hidrógeno que se acumulan en los tejidos, induciendo la peroxidación de lípidos. Se incrementa la permeabilidad de la membrana celular y se producen alteraciones en los mecanismos de transporte de Na^+ y K^+ , con la formación de edema (25,48). El anión superóxido en particular, daña la membrana de los eritrocitos, mientras que otros metabolitos pueden reaccionar con componentes intracelulares como hemoglobina para mediar una lisis indirecta asociada a la oxidación de oxihemoglobina a metahemoglobina por la vía de la Reacción de Fenton o por la propagación del peróxido de hidrógeno a través de la membrana, formando un complejo metahemoglobina- H_2O_2 con la consecuente formación de complejos "peroxi-ferriheme", que son citotóxicos (10,45).

Además, deprimen el transporte de calcio y la actividad de la Ca+ATPasa a nivel de retículo sarcoplásmico, lo que disminuye la capacidad contráctil del miocardio (19,32,34).

Lo anterior resalta la importancia que tienen los radicales de oxígeno libres, en la recuperación del paciente con choque hipovolémico ya que, como se mencionó anteriormente, deprimen los mecanismos de acoplamiento y contractilidad cardíaca y producen daño considerable en las células del miocardio, lo que finalmente produce arritmias y fibrilación ventricular después de la reperfusión (32,34).

Por ello, se ha propuesto la administración de aceptadores de oxígeno libres (SOD y Catalasa), como un soporte de gran valor en el tratamiento del choque hipovolémico. Se ha comprobado que su administración mejora selectivamente la calidad del flujo sanguíneo en el miocardio y en el endocardio isquémico sin producir cambios vasculares aparentes en tejidos bien perfundidos (32,33).

Se sabe que el 30% de la depresión respiratoria que se produce como consecuencia de la isquemia cerebral, después de un estado de hipoxia, se debe a la liberación de péptidos opioides endógenos, principalmente beta endorfinas. Estas pueden actuar como neurotransmisores, hormonas o neuromoduladores, ejerciendo una fuerte actividad depresora de la función respiratoria y actuando en algunas zonas de la

corteza cerebral que intervienen en la actividad de los barorreceptores asociados a la depresión cardiaca en ciertos tipos de choque (8,36).

Producen hipotensión y bradicardia por efecto inotrópico negativo y por depresión profunda del eje simpato-adrenal, especialmente cuando está en mayor actividad (9,29,39). En estos casos, los opioides producen alteraciones en los patrones de perfusión, sobre todo a nivel central, donde se reduce la resistencia y el flujo cortical, con las consecuentes alteraciones en la actividad y en el metabolismo neuronal (22,35).

El hecho de que diferentes péptidos opioides produzcan una variedad de efectos sobre el sistema cardiovascular indica que más de un tipo y/o subtipo de receptor están involucrados. Se sabe que en corteza cerebral y en hipotálamo hay receptores que producen disminución del tono simpático e incremento del parasimpático. Los receptores de opioides se encuentran ampliamente distribuidos en ciertos tejidos periféricos, tales como corazón, pulmón, médula adrenal, nervio vago, ganglios y terminaciones nerviosas simpáticas, mucosa intestinal y endotelio de ciertas camas vasculares. Se cree que al igual que en los sistemas adrenérgicos alfa y beta, existe una relativa selectividad por cierto tipo de receptores, produciendo diferentes efectos autonómicos cualitativos y ejerciendo una inhibición de tipo fásica sobre el SNC. Además, existe una compleja red

de interacciones neuronales que modifican las respuestas autonómicas en sistema cardiovascular y respiratorio (30).

Los péptidos opioides se encuentran almacenados en las células de los lóbulos anterior e intermedio de la glándula pituitaria, junto con la hormona adrenocorticotrópica. Se sabe que, bajo condiciones de estrés, son sintetizadas y liberadas conjuntamente por un mecanismo de retroalimentación negativa de los glucocorticoides sobre un factor liberador hipotalámico (15,39,40).

Así, el organismo responde ante el estrés con la liberación de hormonas pituitarias como beta endorfinas, estimulante de los melanocitos, lipotropina y ACTH, que activan la corteza adrenal para la secreción de corticosteroides, necesarios para la gluconeogenesis, la estabilización de membranas y protección de endotelios (40).

Se sabe que la Naloxona, - 4,5-Epoxi 3,14 Dihidroxy-17 (2 propenyl) Morfinan 6,1 - a una dosis de 1 mg/Kg es capaz de antagonizar a los receptores mu y kappa de opioides, por los que tiene alta especificidad, impidiendo la depresión respiratoria y la respuesta inotrópica negativa en el aparato cardiovascular por agonistas alfa adrenérgicos, mediada por beta endorfinas (8,9,46). Aumenta la presión aórtica por aumento en la resistencia vascular periférica, el gasto cardíaco, el rendimiento del ventrículo izquierdo,

La concentración de catecolaminas plasmáticas y los flujos regionales a corazón, cerebelo y cerebro (22).

Su distribución en los tejidos alcanza niveles 6 o 7 veces mayores que en plasma. Inhibe la liberación de radicales superóxido por los neutrófilos hasta en un 30 %, actuando a nivel intracelular y no como un aceptador (41,48).

