



# Colombian Journal of Anesthesiology

## Revista Colombiana de Anestesiología

www.revcolanest.com.co

OPEN

 Wolters Kluwer

## Comentario sobre “Solución salina hipertónica para modificar la lesión tisular por isquemia/reperfusión: modelo porcino de oclusión de aorta”

### Comment about “Hypertonic saline solution for modifying tissue ischemia/reperfusion injury: Porcine aortic occlusion model”

Fernando S. Cassinello Plaza

Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

Escobar y cols.<sup>1</sup> publican un artículo original que evalúa el impacto de una solución salina hipertónica (SSH) en un modelo animal de isquemia/reperfusión. El mérito principal de este artículo es el modelo experimental, que relaciona la investigación básica con la clínica a través de un estudio en animales que simula una situación habitual en la cirugía vascular, como es el clampeo aórtico.

Se han publicado diferentes modelos animales o sobre tejido asilado de isquemia/reperfusión en órganos como el hígado, intestino o miocardio.<sup>2-4</sup> Sirva como ejemplo de modelo el utilizado por Garutti y cols. en cirugía pulmonar.<sup>5</sup>

Este trabajo plantea como objetivo determinar si la SSH disminuye la lesión isquemia/reperfusión en hígado, riñón e íleon. Para ello se incluyen dos grupos a los que se administra SSH o suero fisiológico como pre-tratamiento al clampeo aórtico de 15 minutos. Los autores justifican el estudio en el daño endotelial y los fenómenos asociados a la reperfusión.<sup>6</sup> Diferentes trabajos han demostrado el beneficio de reponer la volemia en modelos de isquemia/reperfusión, como por ejemplo en pulmón

durante la cirugía coronaria o a nivel renal con diferentes soluciones como el SSH o los almidones.<sup>7,8</sup>

Los autores en este caso encuentran diferencias hemodinámicas tras la reperfusión en el índice sistólico que aumenta en el grupo SSH respecto al basal y disminuye en el grupo control. Sin embargo, no encuentran diferencias en otros parámetros de daño renal o hepático, ni en los valores de endotelina. Es cierto que los valores de creatinina en el grupo control son mayores al final del experimento pero no alcanzan la significación estadística. Probablemente no han conseguido demostrar diferencias significativas por el tiempo de clampeo (15 minutos), tal y como se apunta en la discusión, o bien por la dosis administrada de SSH, o por el momento de toma de las muestras. Así, dosis similares de SSH han demostrado reducir el daño pulmonar en combinación con valproato en un estudio publicado recientemente.<sup>9</sup> En el caso de la protección cerebral diversos estudios muestran beneficios del SSH, incluido uno reciente en niños con traumatismo craneoencefálico severo.<sup>10</sup>

Los autores sí encuentran diferencias en el pH, que es algo mayor con la administración del SSH, así como en los

Cómo citar este artículo: Cassinello Plaza FS. Comentario sobre “Solución salina hipertónica para modificar la lesión tisular por isquemia/reperfusión: modelo porcino de oclusión de aorta”. Rev Colomb Anestesiología. 2018;46:68-70.

Read the English version of this article at: <http://links.lww.com/RCA/A75>.

Copyright © 2018 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (S.C.A.R.E.). Published by Wolters Kluwer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Correspondencia: Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Carretera del Rosario 145, Santa Cruz de Tenerife, 38010. Tenerife, España. Correo electrónico: [fcassinello@fjd.es](mailto:fcassinello@fjd.es)

Rev Colomb Anestesiología (2018) 46:1

<http://dx.doi.org/10.1097/CJ9.0000000000000011>

valores de lactato, inferiores en el grupo de SSH. También se evidencian diferencias en los valores de sodio y calcio. Este incremento de calcio y sodio tras la administración de SSH ya era conocido previamente y es citado por los autores en esta publicación, refiriéndose a modelos de músculo cardíaco aislado en los que se han demostrado también los efectos inotrópico y lusitropico positivos de la SSH, mediados por la hiperosmolaridad y la acción del sodio sobre el intercambiador  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ , manteniendo la homeostasis del calcio intracelular y su salida del retículo sarcoplásmico.<sup>4</sup>

Lo que no discuten los autores es el posible efecto deletéreo del calcio en situaciones de reperfusión, tal y como se ha demostrado por ejemplo en cirugía cardíaca.<sup>11</sup> En cuanto a la sobrecarga de sodio y cloro, también se ha visto que puede tener efectos nocivos. La hipercloremia por exceso de administración de Cloro se ha asociado un aumento de mortalidad en Unidades de Cuidados Intensivos y en pacientes postquirúrgicos, en relación con el total de cloro administrado y la producción de acidosis hiperclorémica.<sup>12,13</sup> La hipernatremia en las unidades de críticos se relaciona con el exceso de sal administrado y se asocia a un aumento de mortalidad.<sup>14</sup> En este caso la dosis administrada no incrementa los valores medios de sodio por encima de los valores normales, pero es algo a tener en cuenta a la hora de trasladar la experiencia del SSH a la práctica clínica habitual. No se miden los valores de cloro, por lo que no sabemos el impacto. Sería lógico pensar que aumentan al igual que el sodio en el grupo que recibió SSH, pero no sabemos cuanto, ni si ha sido por encima de los límites normales.

