



11262 4
24

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

DISERTACION SOBRE LA UTILIDAD DE LA SOLUCION
HIPERTONICA/HIPERONCOTICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS
P R E S E N T A
DR. ADOLFO CHAVEZ NEGRETE

DIRECTOR DE TESIS. DR. RUBEN ARGÜERO SANCHEZ



MEXICO, D. F.

1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

INDICE

I.-	AGRADECIMIENTOS	3
II.-	RESUMEN	5
III.-	ABSTRACT	7
IV.-	ANTECEDENTES	9
V.-	SOLUCION HIPERTONICA/HIPERONCOTICA	12
	1.- Observaciones experimentales	12
	2.- Mecanismos de acción	13
	3.- Experiencia clínica	15
VI.-	INTRODUCCION	17
VII.-	DISCUSION	23
	1.- Utilidad de la solución H/H en la practica clínica	23
	2.- Investigación al futuro de solución H/H	24
	3.- Futuras líneas de investigación de la solución H/H	25
VIII.-	REFERENCIAS	27

I.- AGRADECIMIENTOS.-

Sería injusto presentar esta disertación sin reconocer el mérito de mis maestros y colaboradores en la orientación y el entusiasmo que me han imprimido para compenetrarme en el conocimiento de la microcirculación.

El producto que aquí presento, es el acopio de experiencias clínicas que han sido discutidas y plasmadas en publicaciones nacionales y en el extranjero; el camino no ha sido fácil, pues he tenido que aprender de los errores y darme cuenta con prudencia de lo que llevo al éxito; he compartido el conocimiento con el mismo entusiasmo que lo hicieron mis maestros conmigo y he seguido escuchando los consejos, aun de los detractores.

Quisiera agradecer particularmente a mi Maestro el Profesor Marcos Intaglietta, quien pacientemente sembró en mi la semilla por los capilares y su entorno fisiológico durante mi estancia en la Jolla, California, y posteriormente, me honrara con su amistad, de la que hemos cosechado entusiastamente proyectos futuros de realidades presentes; no puedo olvidar tampoco la influencia del Dr. Konrad Messmer, pionero de la hemodilución, con su actitud siempre crítica y escéptica ante los ensayos clínicos y experimentales, que hicieron mas exigente mis observaciones y cuidadosos mis escritos.

A mi Maestro y amigo el Dr. Rubén Argüero, a quien admiro, pues fue y ha sido mi guía moral y profesional en el derrotero de la medicina y de la investigación; debo a él siempre el apoyo y la paciencia, a pesar de mis desviaciones involuntarias de este camino atropellado de la investigación, donde la inexperiencia y la pasión se combinan obnubilando con frecuencia las hipótesis.

Agradezco al Dr. Alberto Lifshitz, quien me ha acogido como su alumno y como tal me ha corregido y orientado; a él debo también el ordenamiento de este documento que presento, no sin antes disculparme por los errores en los que hubiera involuntariamente incurrido; no puedo dejar de mencionar el astuto consejo del Dr. Alejandro Treviño, colaborador incansable de la investigación clínica

Finalmente, quiero agradecer al gran ausente, a mi Padre, el Dr. Guillermo Chávez Max, de quien recibiera la talla moral y ética de la medicina, la honestidad y la humildad, la siempre benevolente sonrisa y el placer de otorgar eternamente a la humanidad.

Adolfo Chávez Negrete

II.- RESUMEN.-

En el presente trabajo se establecen las bases físico químicas del uso de la solución hipertónica salina 7.5%/hiperoncótica dextran 60 (H/H) en diferentes entidades clínicas donde demostró seguridad y eficacia.

Sus mecanismos fisiopatogénicos son discutidos y presentados en diferentes experiencias clínicas en las que resaltan los efectos que sobre la microcirculación tiene la solución H/H como son: a) Transferencia de líquido del espacio intersticial e intracelular al intravascular (10 ml/Kg); b) Bloqueo de la interacción leucocito-endotelio durante la reperfusión, a través de la inhibición de los receptores de la integrina β -2; c) Como consecuencia de lo anterior, disminución en la producción de radicales libres de oxígeno y mediadores de daño tisular y d) Disminución en las resistencias arteriolas sistémicas, incremento en la perfusión capilar y extracción tisular de oxígeno.

El manejo del choque hemorrágico por sangrado de tubo digestivo alto, debido a varices esofágicas, fue uno de los primeros ensayos clínicos realizados con la solución H/H, en donde se logró restaurar más rápida y eficazmente la inestabilidad hemodinámica que con el manejo habitual a base de cristaloides, coloides artificiales o sangre.

Otra área donde se ha aplicado la solución H/H con beneficio ha sido en la hipotensión asociada a muerte cerebral, en la que los sujetos suelen perder el tono simpático, presentando hipotensión con la consecutiva isquemia órgano-tisular; la infusión de solución H/H en estos casos, reactiva la microcirculación y con ello la alternativa de llevar a cabo el trasplante de algún órgano o tejido.

La hiperosmolaridad de la solución que condiciona movilización de líquido a través de las membranas celulares, es aprovechada en los

pacientes con insuficiencia renal, en quienes se requiere la transferencia de líquido hacia el peritoneo durante el procedimiento de diálisis peritoneal; la solución glucosada hipertónica, utilizada tradicionalmente en busca de este mecanismo, es substituida por la solución H/H, con lo que se logra mayor drenaje peritoneal y depuración de azoados.

La solución H/H ha sido también probada en aquellos eventos clínicos donde esta presente el fenómeno de isquemia-reperfusión, como es el caso del infarto agudo del miocardio, demostrando aplanamiento de la curva enzimática post-fibrinólisis posiblemente por disminución de la liberación de radicales libres.

Se discute la futura aplicación terapéutica de la solución H/H; recientemente se observó en forma experimental que la solución no solo puede inhibir el mecanismo de isquemia-reperfusión, sino también mejorar la sobrevivencia del órgano transplantado. Sus efectos secundarios fueron mínimos, así como lo reportado en la literatura es escaso.

El beneficio que sobre la microcirculación se observa con esta solución H/H puede encontrar beneficios también en la sepsis y en el edema cerebral post-traumático.

III.- ABSTRACT

This paper described the physico chemical properties of the hypertonic 7.5% saline / hyperoncotic dextran 60 solution (H/H) in different clinical entities which its security and efficacy was demonstrated when it was compared with others plasma expanders including blood.