Además, se ha comprobado que disminuye la liberación enzimática por parte de los lisosomas y la concentración sanguínea de péptidos depresores del miocardio. Mejora indirectamente la calidad y cantidad del transporte de oxígeno incrementando la sensibilidad de los baroreceptores. Incrementa además, los niveles de cortisol plasmático, lo que beneficia aún más el proceso de resolución del estado de choque (14,21,41,46).

Por lo expuesto con anterioridad, quedan claras las ventajas del uso de SHH, Naloxona, SOD y Catalasa individualmente para el tratamiento del choque hipovolémico. En vista de que sus mecanismos de acción se localizan a diferentes niveles, es de suponer que su uso combinado pudiera ser mas efectivo para la recuperación del paciente con choque hipovolémico.

OBJETIVO.

Evaluar la efectividad de la combinación de solución hipertónica hiperoncótica, naloxona y aceptadores de radicales de oxígeno libres para el tratamiento del choque hipovolémico en el perro.

HIPOTESIS.

La combinación de solución hipertónica hiperoncótica Naloxona, aceptadores de radicales de oxígeno libres y SHH, mejorarán la respuesta al tratamiento del choque hipovolémico en el perro, en comparación con la administración individual de cada compuesto.

MATERIAL Y METODOS.

Se utilizaron 20 perros clinicamente sanos, adultos, machos y hembras, entre 10 y 26 Kg de peso corporal y con valores de biometría hemática, electrolitos séricos y proteínas plasmáticas normales.

Los animales se dividieron en cuatro grupos al azar, de cuatro perros cada uno, los que se sometieron a anestesia con flunitracepam (0.6 mg/kg IM), ketamina (11 mg/kg IM) y pentobarbital sódico (40 mg/kg.IV) Se aplicaron 200 U.I./kg IV. de heparina.

Se les colocó:

Sonda endotraqueal. Que permaneció abierta sin conectarse a un sistema de ventilación.

Catéter en arteria femoral izquierda, para extracción de sangre.

Cateter en arteria femoral derecha, para medición de presión arterial media mediante un esfigmomanómetro.

Catéter de Swan-Ganz, vía vena yugular derecha, para medición de gasto cardiaco, por el método de termodilución.

Catéter venoso central para medición de presión venosa central y administración de medicamentos.

Se sometieron a hemorragia aguda, hasta llegar a 50 mm/Hg de presión arterial media. Se mantuvieron con esta presión durante 20 minutos, mediante sangrado intermitente. En este momento, se infundió SHH via venosa central, a razón de 4 ml/kg. Los animales del grupo control (n=4) fueron sometidos sólo a este procedimiento.

A los animales del grupo I, (n=4), se les administró una dosis simultánea de naloxona (200 mg dosis total) y SHH (4 ml/kg); los del grupo dos (n=4), recibieron una dosis simultánea de SOD (0.7 mg/Kg iv) y catalasa (0.7 mg/Kg iv) y SHH (4 ml/kg); los del grupo III (n=4) recibieron ambas dosis combinadas de naloxona, SOD, catalasa y SHH. Los del Grupo IV (n=4), fueron sometidos a choque hipovolémico durante 20 minutos a 50 mm/Hg de presión arterial media y después se observó su respuesta fisiológica, sin administrar ningún medicamento.

A continuación se hicieron las siguientes mediciones de acuerdo con la hoja de control anexa: presión venosa central, presión arterial media y gasto cardiaco, hasta completar 90 minutos de observación. Ver esquema 4.

RESULTADOS

En el grupo control, la PAM se elevó muy lentamente. Al minuto 40, apenas se había recuperado en un 50%, al minuto 60 en 60% y al final alcanzó un valor de 71.6% después de 90 minutos. (Gráfica 1).

En el grupo 0, antes del minuto 10, la PAM subió del 35% al 62.4%. Posteriormente, siguió elevándose hasta 75.3%, al minuto 20, a partir del cual descendió a 71% y volvió a subir alcanzando su nivel máximo al final del periodo de observación, con 77.9% (Gráfica 1).

En el grupo uno también presentó un aumento importante, antes del minuto 10. Siguió aumentando hasta alcanzar su porcentaje de recuperación mas alto que fue de 90.6% al final del periodo de observación (Gráfica 1).

En los grupos II y III, el comportamiento de la PAM fue semejante, subió al minuto 10 hasta 80 y 75% respectivamente, manteniéndose estable, con valores aproximados a éste hasta el minuto 90 (Gráfica 1).

El gasto cardíaco en el grupo control estuvo por abajo del 30% hasta después de 30 minutos, cuando fue aumentando hasta 80%, permaneciendo en este valor hasta el final del periodo de observación (Gráfica 2).

En el grupo I, el gasto cardiaco, alcanzó su mayor porcentaje de recuperación a los 40 minutos, con un valor de 103% y después disminuyó hasta 75% al final del periodo de observación. (Gráfica 2).

En el grupo II el gasto cardiaco aumentó al minuto 10 hasta 74%, no permaneció así en los siguientes minutos, durante los cuales bajó a 63%, manteniendose sin modificaciones importantes durante los siguientes 50 minutos. El comportamiento del grupo 0 fue semejante a éste, pero al final del periodo de observación bajó a 53%.

En el grupo III, a los 30 minutos el gasto cardiaco se había recuperado en un 82% pero después disminuyó a 80% y se mantuvo estable en los siguientes 60 minutos (Gráfica 2).