La reposición de la volemia con suero fisiológico provoca en ocasiones acidosis hiperclorémica, motivo por el que algunos autores recomiendan limitar la dosis del “mal llamado” suero fisiológico, sobre todo después de la resucitación.<sup>12,15</sup>

El uso de coloides no solo no ha demostrado beneficios, sino que además puede provocar daño. Los almidones aumentaron la mortalidad por daño renal en pacientes críticos y en especial con SEPSIS.<sup>16</sup> La albúmina también se ha asociado con un aumento de mortalidad en pacientes con traumatismo craneal grave.<sup>17</sup> La sobrecarga de volumen también se asocia a un aumento de la mortalidad en pacientes críticos.<sup>18</sup> La necesidad de estudios que comparen diferentes soluciones ha estimulado el inicio de diferentes ensayos comparativos utilizando sueros balanceados.<sup>19</sup>

Como bien indican los autores las especies reactivas de oxígeno (ROS) pueden jugar un papel principal en la génesis de los fenómenos de isquemia-reperfusión, aunque podrían estar relacionados con unos niveles bajos de antioxidantes. Esto se ha visto, por ejemplo, en la esteatosis hepática, la cual está relacionada con la disfunción mitocondrial y la producción excesiva de ROS por la mitocondria.<sup>20</sup>

En resumen, el pre-tratamiento con SSH en este modelo experimental en animales de isquemia/reperfusión, ha demostrado una utilidad hemodinámica y ha mejorado aparentemente la perfusión controlando mejor los niveles de lactato y el pH. No se han podido demostrar diferencias en daño orgánico, pero un tiempo de clampeo relativamente corto podría ser la causa de esta falta de resultados. El modelo experimental es un ejemplo de metodología básica y permite la valoración del daño mediante muestras séricas y de tejido. Independientemente de las consideraciones y reflexiones sobre la sobrecarga de sal, la decisión de trasladar esta experiencia a la clínica, es compleja por la falta de evidencias y por la difícil decisión entre menor volumen y mas contenido de sal y un mayor aporte de líquidos, que tiene también su morbilidad, especialmente a nivel pulmonar y cerebral.

La dosis de SSH elegida, 4 ml/kg al 7,5%, ha sido eficaz y es similar a la de otros estudios que si mostraron protección orgánica,<sup>21</sup> y los valores de sodio se mantuvieron dentro de la normalidad. La evidencia clínica disponible sobre el uso de SSH es limitada y poco concluyente en esta indicación, pero si se ha demostrado utilidad en el shock hemorrágico y en algunos estudios de traumatismo craneoencefálico. Los estudios clínicos en quirófano muestran, al igual que este estudio, una mejora hemodinámica sobre todo en cirugía cardíaca.<sup>22</sup> A pesar de ello hacen falta ensayos similares a los de este trabajo en la práctica clínica y en particular en cirugía vascular que comparen el SSH con otras soluciones en términos hemodinámicos y de daño tisular.

La investigación básica, in vitro o en animales como en este caso, es un pilar fundamental de la actividad médica y los anestesiólogos no debemos olvidar esta faceta. Desde los servicios de anestesia y las universidades se debe estimular y facilitar la investigación básica pues pocas especialidades requieren tanto conocimiento de las ciencias básicas y en especial de la fisiología y la farmacología. Además las situaciones de estrés relacionadas con la agresión quirúrgica generan una respuesta metabólica que el anestesiólogo debe controlar. Modelos experimentales que emulen situaciones clínicas habituales como el referido en este estudio facilitan un mayor conocimiento de los efectos de la anestesia en relación con diferentes tratamientos. La fluidoterapia no está exenta de riesgos y los fluidos deben tener la misma consideración que cualquier otro fármaco. Por ello el registro de la dosis administrada y de los eventos adversos relacionados es obligado y fundamental.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animals.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