The physiopathogenical mechanisms of de H/H solution were discussed, emphasizing its effects on microcirculation which includes: a) it achieves a fluid shift from the interstitial space to the intravascular compartment (10 ml/kg), b) interacts between integrin β 2 endothelial receptor and leukocytes, c) it also works as a free radical scavenger on microcirculation, d) systemic vascular resistances were lower after the use of the H/H solution improving capillary blood flow and tissue oxygen extraction on microcirculation.

Some clinical research with H/H solution was described in this paper.

Hemorrhagic shock due to esophageal varices bleeding was treated with H/H and it demonstrated to control hemodynamic parameters faster than other colloids or blood; other clinical entities share the same physiological mechanisms such as intravascular volume recruitment after hypotension secondary to brain damage protecting the donor's organ for transplantation, etc.

The hyperoncotic property of the solution promotes fluid shift through different compartments taking advantage of this characteristic in peritoneal dialysis, where it was demonstrated more clearance and ultrafiltration.

Also, taking into account its effect on microcirculation it was used in myocardial infarction after thrombolysis diminishing the ischemic-reperfusion phenomenon.

In the future the experimental and clinical studies will take place in sepsis, hemorrhagic shock, organ transplantation and ischemic-reperfusion phenomenon.

IV.- ANTECEDENTES

El compartimento intracelular posee una presión coloidosmótica elevada debido a la mayor concentración de proteínas, comparada con la del espacio extracelular; para balancear este desequilibrio, el citoplasma contiene baja concentración de sodio, por lo que la homeostasis celular depende de la bomba de sodio/potasio; la energía que facilita el desempeño de esta bomba y otras funciones celulares se obtiene a través del trifosfato de adenosina (ATP).

Cuando se altera el flujo sanguíneo, la perfusión nutritiva celular está comprometida, la tensión de oxígeno y la fosforilación oxidativa cesan la generación de ATP y por lo tanto la capacidad para mantener la bomba de sodio/potasio activa, ello conlleva a un acumulo de sodio intracelular, seguido de un volumen isoosmótico de agua con edema intracelular, uno de los cambios más prominentes de la isquemia tisular.

La disminución o supresión del flujo sanguíneo no solo no provee de oxígeno y nutrimentos a las células, sino que evita el drenaje de sus metabolitos terminales.

Un segundo mecanismo que promueve el edema celular post-isquémico, se debe a la carga osmótica intracelular originada por acumulación de catabolitos, como el fósforo inorgánico, lactato y nucleósidos de purina.¹

El edema celular consecutivo a la isquemia, tiene un efecto directo sobre la microcirculación que ha sido demostrado en miofibrillas,² células intersticiales renales,³ y capilares endoteliales.⁴

La resistencia hidráulica que los vasos presentan al flujo sanguíneo, depende de la viscosidad sanguínea y es inversamente proporcional al diámetro⁴ de la luz intracapilar; si existe una disminución en este diámetro

provocado por edema endotelial, se incrementara la resistencia al flujo sanguíneo.⁵

Un importante conocimiento se genero al provocar experimentalmente isquemia seguido de reperfusión, lo que provoco la aparición de cortos circuitos capilares,⁵ a este fenómeno se le ha denominado "fenómeno de isquemia-reperfusión", ya que la re-entrada de flujo sanguíneo conteniendo mayores proporciones de oxígeno, origina al mismo tiempo un periodo de "reoxigenación", incrementando la cantidad de radicales libres de oxígeno; esta "lesión de reperfusión" puede ser evitada, en gran parte, con empleo de heparina o superóxido dismutasa.⁶

El edema capilar y la adhesividad leucocitaria facilitada por la liberación de diversos leucotrienos, favorecen el fenómeno de "no reflujo" que no es otra cosa que la supresión del flujo sanguíneo capilar.⁷

La acumulación quimiotáctica de los leucocitos circulantes y su adhesión a los endotelios capilares han sido reconocidos como parte fundamental en el fenómeno isquémico,⁸⁻⁹ existen diversos mecanismos que propician la adhesividad leucocitaria, entre ellos, la liberación de radicales libres de oxígeno y de diversos mediadores de la inflamación,¹⁰ esta adhesión leucocitaria ocasiona, a su vez, liberación de substancias que contribuyen al daño tisular y mayor reclutamiento de leucocitos en el sitio post-isquémico; una característica prominente de este acontecimiento es la ruptura de las conexiones intercelulares del endotelio, lo que permite la entrada de liquido y macromoléculas al espacio intersticial empeorando el ya lesionado flujo microvascular; este daño ocasionado por la adhesividad leucocitaria ha podido eliminarse por medio de la aplicación de anticuerpos antireceptor de leucocito-endotelio (Anti-CD11b/CD18)¹¹ o con la depleción leucocitaria a través de filtros.¹²

La identificación de los diversos acontecimientos post-isquémicos ha dado lugar a un sinnúmero de tratamientos para evitar el daño tisular, como los captadores de radicales libres,¹³ antioxidantes,¹⁴ bloqueadores de complemento,¹⁵ de leucotrienos,¹⁰ del factor de activación plaquetaria,¹⁶ entre otros; sin embargo, todos estos tratamiento tienen diferente grado de éxito dependiendo del tiempo en el que se infunden y de su permanencia intravascular para evitar la continuidad por persistencia del fenómeno isquémico.

V.- SOLUCION HIPERTONICA/HIPERONCOTICA

1.- Observaciones experimentales

Como consecuencia de los fenómenos provocados por la isquemia y la reperfusión tisular, el tratar de restablecer el flujo vascular con sangre o grandes volúmenes de cristaloides conlleva al edema endotelial¹⁷ y al daño por reperfusión.¹⁸

Rocha e Silva y col, iniciaron el concepto de la restauración experimental de volumen a base de soluciones hipertónicas salinas en perros sometidos a choque hipovolémico.¹⁹ Informaron que la infusión de pequeñas cantidades de esta solución (4ml/kg) restauraba súbitamente la función cardiovascular, más rápida y eficientemente que las soluciones isotónicas; más adelante estos resultados fueron confirmados en otras especies animales por Smith²⁰ y Kramer.²¹

El efecto súbito pero fugaz en el gasto cardíaco consecutivo a la infusión de la solución hipertónica salina (NaCl 7.5%) obligó a otros investigadores a mezclar la solución hipertónica con un coloide para mantener por mayor tiempo en el espacio intravascular el cloruro de sodio.²⁰