Se evaluaron los parámetros funcionales medidos mediante un análisis de varianza de dos vías. Para la presión arterial media, la respuesta fue diferente para cada grupo ($p < .005$) y no significativa para el tiempo. Excepto para el grupo III que no mostró diferencia significativa. Para el gasto cardiaco las respuestas fueron diferentes para cada grupo y para el tiempo ($p < .005$)

DISCUSION.

El modelo de choque que se utilizó, permite evaluar la respuesta a los medicamentos estudiados, así como la capacidad fisiológica de los animales para compensar el estado de choque sin la administración de ningún medicamento.

Se utilizó el perro por su disponibilidad y fácil manejo, ya que la disección de arterias y venas, la colocación de catéteres, la dosificación y administración de medicamentos y las mediciones requeridas pueden hacerse fácilmente en esta especie.

El monitoreo de PAM y Qc refleja las condiciones hemodinámicas de los animales, lo suficiente para cubrir los objetivos del trabajo. Para tener una idea más exacta, sería interesante evaluar, en próximos trabajos, otros parámetros de función ventricular, presión pulmonar, saturación de oxígeno arteriolar y venular.

Debe considerarse que los animales utilizados, fueron seleccionados al azar, su edad, peso y condiciones físicas no eran uniformes. Todos los animales fueron sometidos al mismo procedimiento, con criterios estandarizados de acuerdo al modelo establecido, sin embargo, pudiera haber

variaciones en los resultados debidas a estas diferencias previas.

Ejemplo de ello, es que durante cada medición de Qc, se administraron 30 ml de solución salina fisiológica, por requerirlo así la técnica de termodilución para determinación de Qc. Las variaciones hemodinámicas producidas por la infusión de este volumen, serán mayores en animales con menor peso corporal.

El número de animales utilizados es pequeño, sin embargo el comportamiento dentro de los grupos fue semejante y suficiente para hacer notar diferencias en la respuesta a los medicamentos utilizados, según el análisis de Andeva realizado.

En la gráfica 1 y 2, puede verse que los animales del grupo control (IV), a los que no se les administró ningún medicamento, sobrevivieron al establecimiento del estado de choque y al periodo agudo de observación. Esto indica que la fase irreversible del choque no se presentó dentro de los primeros 90 minutos. Existen varios mecanismos que pueden, modificar la actividad de diferentes órganos para mantener la presión arterial y el gasto cardiaco dentro de límites fisiológicamente tolerables, contrarrestando, hasta cierto

punto, los efectos patológicos de la perfusión tisular deficiente.

Estos mecanismos incluyen: Incremento en el tono simpático, vasoconstricción y redistribución de flujos, aumento en la frecuencia cardíaca, contracción del plexo vascular pulmonar, de grandes vasos hepáticos y esplénicos, absorción de líquido de tracto gastro-intestinal y del espacio intersticial, activación del eje renina-angiotensina y liberación de esteroides (11).

Al término del periodo de observación, el grupo IV. (Control de choque), recuperó el 76% de su Qc y el 71.6% de la presión arterial, por los mecanismos antes mencionados, sin embargo hasta el minuto 30, el Qc estuvo abajo del 60% y la PAM abajo del 50% de sus valores normales. (Gráfica 1 y 2). Considerando que el porcentaje de volumen perdido en este grupo fue de 41.83 \rightarrow 6.83%, podemos decir que con flujos tan bajos y con una presión de perfusión deficiente, estos animales son más susceptibles de presentar alteraciones metabólicas por hipoxia tisular e insuficiencia cardíaca. Con una disminución del 50% en el aporte sanguíneo, el flujo coronario disminuye en 40% (20). Esto predispone a los animales de este grupo a presentar fatiga del miocardio, que se considera el factor más importante en la evolución del estado de choque y en la presentación de su fase irreversible.

En el grupo 0 (SHH) la presión arterial y el gasto cardíaco reflejan una mejoría en la dinámica circulatoria sólo 5 minutos después de que se administró únicamente SHH. (Gráfica 1 y 2) Esto coincide con los trabajos de Michelle y cols. (32) en los que se utilizó SHH y se demostró un incremento del diámetro de la luz capilar en 30%, por resolución del edema endotelial, con un aumento en el flujo sanguíneo hasta de 50%, ya que al tiempo que la luz capilar se abre, un porcentaje importante de volumen entra en la circulación (32).

En este momento la infusión de SHH representa la ruptura del ciclo isquémico perpetuable en sí mismo, a nivel circulatorio.

Se ha comprobado que las sales de sodio, además de contribuir a la absorción de líquidos por su alta osmolaridad, aumentan la actividad contráctil del miocardio, al restablecer el equilibrio ácido-básico (12,13) y que producen un efecto inotrópico directo (43). El dextrán minimiza el consumo celular de sodio y por lo tanto limita el daño por acumulación de calcio en el miocardio isquémico y mejora los perfiles hemodinámicos, por aumento de la precarga (37) por lo que es de suponer que las alteraciones metabólicas en los animales tratados serán menores.

De acuerdo con nuestra opinión, Younes y cols (51). enfatizan la consideración de las SHH como tratamiento preferencial para el choque hipovolémico.

La naloxona impide la depresión cardiovascular por bloqueo de receptores de opioides Law y cols (21). demostraron dilatación de la arteria basilar y aumento del flujo regional cerebral en el perro y Holladay y cols. aumento en el rendimiento del ventrículo izquierdo (16) .