### Financiamiento

El autor no recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

### Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

### Referencias

- Escobar B, Guevara-Cruz OA, Navarro-Vargas JR, Giraldo-Fajardo AF, Dumar-Rodríguez JA, Borrero-Cortés C, et al. Solución salina hipertónica para modificar la lesión tisular por isquemia/reperfusión: modelo porcino de oclusión de aorta. *Rev Colomb Anestesiol* 2017;45:280–290.
- Heino A, Hartikainen J, Merasto ME, Koski EM, Tenhunen J, Alhava E, et al. Effects of dobutamine on splanchnic tissue perfusion during partial superior mesenteric artery occlusion. *Crit Care Med* 2000;28:3484–3490.
- Sidi A, Muehlschlegel JD, Kirby DS, Kirby RR, Lobato EB. Treating ischemic left ventricular dysfunction with hypertonic saline administered after coronary occlusion in pigs. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;21:400–405.
- Mouren S, Delayance S, Mion G, Souktani R, Fellahi J, Arthaud M, et al. Mechanisms of increased myocardial contractility with hypertonic saline solutions in isolated blood-perfused rabbit hearts. *Anesth Analg* 1995;81:777–782.
- Huerta L, Rancan L, Simón C, Isea J, Vidaurre E, Vara E, et al. Ischaemic preconditioning prevents the liver inflammatory response to lung ischaemia/reperfusion in a swine lung auto-transplant model. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2013;43:1194–1201.
- Li R, Zijlstra JG, Kamps JAAM, van Meurs MMG. Abrupt reflow enhances cytokine-induced proinflammatory activation of endothelial cells during simulated shock and resuscitation. *Shock* 2014;42:356–364.
- Lomivorotov VV, Fominskiy EV, Efremov SM, Nepomniashchikh VA, Lomivorotov VN, Chernyavskiy AM, et al. Hypertonic solution decreases extravascular lung water in cardiac patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27:273–282.
- Oliveira-santos M, Lopes MF, Catré D, Gonçalves E, Cabrita A. Efeito de hidroxietilamido sobre lesão renal aguda em modelo de isquemia-reperfusão hepática. *Acta Med Port* 2012;25:308–316.
- Nikolian VC, Pan B, Mesar T, Dennahy IS, Georgoff PE, Duan X, Liu B, Wu X, Duggan MJ, Alam HBL. Lung protective effects of low-volume resuscitation and pharmacologic treatment of swine subjected to polytrauma and hemorrhagic shock. *Inflammation* 2017;40:1264–1274.
- Rallis D, Poulos P, Kazantzi M, Chalkias AKP. Effectiveness of 7.5% hypertonic saline in children with severe traumatic brain injury. *J Crit Care* 2017;38:52–56.
- Opie LH. Point of view reperfusion injury and its pharmacologic modification. *Circulation* 1989;80:1049–1062.
- Shaw AD, Munson SH, Paluszkiwicz SM, Schermer CR. Association between intravenous chloride load during resuscitation and in-hospital mortality among patients with SIRS. *Intensive Care Med* 2014;40:1897–1905.
- Boniatti M, Cardoso P, Castilho R, Vieira S. Is hyperchloremia associated with mortality in critically ill patients? A prospective cohort study. *J Crit Care* 2011;26:175–179.
- Lindner G, Funk GC, Schwarz C, Kneidinger N, Kaider A, Schneeweiss B, Kramer LDW. Hypernatremia in the critically ill is an independent risk factor for mortality. *Am J Kidney Dis* 2007;50:952–957.
- Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med* 2013;369:1243–1251.
- Perners A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Ånerman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367:124–134.
- Cooper D, Myburgh J, Heritier S, Finfer S, Bellomo R, Billot L, et al. Albumin resuscitation for traumatic brain injury: is intracranial hypertension the cause of increased mortality? *J Neurotrauma* 2013;30:512–518.
- Wang N, Jiang L, Zhu B, Wen Y, The XX, Acute B, et al. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study. *Crit Care* 2015;19:1–11.
- Semler MW, Self WH, Wang L, Byrne DW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, et al. Balanced crystalloids versus saline in the intensive care unit: study protocol for a cluster-randomized, multiple-crossover trial. *Trials* 2017;18:1–13.
- Prieto I, Monsalve M. Redox Biology ROS homeostasis, a key determinant in liver ischemic-preconditioning. *Redox Biol* 2017;12:1020–1025.
- Shields CJ, Winter DC, Manning BJ, Wang JH, Kirwan WORH. Hypertonic saline infusion for pulmonary injury due to ischemia-reperfusion. *Arch Surg* 2003;138:9–14.
- Azoubel G, Nascimento IB, Ferri IIM, Rizoli S. Operating room use of hypertonic solutions: a clinical review. *Clinics* 2008;63:833–840.