Kreimeier, utilizando microesferas radiomarcadas, demostró en perros que la restauración del flujo vascular después del choque hemorrágico con solución hipertónica-salina/hiperoncótica-dextran, daba como resultado una significativa nutrición tisular a nivel renal, pancreático, gastrointestinal, cerebral, miocárdico y en músculo esquelético.²²

Utilizando microscopia en el músculo esquelético para evaluar la deformación de glóbulos rojos a través de la luz intracapilar, Mazzoni y col. demostraron que el choque hemorrágico origina edema endotelial

con severo compromiso intraluminal, mismo que revierte utilizando soluciones hipertónicas /hiperoncóticas.¹⁷

En diversos modelos animales de choque hipovolémico se ha demostrado que la solución hipertónica no solamente es capaz de restaurar las variables hemodinámicas del sujeto de experimentación sino también la microcirculación, en el cerebro²³ y el miocardio.²⁴

2.- Mecanismo de acción

¿Porque la solución hipertónica ofrece una restauración hemodinámica significativa sobre el flujo microvascular?

a) La rápida infusión de solución hipertónica produce un cambio osmótico de aproximadamente 600 mOsm que genera una fuerza absortiva transcapilar que favorece una transferencia del liquido intracelular al intravascular, a través de un gradiente entre los dos espacios de 330 mmHg, con repercusión, primeramente, en la célula endotelial, el espacio intersticial y, finalmente, en el citoplasma,²⁵ la consecuencia neta de este cambio es un incremento en el volumen intravascular de 700 ml de liquido en un individuo de 70 kg, con caída en la resistencia hidráulica vascular sistémica, condicionada, en parte, por "desedematización" del endotelio capilar e incremento en el diámetro intraluminal.

Además del mecanismo hidrostático, la infusión de solución hipertónica origina hemodilución,²⁶ y mejora las condiciones hemorreológicas, ocasionando disminución de la viscosidad sanguínea, caída en las resistencias sistémicas, aumento del flujo vascular capilar, extracción tisular de oxígeno y del retorno venoso.²⁷

b) En forma paralela, la restauración del flujo capilar con solución hipertónica lleva a la inhibición de la interacción leucocito-endotelio y adherencia a otras macromoléculas, particularmente en los segmentos venulares post-capilares.²⁸ Arfors y col. han demostrado una inhibición en la interacción leucocito-endotelio con la integrina β -2 en aquellos modelos que reciben la infusión de solución hipertónica.²⁹

c) Como se había mencionado previamente, la adherencia leucocitaria en el tejido post-isquémico ocasiona liberación de diversas sustancias como los radicales de oxígeno, que lesionan directamente la célula endotelial, promueve el rompimiento de la barrera endotelial, lo que facilita la entrada de líquido y macromoléculas al espacio intersticial; la inhibición de la adherencia leucocitaria post-isquémica por la solución hipertónica, reduce significativamente la entrada de líquido y moléculas al espacio intersticial;³⁰ este hallazgo puede explicar porqué la solución hipertónica reduce significativamente el edema endotelial e intersticial en los modelos experimentales.

d) El diámetro de las arteriolas está regulado por mediadores sistémicos y locales (prostaciclina, tromboxano, adenosina, óxido nítrico, y endotelinas) así como hormonas (angiotensina, vasopresina); se ha demostrado que la restauración del flujo vascular con solución hipertónica disminuye la resistencia hidrostática sistémica por disminución de las hormonas vasoconstrictoras generadas durante el estado de choque hipovolémico, probablemente por un mecanismo contrarregulador.³¹

e) Independientemente de los cambios que han sido demostrados sobre la microcirculación después de la aplicación de la solución hipertónica, en otros estudios se ha observado una respuesta sistémica hemodinámica favorable al incrementar la presión arterial y el gasto cardíaco en los primeros 15 minutos después de su administración.¹⁹⁻²²

f) La combinación de la solución hipertónica con el dextran, además de incrementar la osmolaridad y el poder oncótico, mejora la perfusión capilar después del choque¹⁸ y la reperfusión,³² interviene en la adhesión leucocitaria y disminuye la formación del edema.³³

3.- *Experiencia clínica*

De Felipe y col. informaron en 1980 los primeros resultados clínicos, en los que la infusión de pequeñas cantidades de solución hipertónica (4ml/kg) recuperó la presión sanguínea, el gasto urinario y el estado de conciencia en 12 pacientes hospitalizados con choque hipovolémico; 9 de los 12 pacientes sobrevivieron.³⁴

En 1985 se llevó a cabo el primer estudio comparativo, doblemente ciego, en pacientes politraumatizados y transportados en helicópteros a las unidades de Urgencias. Los pacientes ingresaron al estudio con una presión sistólica igual o menor de 100 mmHg y se les administró un bolo de 250 ml de solución hipertónica/hiperoncótica (H/H) o ringer lactado (RL); los 83 pacientes que recibieron H/H llegaron a la unidad de Urgencias con una presión arterial sistólica de 118 mmHg versus 110 mmHg del grupo que recibió RL (n=83) ($p=0.41$); sin embargo, la supervivencia para el grupo H/H fue de 32%, contra 20% del grupo RL ($P=0.044$).³⁵

En 1986 se realizó otro estudio con la finalidad de evaluar las alteraciones electrolíticas y de osmolaridad en aquellos pacientes que recibieron solución H/H; se trató de un ensayo clínico controlado, al azar y doblemente ciego en 106 pacientes que arribaron a los departamentos de urgencias con choque hipovolémico; la concentración de sodio y cloro

asi como la osmolaridad sérica se encontraron significativamente elevadas pero no repercutieron en ningún efecto clinico adverso.³⁶

Otros estudios en pacientes con choque hipovolémico han demostrado que la solución H/H es más efectiva para restaurar la presión arterial sistólica y en menor tiempo que el manejo tradicional, a lo que se ha aunado un incremento en la supervivencia.^{37,38}

La restauración de la presión arterial y la expansión de volumen intravascular provocados por la solución H/H ha motivado que se use en otras circunstancias clínicas como en los quemados, en los que se ha demostrado igualmente su beneficio.³⁹