Estos efectos se reflejan en el grupo I (SHH y Naloxona), en el que, además de SHH, se utilizó naloxona. Los porcentajes de recuperación en este grupo fueron los más altos, con 103% para Qc al minuto 40, cuando el de la PAM fue de 87.9%. A partir de este momento, dichos porcentajes empezaron a disminuir, probablemente por la administración necesaria de 1 ml. de pentobarbital sódico, i.v, ya que para entonces, los animales mostraron signos de dolor e intranquilidad y un aumento notable en la frecuencia respiratoria. El pentobarbital, disminuye la transmisión en ganglios simpáticos, la PAM, el Qc y el flujo renal y produce aumento las resistencias periféricas (4,11).

Otro factor que quizá contribuyó a la disminución de PAM y Qc, en este grupo, es la uresis. No se midió en este trabajo, pero observamos que los perros orinaban al disminuir su estado de inconciencia. La filtración glomerular está influenciada por la presión sanguínea en

capilares y por la presión coloidosmótica tisular. Ambas aumentan al infundir SHH, cuyo efecto se refueza con las propiedades farmacológicas de la naloxona.

La SHH, aun en condiciones de hipotensión aumenta la diuresis. La elevación de vasopresina durante la hipotensión, potencia el efecto diurético de SHH, (43) que no ha producido alteraciones a largo plazo en la función renal. Si bien se ha reportado acumulación de dextrano en los lisosomas y desarrollo de nefrosis osmótica, ésta desaparece en 24 hrs y no es de importancia clínica (38).

En el grupo II (SHH con SOD y catalasa), la recuperación del Qc y PA antes del minuto 10, por efecto de SHH, es evidente, sin embargo, no hubo un incremento posterior que pudiera ser atribuido al efecto de SOD y catalasa, sobre la producción de radicales libres en el miocardio. Esto difiere de los trabajos de Tamura y cols. (44), que reportaron aumento en el flujo coronario y limitación del daño por reperfusión, al utilizar SOD y CAT, pero ellos las conjugaron con polietilenglicol, que *per se* tiene un efecto protector, por ser aceptor de radicales hidroxilo. Debe considerarse que la divergencia entre el grupo tratado con SOD-PEG y CAT-PEG y el grupo control, en este trabajo, se presentó después de 16 hrs. y en el trabajo de Velasco y cols., que también reportaron aumento en el flujo regional del miocardio y disminución en la frecuencia de disquinesias ventriculares, el efecto se observó después

de 24. hrs. En el presente trabajo, no fue posible detectar cambios relacionados con el uso de SOD y catalasa, en los parámetros hemodinámicos estudiados. Todo esto hace suponer que sus efectos no sean mensurables en un periodo agudo de 90 min. o bien que el grado de isquemia producido, no genere tal cantidad de radicales de oxígeno libres como para que sea determinante el efecto de SOD y Catalasa a este nivel.

Por otra parte, las enzimas utilizadas, estuvieron expuestas a temperatura ambiente y fueron diluidas en agua inyectable y pasadas por un filtro millipore (.22 m), para su dosificación y esterilización. Existe la posibilidad de que estos procedimientos hayan disminuido la potencia de las enzimas y por ello no se manifestó efecto en los animales.

Estas observaciones se aplican también para el grupo III, en el que se utilizó SHH, naloxona, SOD y catalasa, aunque en este grupo los porcentajes de elevación fueron más altos, quizá debido al efecto de la naloxona pero los cambios fueron menores que en el grupo I en el que se utilizó SHH con Naloxona, sin embargo no tenemos ningún reporte de interacción negativa entre estos fármacos que justifique dicho comportamiento.

En el grupo IV (choque control), pese al incremento en el tono simpático que se produce en respuesta a una hemorragia aguda y que provoca vasoconstricción (11) las resistencias periféricas no se modificaron en ningún momento. (Gráfica 3).

A pesar de que el principal factor que determina la resistencia periférica es, con mucho, el tono arteriolar, ésta también se modifica por influencias centrales y periféricas (11). El pentobarbital, disminuye la actividad de quimio y presorreceptores en respuesta al estímulo hipóxico y del centro vasomotor bulbar, que es el principal regulador del tono arteriolar a nivel central. Este efecto, sumado a un gasto cardíaco muy disminuido, pudiera ser la razón de la incapacidad fisiológica del organismo, para elevar las resistencias a expensas del aumento en la frecuencia cardíaca y del tono arterial (Gráfica 3).

En el grupo 0 (SHH), durante el estado de choque, tampoco hubo un aumento en las resistencias periféricas, quizá por los factores antes mencionados. Al momento de la administración de SHH, las resistencias bajan por el aumento de la luz capilar, simultáneo en diferentes niveles de la microcirculación. Además, el líquido secuestrado en endotelios, se incorpora a la circulación, lo que aumenta la presión de perfusión y por lo tanto la circulación cerebral por lo que quizá el centro vasomotor recobró habilidad para

modificar las resistencias que se mantuvieron hasta el final del periodo de observación.