VI.- INTRODUCCION.-

1.- La hemorragia del aparato digestivo es la principal causa de choque hemorrágico en México; fue por ello que nosotros decidimos realizar un estudio comparativo y al azar, en el que se incluyeron 49 pacientes con hemorragia del aparato digestivo que se presentaron al Servicio de Urgencias del Hospital de Especialidades del Centro Medico La Raza; 26 fueron tratados con solución H/H y 23 con RL. En el mismo estudio se establecieron dos rutas de acceso vascular, la periférica y la esternal; esta última había sido propuesta en 1989 por Kramer y col⁴⁰ en borregos en los que se aplicó la solución H/H como una alternativa de acceso vascular, por lo que decidimos iniciar el manejo a través de punción intraesternal en aquellos pacientes en los que el acceso periférico resultaba difícil o tardado (>7 min); en ese estudio se demostró que la restauración de la presión arterial tanto sistólica como diastólica se logró a los primeros 15 minutos después de su administración, tanto por vía esternal como periférica (de $63 \pm 21/33 \pm 17$ a $91 \pm 20/50 \pm 20$ y de $61 \pm 17/30 \pm 12$ a $85 \pm 30/48 \pm 14$ mmHg respectivamente) y con una diferencia significativa en favor del grupo que recibió las soluciones exclusivamente por vía periférica RL (de $75 \pm 17/40 \pm 14$ a $75 \pm 17/40 \pm 14$) (p <0.05). El estado de conciencia se estimó por medio de la escala de Glasgow, resultando igualmente favorecedor para el grupo H/H; igual ocurrió en el incremento en el volumen urinario a las 24 horas de seguimiento; en ese mismo estudio se demostró que la cantidad de paquetes globulares requerida fue menor en el grupo que recibió H/H. Cinco pacientes murieron en el grupo de RL y uno en el grupo H/H.⁴¹

2.- La infusión tradicional de grandes volúmenes de cristaloides en los pacientes con choque hemorrágico conlleva a un incremento en el edema intersticial por los mecanismos antes descritos; cuando la hemorragia es secundaria a un traumatismo y está ocurre en un paciente con contusiones múltiples incluyendo en el cráneo, suele existir edema cerebral que empeora el pronóstico neurológico.⁴² Bajo estas circunstancias suele tratarse a los enfermos con infusión de manitol al 20% (1,098 mOsm/L) con el objetivo de reducir el edema cerebral; la experiencia con el tratamiento a base de soluciones H/H (2,400 mOsm/L) ha demostrado, en modelos animales con choque hipovolémico, que con pequeños volúmenes no solo se logra restablecer la hemodinamia normal en el sujeto de experimentación sino disminuir la presión intracraneal e incrementar el transporte de oxígeno.⁴³⁻⁴⁴

Los pacientes candidatos a donación de órganos por muerte cerebral cursan frecuentemente con hipotensión arterial, probablemente a consecuencia de la pérdida del tono vascular por déficit del sistema simpático hormonal; la infusión de cristaloides no logra disminuir la inestabilidad hemodinámica y si en cambio ocasiona con frecuencia edema intersticial y cerebral por pérdida de ATP y disfunción de la bomba sodio/potasio. Nosotros demostramos, una vez más, que el manejo con solución H/H mejora hemodinámicamente a los sujetos con muerte cerebral, prolongando así el tiempo indispensable para decidir una donación.⁴⁵⁻⁴⁶

3.- La capacidad osmótica de la solución H/H la hace atractiva para otras alternativas clínicas como en el tratamiento de aquellos trastornos en los que se requiere de una solución hiperosmolar para sustraer o transferir líquido de un compartimento a otro.

La remoción del exceso de líquido (ultrafiltración) y de solutos (transferencia de masas) en los pacientes con insuficiencia renal crónica es de vital importancia durante la diálisis peritoneal y ésta depende en parte, de las concentraciones osmóticas del volumen de líquido introducido a la cavidad peritoneal.⁴⁷ Desde que este conocimiento fue establecido en el campo de la nefrología, la hiperosmolaridad de las soluciones se ha manejado a través de glucosa a diferentes concentraciones variando del 1.5% al 4.25%, sin embargo, la glucosa hipertónica al 4.25% que llega al peritoneo, rápidamente es absorbida perdiendo así su poder osmótico y originando complicaciones por la sobrecarga de glucosa, entre otras la hiperglucemia, obesidad, hiperinsulinemia e hiperlipidemia.⁴⁸

Aunque se han buscado diferentes tipos de soluciones hipertónicas (glicerol, aminoácidos, "icodextrin") con el objeto de incrementar la capacidad osmótica y con ello mejorar la permeabilidad de la membrana peritoneal para la ultrafiltración y transferencia de solutos, su efectividad ha sido poca, debido a su baja solubilidad y a su limitada capacidad osmótica.⁴⁹⁻⁵¹

Gjessing en 1969 estudió la absorción del dextran al 6% en 12 pacientes con insuficiencia renal crónica, después de la instilación peritoneal del coloide en solución salina y observó una muy pequeña concentración sérica de 0.03 mg/dL entre las 6 y 24 hr posterior a la instilación, pero no demostró importantes diferencias electrolíticas o de ultrafiltración al compararla con la solución glucosada tradicional de diálisis al 1.5%.⁵²

Por otro lado, se ha incrementado el poder oncótico de la solución de diálisis utilizando coloides como la albúmina con mejores resultados,⁵³ con lo que se logra un efecto más prolongado que el de aquellas

soluciones hipertónicas glucosadas aisladas, sin embargo, su uso clínico ha sido limitado debido a la poca disponibilidad y el elevado costo de la albúmina.

La efectividad de la solución H/H se debe por un lado, a la concentración del cloruro de sodio al 7.5% lo que implica una carga osmótica de 600 mOsm, generando un poder absortivo transcápilar de 3.5 litros, y por otro, debido al poder oncótico del dextran, el cual aumenta 72 mmHg la presión oncótica transcápilar, potencializando la transferencia de líquido del capilar.¹⁷

Estas dos características, la hipertonicidad y la hiperoncocidad han sido investigadas en diversas soluciones de diálisis,⁴⁸ con el objeto de incrementar la ultrafiltración y la depuración de solutos, encontrando diferentes y controvertidos resultados.

Después de la instilación intraperitoneal cuidadosa de 250 ml de solución H/H en 2000 ml de glucosada para diálisis al 1.5% (Hyperdial[®]), para evaluar su tolerabilidad, estudiamos y comparamos su efecto en 7 pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal intrahospitalaria.⁵⁴ La ultrafiltración fue mayor en el grupo tratado con H/H al compararlo con el que recibió solución glucosada al 1.5% (2962±213 vs 2100±139 ml, respectivamente. $P < 0.005$); en este primer ensayo no se comparó con otro tipo de soluciones de diálisis; sin embargo, en otro estudio, al evaluar la infusión de H/H vs la solución glucosada al 1.5%, se demostró que las concentraciones séricas de sodio no se modificaron (de 136±13 vs 131±3 mEq/L, $p = \text{NS}$) a pesar de un incremento significativo en el dializado (de 153±15 vs 123±5 mEq/L, $p < 0.05$); la presión arterial y la frecuencia cardíaca no se modificaron con ninguna de las soluciones.

En un segundo estudio se comparo la solución "Hyperdial" con la solución glucosada hipertónica al 4.25%, isotónica al 1.5% y una solución hiperoncótica que contenía 25 g de albúmina; en este estudio, en el que se analizaron 6 pacientes, se demostró nuevamente mayor ultrafiltración en el grupo de "Hyperdial" al compararla con las soluciones mencionadas (3,100±150, 2,100± 180, 1950±150 y 2500±200 ml, respectivamente) asi como un incremento significativo en la depuración peritoneal de urea, creatinina y potasio.⁵⁵

4.- Precauciones y efectos secundarios de la solución H/H

Aunque la solución H/H ha demostrado ser efectiva y segura en los diversos estudios experimentales y clinicos realizados, su uso no está exento de riesgos. Los estudios de toxicidad en animales han demostrado que las dosis máximas toleradas son cuatro veces superiores a las propuesta para su uso clínico;⁵⁶ en algunos estudios clinicos las concentraciones de sodio sérico han superado los 160 mEq/L aunque sin efectos adversos; la osmolaridad sérica ha sido igual o superior a 350 mOsm/kg pero no se han detectado complicaciones.^{35,36}

La mielinolisis central pontina, ahora conocida como mielinolisis, ha sido descrita con la infusión rápida de soluciones hipertónicas en pacientes con hiponatremia cronica,⁵⁷ sin embargo, la restauracion de sodio en sujetos con normonatremia no reproduce la mielinolisis encontrada experimentalmente en animales hiponatremicos.⁵⁸ Con la infusión súbita de solución H/H no se ha informado ningun caso de mielinolisis pontina; las soluciones hipertónicas como el material de contraste para los estudios radiológicos, han producido irritación y dolor despues de su infusión intravenosa, sin embargo, la administración de

cloruro de sodio hipertónico al 7.5%, no provocó en estudios experimentales, flebitis o anomalías histológicas vasculares.⁵⁹

Aunque el dextran puede interferir con la coagulación porque disminuye el factor VIII, esto solamente se ha presentado cuando las dosis administradas son superiores a 1.5 g/kg/día⁶⁰, o cuando se alcanzan niveles plasmáticos superiores a 1,200 mg/dL⁶¹, muy diferente a lo que ocurre con la administración de 250 ml de la solución H/H, (dextran 60 al 6%) la que contiene 0.5g/kg o 280 mg/dL.

Gross y col. mostraron que la administración de solución H/H después de la hemorragia por sección de la cola de las ratas, incrementa la mortalidad al compararla con aquellas que no reciben esta solución;⁶² ellos postulan que, en un campo de batalla, mejorar la presión arterial puede incrementar el sangrado en el sitio de sangrado no ocluido; sin embargo, esta eventualidad no se ha presentado en los estudios clínicos o quirúrgicos realizados hasta el momento.

Las reacciones anafilácticas al dextran mencionadas en países europeos,⁶³⁻⁶⁴ no han sido observadas en nuestra población; la frecuencia informada en otros países es de un 0.003 al 0.025%.

Debe considerarse que la administración de solución H/H implica un incremento en la osmolaridad a expensas de su poder oncótico e hipertónico, por lo que estará contraindicada en aquellos sujetos con estado hiperosmolar como se acompaña el descontrol diabético.

No existen hasta la fecha estudios en pediatría o durante el embarazo, pero no hay una contraindicación formal para usarla en niños o mujeres embarazadas.

VII.- DISCUSION

1.- Utilidad de la solución H/H en la práctica clínica.-

La solución H/H debe utilizarse como alternativa en la recuperación de volumen intravascular en la hemorragia aguda por sus efectos ya mencionados.

Su efectividad sobre la restauración de volumen (2.5 veces el volumen intravascular perdido durante la hemorragia), su respuesta hemodinámica (recuperación de la presión arterial entre los 7 y 15 minutos de su administración), y sobre la microcirculación (restauración del flujo microvascular evitando el daño de reperfusión) la hacen la mejor alternativa en el choque hemorrágico, mas cuando hemos demostrado que la vía intraesternal es una alternativa segura y rápida para su administración.

Gracias a su capacidad osmótica el volumen de administración es de tan solo 4 ml/kg; además, puede considerarse un liquido protector del daño de reperfusión, gracias a su poder "desedematizador" del endotelio y, por lo tanto, reduce la producción de radicales libres consecutivos a la isquemia.

La solución H/H no requiere refrigeración, tipificación o pruebas de sensibilidad, por lo que puede ser transportada con facilidad al sitio del accidente o almacenarse en espacios reducidos debido a su pequeño volumen (bolsas de PVC de 250 ml), por lo que debe considerarse también en la atención prehospitalaria en las ambulancias de terapia intensiva o en helicópteros de rescate.

En quirófano, la solución hipertónica brinda la oportunidad no solo de suplir el volumen de sangrado transoperatorio, sino de implementar el

"cocktel" de soluciones en el cebado de la bomba de circulación extracorporea provocando un poder osmolar mayor para la recuperación hemodinámica.

2.- Investigación al futuro de la solución H/H.