En el grupo 1 (SHH con Naloxona), las resistencias bajaron durante el periodo de choque, (Gráfica 3). Después de la administración de SHH y naloxona, aumentaron hasta un nivel cercano al basal, lo que pudiera ser un indicio de recuperación de las funciones centrales que determinan el tono vasomotor por efecto de la SHH en la microcirculación y de la naloxona a nivel de sistema nervioso central, donde mantiene el flujo sanguíneo en niveles satisfactorios, aún en condiciones de hipotensión (8) y que aumenta las resistencias periféricas a expensas del gasto cardiaco. (21)

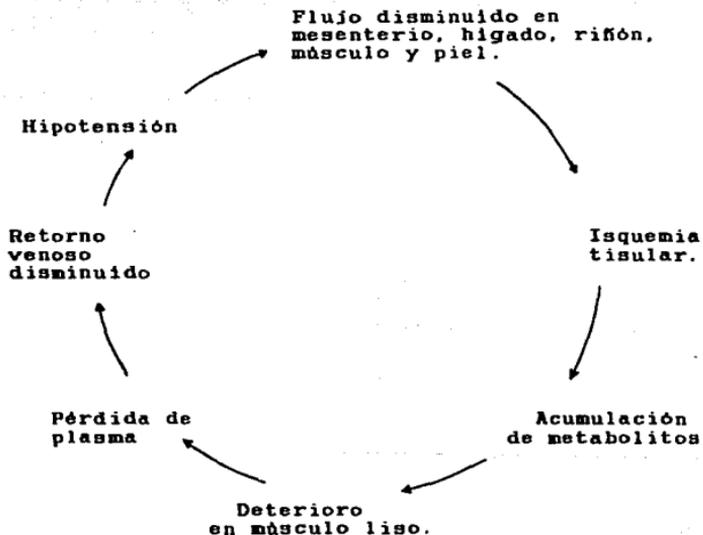
A partir de este trabajo concluimos que el uso de SHH combinado con naloxona, es una buena alternativa de tratamiento para choque hipovolémico, ya que permite una mejor recuperación de las condiciones hemodinámicas al final de un periodo de hipotensión de 20 minutos y durante un periodo de recuperación de 90 minutos.

CONCLUSIONES.

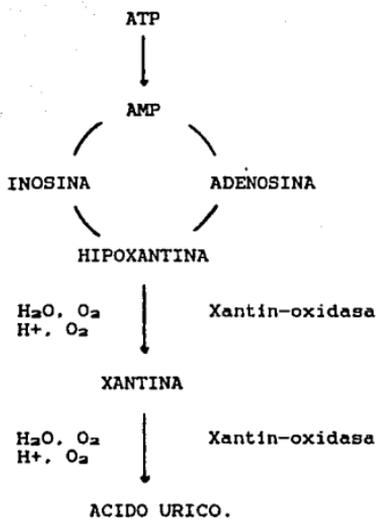
1. La solución hipertónica-hiperoncótica aumenta la presión arterial media y el gasto cardíaco en perros sometidos a choque hipovolémico, con 50 mm/Hg de Presión arterial media, durante 20 minutos.

2. La combinación de solución hipertónica hiperoncótica con Naloxona, produce una mayor aumento en el gasto cardíaco y en la presión arterial media, que la solución hipertónica-hiperoncótica utilizada en forma individual, en perros sometidos a choque hipovolémico con 50 mm Hg de presión arterial media durante 20 minutos.

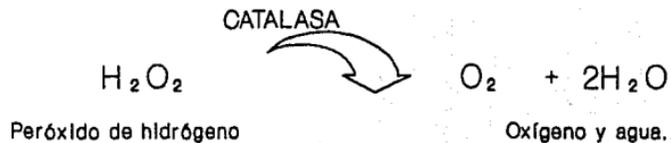
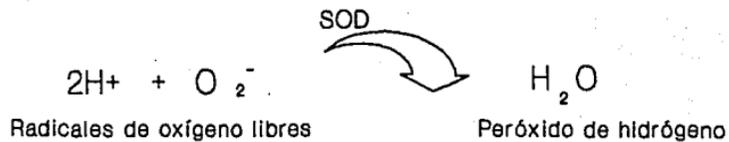
3. La combinación de solución hipertónica hiperoncótica con naloxona es la mas eficiente de las utilizadas para recuperar el gasto cardíaco y la presión arterial media en perros sometidos a choque hipovolémico con 50 mm/Hg de presión arterial media.



Esquema 1. Fisiopatología del choque a nivel circulatorio.

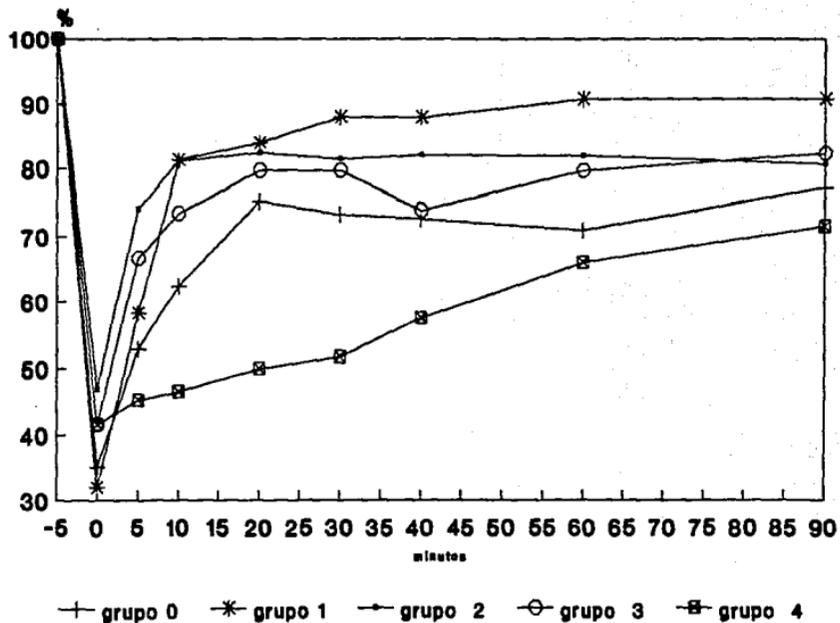


Esquema 2. Formación de radicales de oxígeno libres durante la isquemia-reperfusión (23).



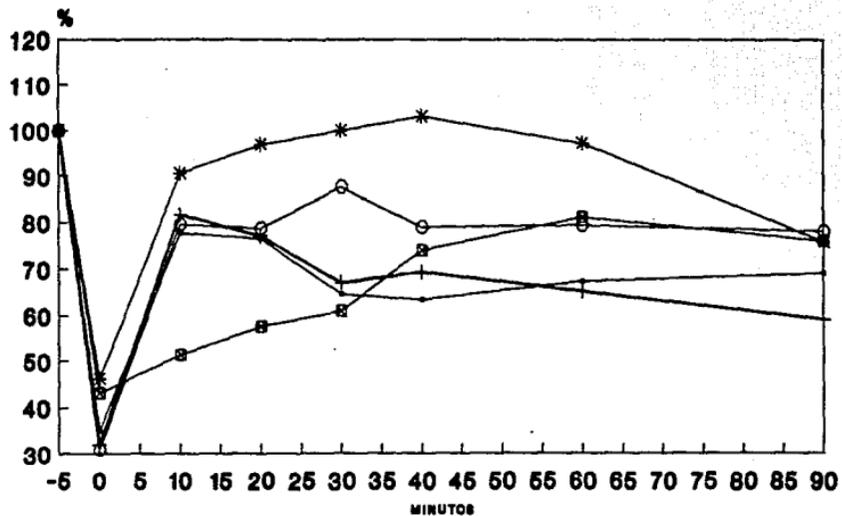
Esquema 3. Metabolismo de radicales de oxígeno libres mediante superóxido dismutasa y catalasa.

PORCENTAJE DE CAMBIO DE PAM



Gráfica 1

PORCENTAJE DE CAMBIO DE GASTO CARDIACO



—+ GRUPO 0

—* GRUPO 1

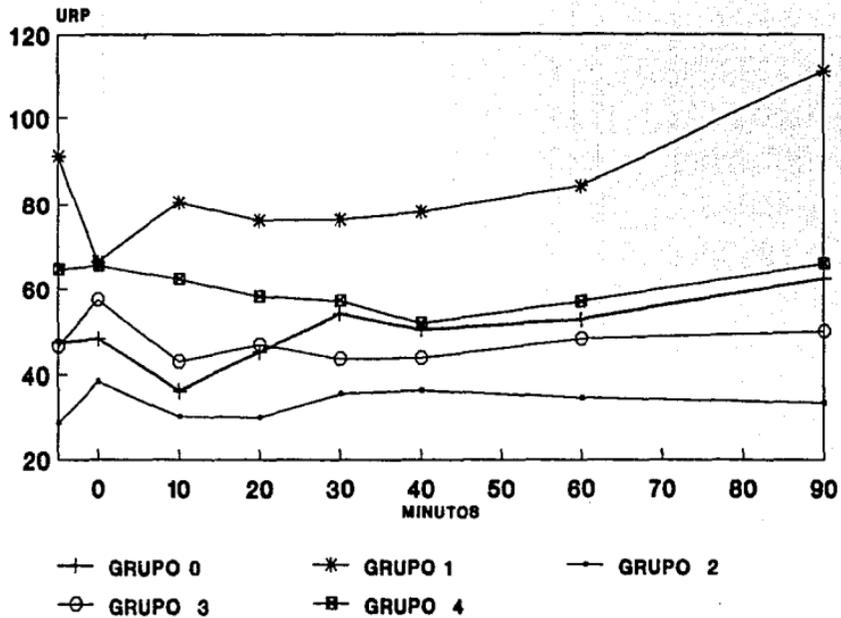
— GRUPO 2

—○ GRUPO 3

—□ GRUPO 4

Gráfica 2

RESISTENCIAS PERIFERICAS



Gráfica 3

LITERATURA CITADA.