La mejoría que sobre la microcirculación se ha sido observado con la solución H/H en diferentes modelos animales, la hacen atractiva en otras eventualidades clínicas, donde el objetivo no es la expansión de volumen sino su efecto sobre el fenómeno de isquemia-reperusión; en un estudio realizado por Careaga y col, buscando el efecto de la solución H/H, se analizó en corazón aislado de conejo el flujo coronario durante la isquemia-reperusión; el experimento demostró disminución del daño miocárdico post-reperusión, con la infusión de solución H/H previa al despinzamiento y reperusión; manifestado por aplanamiento en la curva de Ck-MB, disminución en el contenido de agua miocárdica e incremento en el flujo coronario y reducción en la frecuencia de las arritmias al compararlo con el grupo que recibió solución de Krebs-Henseleit.⁶⁵ Este estudio apoyó nuestros trabajos clínicos, donde demostramos más tarde que la infusión de solución H/H inmediatamente previo a la trombolisis durante el infarto agudo del miocardio, disminuyó la curva enzimática de Ck-MB y las arritmias de reperusión.⁶⁶

Debido a la elevada osmolaridad de la solución hipertónica y a su importante potencial transmembrana, se ha utilizado en edema cerebral experimental, donde ha mostrado reducir el edema cerebral⁶⁷ mas aun que con las soluciones hiperosmóticas a base de almidón.⁶⁸

3- Futuras líneas de investigación.-

Diversos procedimientos quirúrgicos desencadenan el fenómeno de isquemia-reperfusión, como el trasplante de órganos, la isquemia por pinzamiento en el puente aorto-coronario, endarterectomía carotídea, injerto aorto-toraco-abdominal, entre otros; los que podrían tener mejor pronóstico si se evitara el daño de perfusión; esta línea de investigación ya la hemos iniciado en forma experimental y demostrado su beneficio en corazón aislado de conejo.⁶⁵

El daño por perfusión post-infarto del miocardio ha sido ampliamente descrito y se caracteriza por arritmias, fenómeno de "no-reflujo", miocardio contundido, edema endotelial y aceleración de la necrosis preexistente.⁶⁹

Aunque una gran cantidad de sustancias (superóxido-dismutasa, catalasa, deferoxamina, mercaptopropionilglicina, N-acetilcisteína, alopurinol, etc) han sido ensayadas para evitar el daño por perfusión, los resultados, aun en forma experimental, son desalentadores.⁷⁰

Los intentos con perfusión hiperosmótica no son nuevos; Jennings en 1985 se propuso mejorar el edema miocárdico con la infusión de manitol (182 daltons),⁷¹

pero sus resultados no fueron concluyentes; más tarde, diversos autores han reinfundido el miocardio con soluciones hiperosmolares pero han resultado en mayor controversia.⁷¹

Haber demostrado que el área bajo la curva del perfil enzimático Ck-MB disminuye cuando se aplica la solución H/H antes de la trombolisis es un ejemplo del beneficio que puede demostrarse evaluando radicales libres de oxígeno.

La ultrafiltración y la depuración de solutos en el peritoneo son los principales objetivos que se buscan en la diálisis peritoneal; las soluciones hipertónicas glucosadas han sido implementadas para este fin, pero nunca se ha pensado en elevar la tonicidad de las soluciones de diálisis en base a las concentraciones de sodio; esto puede encontrar su explicación en el hecho de que el sodio ha sido considerado deletéreo en el paciente con insuficiencia renal, sin embargo, como hemos demostrado en diversos ensayos clínicos, el sodio administrado a nivel peritoneal difunde pobremente al espacio intravascular, logrando en cambio un volumen de drenaje durante la diálisis peritoneal nunca antes alcanzado con la hipertonicidad de las soluciones dializantes glucosadas.⁶⁶ Los resultados obtenidos a partir de estas observaciones requieren desde luego una explicación que surja de los modelos experimentales; la hipótesis sigue prevaleciendo en el sentido de que la solución H/H incrementa la circulación de los capilares peritoneales, abriendo los cortos circuitos con un consecuente incremento en la superficie vascular de intercambio peritoneal, línea de investigación que debe desarrollarse a partir de este postulado.

VIII- REFERENCIAS

- 1.- Cala PM, Anderson SE, Cragoe EJ. Na/H exchange dependent cell volume and pH regulation and disturbances. *Comp Biochem Physiol* 1988;90A:551-555.
- 2.- Nakayama S, Kramer GC, Carlesen RC, Holcroft JW. Infusion of very hypertonic saline to bled rats: membrane potentials and fluid shifts. *J Surg Res* 1985;38:180-186.
- 3.- Flores J, DiBona DR, Beck CH, Leaf A. The roll of cell swelling in ischemic renal damage and protective effect of hypertonic solute. *J Clin Invest* 1972;51:118-126.
- 4.- Gidlof A, Lewis DH, Hammersen F. The effect of prolonged total ischemia of the ultrastructure of human skeletal muscle capillaries. A morphometric analysis. *Int J Microcircu Clin Exp* 1987;7:67-86.
- 5.- Messmer K, Sack FU, Menger MD, Bartlett R, Barker JH, Hammersen F. White cell endothelium interaction during ischemic-reperfusion of skin and skeletal muscle. *Adv Expe Med Biol* 1988;242:95-98.
- 6.- Becker M, Menger MD, Lehr HA. Heparin release superoxido dismutase inhibits post-ischemic leukocyte adhesion to venular endothelium. *Am J Physiol* 1994;267:H925-H930.
- 7.- Menger MD, Steiner D, Messmer K. Microvascular ischemic-reperfusion injury in striated muscle. Significant of "no-reflow". *Am J Physiol* 1992;263:H1892-H1900.
- 8.- Hernandez LA, Grisham MB, Twohig B, Arfors KE, Halan JM, Granger DN. Role of neutrophyls in ischemic-reperfusion induced microvascular injury. *Am J Physiol* 1987;253:H699-H703.
- 9.- Granger DN, Benoit JN, Suzuki M, Grisham MB. Leukocytes adherence to venular endotelium during ischemia-reperfusion. *Am J Physiol* 1989;257:G683-688.