- 1.- Babbs, C.F.; Meloney, D.C.; Turrek, J.J and Badylak, F.S.; Endotelial Superoxide Production in the Isolated Rat Heart During Early Reperfusion After Ischemia. Am J Pathol 139: 1069-1080 (1991).
- 2.- Borgstrom, P.; Brutting, S.P.; Lindbom, L.; Intaglieta, M.; Arfors, K.E.; Microvascular Responses in Rabbit Skeletal Muscle after Fixed Volume Hemorrhage. Am J Physiol 259: H190-196. (1990).
- 3.- Battelli, M.G.; Corte, D. E. and Stirpe, F.; Xantyne Oxidase Type D (Dehydrogenase) in the Intestine and other Organs of the Rat. Biochem J. 126: 747-749. (1972).
- 4.- Collin, F.B. and Lawrence, R.S.: Shock. Fisiopatología y manejo en terapéutica veterinaria. Editado por Kirk, B.W. 49-60. CECSA, México 1988.
- 5.- Dawidson, I.; Haglund, E.Gelin, L.E.: Hemodilution and Oxygen Transport to Tissue in Shock. Acta Chir Scand Suppl 489: 254-258. (1979)
- 6.- Engerson, T.D.; McCord, J.M. and Downey, J.M.: Free Radical Producing Enzyme Xantine Oxidase in Human Hearts. Am J Physiol 253: H709-H711 (1987).
- 7.- Engerson, T.D.; McKelvey, T.G.; Rhyne, D.B., Boggio, E.B.; Snyder, S.J.; Jones H.P.: Conversion of Xantine Deshydrogenasa to Oxidasa in Ischemic Rat Tissue. J Clin Invest 79: 1564-1570. (1987).
- 8.- Evans, J.M.; Hogg, M.I.; Lunn, J.N. and Rosen, M.: Degree and duration of Reversal by Naloxona on Effects of morphine in Conscious Subjects. Br Med J 2: 589-591. (1974).
- 9.- Faden, A.; Holadan, .W.: Opiated antagonist: A Role in the Treatment of Hypovolemic Shock. Science 20: 317-18. (1979).
- 10.- Fantone, J.C.; Ward, P.A.: Role of Oxygen-Derived Free Radicals and Metabolites in Leukocyte-Dependent Inflammatory Reactions. AJP 107: 398-413. (1982).

- 11.- Guyton, A.C.: Choque circulatorio. Fisiología y tratamiento en Tratado de fisiología médica. Interamericana Interamericana, 1986.
- 12.- Halvorsen, L.; Bay, B.K.; Perron, P.R.; Gunther, R.A.; Holcroft, J.W.; Blaisdell, W.F.; Kramer, G.C.: Evaluation of an Intraosseous Infusion Device for the Resuscitation J. Trauma, 30: 652-659 (1990).
- 13.- Hint, H.: The Pharmacology of Dextran and the Physiological background for the Clinical Use of Rheomacrodex and Macrodex. Acta Anesth Belg, 40: 119-135. (1968).
- 14.- Holladay, J.W.: Cardiovascular Effects of Endogenous Opiate System. Ann Rev Pharmacol Toxicol 23: 541-594 (1983).
- 15.- Holladay, J.W. and Faden, A.I.: Naloxona Reversal of Endotoxin Hypotension Suggest Role of Endorphins in Shock. Nat 275: 449 - 450 (1978).
- 16.- Holladay, J.W. and Faden, A.I.: Naloxona Reverses the Pathophysiology of Shock Through an Antagonism of Endorphin System. Neurosci & Brain Res, (1981)
- 17.- Irineu, T.V.; Rocha, M.S.; Oliveira, M.A.; Silva, I.N.: Hypertonic and Hyperoncotic Resuscitation from Severe Hemorrhagic Shock in Dog: A comparative Study. Crit Care medic, 17: 261-264 (1989).
- 18.- Kailash, P. and Jawhar K.: Acute Hemorrhage and Oxygen Free Radicals. J Vasc Dis, 39: 1005-1013. (1988).
- 19.- Karin, P. and Kloner, R.A.: "Reperfusion Injury" by Oxygen - Derived Free Radicals. Circ res, 64: 86-95. (1989).
- 20.- Kirk, W.R.: Terapéutica Veterinaria. Rpland, J.K.: Shock Patofisiología y Manejo. ed CECSA, 49-55 México 1988.
- 21.- Law, W.R. and Ferguson J.L.: respiratory Compensation and acidosis in Endotoxin shock: Effects of Naloxone in Conscious Rats. Circ Shock 21: 65-78. (1987).
- 22.- Law, W.R. and Ferguson.: Effect of naloxone on Regional Cerebral Blood Flow During Endotoxin Shock in Conscious Rat. Am J Physiol 253: R425-R433. (1987).
- 23.- Lenhinger. Tratado de bioquímica. Interamericana. México 1986

- 24.- Lillehei, R.C.; Longersbeam, J.K.; Bloch, J.H.; Manax, W.G.: The Nature of Irreversible Shock Ann Surg 160: 682-710. (1964)
- 25.- Manning, A.S., Coltart, D. and Hearse, D.: Ischemia and Reperfusion-Induced Arrhythmias in the Rat. Circ Res 55: 545-548 (1984).
- 26.- Markley, H.G.; Faillace, L.A. and Mezey, E.: Xantine Oxidase Activity in Rat Brain. Biochim Biophys Acta 309: 23-31 (1973).
- 27.- Mattar, J.A.: Hypertonic and Hyperoncotic Solutions in Patients. Crit Care Medicine, 17: 297-298. (1989).
- 28.- Maxwell, M.H. and Kleeman, C.R. Clinical Disorders of Fluid and Electrolytes. 345-350. Mc Graw Hill, USA. 1980.
- 29.- McCubin, J.A.; Surwit, R.S. and Williams, R.B.: Opioid Dysfunction and Risk for Hypertension: Naloxone and Blood Pressure Responses During Different Types of Stress. Psychosom Med 50: 8-14 (1988).
- 30.- McKay, J.S.; Linaker, B.D. and Turner, L.A.: Influence of Opiates Transport Across Rabbit Ileal Mucosa. Gastroent 80: 279-284 (1981).
- 31.- MeBmer, K.; Cornandt, L.; Jeseh, F.; Sinagowitz, E.; Plassmann, S.L.; Kessler, M.: Oxygen Transport and Tissue Oxygenation During Hemodilution With Dextran. Appl Physiol 32: 669-680.
- 32.- Michelle, B.; Mazoni, C.M.; Borgstrom, P.; Intaglieta, M.; Arfors, K.E. : Capillary Narrowing in Hemorrhagic Shock Is rectified by Hyperosmotic Saline Dextran Reinfusion. Circ Shock 31: 407-418. (1990).
- 33.- Michelle, B.; Manning, A.S. and Hearse, D.J.: Reperfusion Arrhythmias: Dose-Related Protection by Anti-Free Radical Interventions. Am. J Physiol 256: H1344-H1352 (1989).
- 34.- Mohamed, O.; Jeroudi, F.; Bharat, S.P. and Bolli, R.: Effect of superoxide dismutase and catalase, Given separately, on Myocardial "stunning". Am J Physiol 259: H889-H899. (1990).

- 35.- Mosqueda, R. ; Kunos,G.: Peripheral Opiated Receptors are not Involved in The Naloxone Sensitive Cardiovascular Effects of Clonidine in rats. Brain res 442: 119-127. (1988).
- 36.- Neubauer, A.; Posner,M.A.; Santiago,T.V.Edelman,N.H.: Naloxone Reduces Ventilatory Depression of Brain Hypoxia. Am Physiol Soc, 344: 699-706.
- 37.- Ogata H.L. Eficacias de Hipertonic saline Solution on the cardiac function and the plasma volumen using Dogs. Memorias del congreso Salt 5. Galveston 1992.
- 38.- Portilla, B. E.: Análisis citológico, histológico y estructural de riñón de conejos sometidos a hemodilución extrema con dextranos. Tesis de licenciatura. Facultad de medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM. México 1986.
- 39.- Raymond, R.M; Harlkema, J:M; Stoffs, V.W. and Emerson, T.E.: Effects of Naloxone Therapy on Haemodynamics and Metabolism Following a Superletal Dosage of Escherichia Coli Endotoxin in dogs. Surg Gynecol & Obstet 152:159-162. (1981).
- 40.- Roger,G.; Vargo,T.; Rossier,J. and Scott,M.: a Endorphin and Adrenocorticotropin Are Secreted Concomitant by the pituitary Gland. Sci 197: 1367-1369. (1977).
- 41.- Simpkins,C.D.; Ives,N.; Johnson,M. and Tate,E.: Naloxona inhibits Superoxide Release from Human neutrophils. Life Sci 37: 1381-1386. (1985).
- 42.- Smith,R. and Hawlin,R.: Shock . Circulatorio. en Fisiología de los animales domésticos 351. Editado por Dukas H.H. Aguilar. 1981.
- 43.- Sondeem,J.L., Ho, H.,Gunther, R.D.ñ Wade, C.D. Dubick, M.A.: Resucitatin with 7.5% saline, 6% Dextran improves renal function in Dehydrated Sheep Following Hemorrhage. Memorias del congreso salt 5. Galveston 19992.
- 44.- Tamura, Y.;Chi, L.; Driscoll,E.M.; Hoff, P.T.; Freeman, B.A.; Gallagher, K.P. and Lucchesi, B.R.: Superoxide Dismutase Conjugates to Polyethylene Glycol Provides Sustained Protection Against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Canine Heart. Circ Res 63 :944-959. (1988).

- 45.- Tanaka,M: Stoler, R.C.; FitzHarris,G.P.; Jennings,R.B. and Reimer,A.K.: Evedence Against Early protection - Delay death Hypothesis of SOD Therapy in Experimental Myocardial Infarction. Circ Res 67: 636 - 644 (1990).
46. Thorton,S:N. and Parrot,R.F.: Naloxone Affects the Release of Cortisol but not of Vasopresin in Dehydrated Sheep. Acta Endocrin 120: 50-54. (1989)
- 47.- Tizard,I: Inmunología Veterinaria. Sistema Inmunitario. ed . Interamericana 15-16. méxico 1987.
- 48.- Toledo,P.L.; Frantzis,P.; Prough,D.;Hilchenbach,G. and Gutierrez, V.R.: Acute Messenteric Small Bowell Ischemia in the rat. Transplant 49: (1990).
- 49.- Velasco, T.I.; Rocha, M.; Oliveira, A.; Silva,R.N.:Oxygen Free Radical During Haemorrhagic Shock. Crit care medicine, 8: 261-264 (1989).
- 50.- Watts,R.E.;Watts,J.E. and Seegmiller, J.E.: Xantine oxidasa Activity in Human Tissues and its Inhibition By Hallopurinol. J.Lab & Clin Med 66: 679-697 (1967).
- 51.- Younes,R.N., Ching,D.C., Goldemberg, M.H., Franco, F.K., Santos, A.M. and Birolini K.: Hipertonic Saline Dextran in the Treatment of Haemorrhagic Shock. Memorias del Congreso salt 5. Galveston 1992.