- 10.-Granger DN, Kubes P. The microcirculation and inflammation: modulation of leucocytes endothelial cell adhesion. *J Leukocyte Biol* 1994;55:662-667.
- 11.-Nolte D, Hecht R, Schmid P, Botzlar A, Menger MD, Neumuller C et al. Role of Mac-1 and ICAM-1 in ischemia-reperfusion injury and microcirculation model of BALB/C mice. *Am J Physiol* 1994;00:H1320-H1328.
- 12.-Korthuis RJ, Grisham MB, Granger DN. Leukocyte depletion attenuates vascular injury in postischemic skeletal muscle. *Am J Physiol* 1988;254:H823-H827.
- 13.-Suzuki M, Inauen W, Kvietvs RP, Grisham MB, Meininger C, Schelling ME et al. Superoxide mediates reperfusion-induced leucocyte endothelial cell interactions. *Am J Physiol* 1989;257:H1740-H1745.
- 14.-Takenaka M, Tatsukawa Y, Dohi K, Ezaki H, Matzukawa K, Kawasaki T. Protective effects of alpha tocopherol and coenzyme Q10 on warm ischemic damage in the rat kidney. *Transplantation* 1981;32:137-141.
- 15.-Maroko RP, Carpenter CB, Chiariello N, Fishbein MC, Radvany PR, Knostman JD et al. Reduction of cobra venom factor of myocardial necrosis after coronary artery occlusion. *J Clin Invest* 1978;61:661-669.
- 16.-Kubes P, Ibbotson G, Russel J, Wallace JL, Granger DN. Role of platelet activation factor in ischemia-reperfusion induced leukocyte adherence. *Am J Physiol* 1990;259:G300-G305.
- 17.-Mazzoni MC, Borgstrom P, Intaglietta M, Arfors KE. Capillary narrowing in hemorrhagic shock is rectified by hyperosmotic saline-dextran reinfusion. *Circ Shock* 1990;31:407-418
- 18.-Amudson B, Jenniche E, Haljamae H. Skeletal muscle microcirculatory and cellular metabolic effect of whole blood, Riger's acetate and dextran 70 infusion in hemorrhagic shock. *Circ Shock* 1980;7:111-120.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

- 19.-Velasco IT, Pontieri V, Rocha e Silva M, Lopes OU. Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1980; 239:H664-H673.
- 20.-Smith GJ, Kramer GC, Perron PR, Nakayama S, Gunther RA, Holcroft JW. A comparison of several hypertonic solution for resuscitation of bled sheep. *J Surg Res* 1985;39:517-528.
- 21.-Kramer GC, Perron PR, Lindsey DC, Ho HS, Gunther RA, Boyle WA. Small volume resuscitation with hypertonic saline dextran solution. *Surgery* 1986;100:239-246.
- 22.-Kreimeier U, Bruekner UB, Schmidt J, Messmer K. Instantaneous restauration of regional organ blood flow after severe hemorrhage. Effect of small volume resuscitation with hypertonic-hyperoncotic solution. *J Surg Res* 1990;49:493-503.
- 23.-Shackford SR, Norton CH, Todd MM. Renal, cerebral and pulmonar effects of hypertonic resuscitation in a porcine model of hemorrhagic shock. *Surgery* 1988;104:553-560.
- 24.-Garcia Dorado D, Therioux P, Munoz R, AlonsoJ, Elizaga J, Fernandez-Aviles F, et al.Favorable effects of hyperosmotic reperfusion on myocardial edema and infarct size. *Am J Physiol* 1992;262:H17-H22.
- 25.-Mazzoni MC, Borgstrom P, Arfors KE, Intaglietta M. Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. *Am J Physiol* 1988;55:H629-H637.
- 26.-Berhman SW, Fabian TC, Kudsk KA, Proctor KG. Microcirculatory flow changes after initial resuscitation of hemorrhagic shock with 7.5% hypertonic saline/6% dextran 70. *J Trauma* 1991;31:589-98.
- 27.-Messmer K. Acute preoperative hemodilution. Physiological bases and clinical application; In Tuma RF, White JV, Messmer K (eds): *The role of hemodilution in optimal patients care*. Munchen, Zuckschwerdt, 1989; 54-73.

- 28.-Nolte D, Bayer M, Leher HA, Becker M, Krombach F, Kreimeir U, Messmer K. Attenuation of postischemic microvascular disturbances in striated muscle by hyperosmolar saline dextran. *Am J Physiol* 1992;263:H1411-H1416.
- 29.-Arfors KE, Lundberg C, Lindbom L, Lundberg K, Beatty PG, Harlan JM. A monoclonal antibody to the membrane glycoprotein complex CD18 inhibits polymorphonuclear leukocyte accumulation and plasma leakage in vivo. *Blood* 1987;69:338-40.
- 30.-Jerome SN, Akimitsu T, Korthuis RJ. Leukocyte adhesion, edema and development of post-ischemic capillary no-reflow. *Am J Physiol* 1994;267:H1329-H1336.
- 31.-Scalia S, Burton H, van Wylen D, Steimberg S, Hoffman A, Roche F, et al. Persistent arteriolar constriction in microcirculation in the terminal ileum following moderated hemorrhagic hypovolemia and volume restoration. *J Trauma* 1990;30:713-18.
- 32.-Arfors KE, Buckley PB. Role of artificial colloids in rational fluid therapy, in Tuma RF, White JC, Messmer K. (eds). *The role of hemodilution in optimal patient care*. Munchen, Zuckschwerdt, 1989;100-123.
- 33.-Nolte D, Lehr HA, Messmer K. Dextran and adenosine-coupled dextran reduce postischemic leukocyte adherence in postcapillary venules of the hamster. *Prog Appl Microcirc* 1991;18:103-111.
- 34.-De Fellipe J, Timoner J, Velasco IT, Lopes OU, Socha-e-Silva M. Treatment of refractory hypovolemic shock by 7.5% sodium chloride injection. *Lancet* 1980;i:1002-1004.
- 35.-Vassar MJ, Perry CA, Holcroft JW. 7.5% NaCl/dextran 70 in the resuscitation of severely injured patients. *Ann Surg* 1987;206:279-288.
- 36.-Vassar MJ, Perry CA, Holcroft JW. Analysis of potential risks associated with 7.5% sodium chloride resuscitation of trauma shock. *Arch Surg* 1991;125:1309-1315.

- 37.-Maningas PA, Mattox KL, Pepe PE. Hypertonic dextran solution for the prehospital management of traumatic hypotension. *Am J Surg* 1989;157:528-34.
- 38.-Mattox KL, Maningas PA, More EF, et al. Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post-traumatic hypotension: The USA multicenter trial. *Ann Surg* 1991;213:482-491.
- 39.-Monafo WW, Chuntrasakul, Ayvazian VH. Hypertonic sodium solution in the treatment of burn shock. *Am J Surg* 1974;126:773-783.
- 40.-Kramer GC, Walsh JC, Hands RD, Perron PR, Gunter RA, Mertens S et al. Resuscitation of hemorrhage with intraosseous infusion of hypertonic saline/dextran. *Brazilian J Med Biol Res* 1989;22:283-286.
- 41.-Chávez-Negrete A, Majluf CS, Frati MA, Perches A, Argüero R. Treatment of hemorrhagic shock with intraosseous or intravenous infusion of hypertonic saline dextran solution. *Eur Sur Res* 1991;23:123-129.
- 42.-Uzzell BP, Obrist WD, Dolinskas CA. Relationship of acute CBF and ICP findings to neurophysiological outcome in severe head injury. *J Neurosurg* 1986;65:630-35
- 43.-Battistella FD and Wisner DH. Combined hemorrhagic shock and head injury: Effects of hypertonic saline (7,5%) resuscitation. *J Trauma* 1991;31:182-188.
- 44.-Prough DS, Johnson JC, Stump DA, Stullken EH, Polle GV, Howard G. Effect of hypertonic saline versus lactated ringer's solution on cerebral oxygen transport during resuscitation from hemorrhagic shock. *J Neurosurg* 1986;64:627-632.
- 45.-Chávez-Negrete A, Majluf S, Argüero R. Effectiveness of intraosseous infusion of hypertonic saline dextran during the control of hypotension associated with brain death of organ donors. *Eur Sur Res* 1990;22:313.
- 46.-Argüero RS, Sanchez OR, Portilla de Buen E, Castaño RG, Chávez-Negrete A. El donador de corazón, Protocolo de manejo

con soluciones hipertónicas/hiperoncóticas. Rev Med IMSS (Méx) 1989;27:215-219.

- 47.-Heimbürger O, Waniewski J, Wernski A et al. A quantitative description of solute and fluid transport in peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 1992;41:1320-32.
- 48.-Hain H, Kessel M. Aspect of new solution in peritoneal dialysis. *Transplant* 1987;2:30-33.
- 49.-Matthys E, Dolkart R, Lameire N. Extended use of a glycerol-containing dialysate in diabetic patients. *Peri Dial Bull* 1987;7:10-15.
- 50.-Arfeer S, Goodship THJ, Kirkwood A, Ward MK. The nutritional, metabolic and hormonal effects of 8 weeks of continuous ambulatory peritoneal dialysis with a 1% aminoacid solution. *Clin Nephrol* 1990;33:192-199.
- 51.-Liberek J, Topley N, Mistry CD, Coles GA et al. Cell function and viability in glucose polymer peritoneal dialysis fluid. *Perit Dial Int* 1993;13:104-111.
- 52.-Gjessing J. The use of dextran as a dialysing fluid in peritoneal dialysis. *Acta Med Scand* 1969;185:237-239.
- 53.-Park MS, Heimbürger O, Bergstrom J, Waniewski J, Werynski A, Lindholm B. Albumin-based solutions for peritoneal dialysis: Investigation with rat model. *Artif Organs* 1995;19: 307-314.
- 54.-Trevino AB, Palomares CHC, Chavez NA, Orea VMA, Ibarra VA, Severino EJ. Effect of hypertonic/hiperoncotic solution on PD ultrafiltration (UF) at four hours dwelling time. *Peritoneal Dial Intern.* 1995;15:(suppl): S37.
- 55.-Trevino-Becerra A, Palomares-Chávez C, Chávez-Negrete A, Flores ES, Ibarra AV. Effectiveness of hypertonic saline dextran solution (HSD) in peritoneal dialysis (PD). *Peritoneal Dial Intern* (in press)

- 56.-Frost DF, Zaucha GM, Young GD, Korte DW. Acute intravenous toxicity study of hypertonic saline/dextran 70 and constituents in ICR mice. Letterman Army Institute of Research: Institute report 333. Toxicology series 245, 1988.
- 57.-Sterns RH, Riggs JE, Shochet SS Jr. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 1986;314:1535-1541.
- 58.-Arrieff AI. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *N Engl J Med* 1986;314:1529-1535.
- 59.- Hands RD, Gunther RA, Perron PR. Peripheral injection of hypertonic saline- dextran to resuscitate of hemorrhagic shock. *Circ Shock* 1986;18:377-378.
- 60.-Isbister J, Fisher M. Adverse effects of plasma expanders. *Anaesth Intensive Care* 1980;8:145-151.
- 61.-Berliner AD, Lackner H. Hemorrhagic diathesis after prolonged infusion of low molecular weight dextran. *Am J Med Sci* 1972;263:397-403.
- 62.-Gross D, Landau EH, Klin B, Krausz MM. Is hypertonic saline resuscitation safe in "uncontrolled" hemorrhage shock ?. *J Trauma* 1988;28:751-756.
- 63.-Ring J, Messmer K. Incidence of severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;1:466-469.
- 64.-Ljungstrom K-G, Renck H, Strandberg K, Adverse reactions to dextran in Sweden. *Acta Circ Scand* 1983;149:253-262.
- 65.-Careaga G, Argüero R, Chávez-Negrete A, Valero G, Portilla E, Garcia RM, Mendoza L. Control of myocardial reperfusion injury with hypertonic-hyperoncotic solution in isolated rabbit heart. *Eur Sur Res* 1995;27:269-276.

- 66.-Chávez-Negrete A, Villarreal JL, Vilar C, Hicks JJ. Solución hipertónica/hiperoncótica (H/H), una alternativa en la protección miocárdica post-trombolítico. Arch Instit Cardiol Mex 1993;61:(suppl 1):158.
- 67.-Shackford SR, Sise MJ, Fridlund PH, et al. Hypertonic sodium lactate versus lactate Ringer's for intravenous fluid therapy. Surgery 1983;94:41-46.
- 68.-Doering CW, Pfenninger EG. Effects of hypertonic NaCl/hydroxiethylstarch on the porcine traumatized brain in hemorrhagic shock. Abstract of Galveston Tx Salt IV Congress.
- 69.-Jennings RB, Reimer KA, Steenbergen C. Myocardial ischemia revisited. The osmolar load, membrane damage and reperfusion. J Mol Cell Cardiol 1986;18:769-780.
- 70.-Opie LH, DPhil MD, Reperfusion injury and its pharmacologic modification. Circulation 1989;80:1049-1062.
- 71.-Jennings RB, Schapper J, Hill ML, Steenbergen C, Reimer KA. Effect of reperfusion late in the phase of reversible ischemic injury. Changes in cell volume, electrolytes, metabolites, and ultrastructure. Circ Res 1985;56:262-78.
- 72.-Garcia-Dorado D, Oliveras J. Myocardial oedema: a preventable cause of reperfusion injury?. Cardiovasc Research 1993;27:1555-1563.