

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

Susana Gallego M.*
Luis Ocampo Camberos*
Eliseo Portilla de B.*
David Páez E.*
Rubén Argüero**

Resumen

Durante el choque hipovolémico, se producen alteraciones que contribuyen al deterioro progresivo de la homeostasis circulatoria, además de ser influenciadas por la edematización de células endotiales, los radicales de oxígeno libres, que se producen durante la isquemia y en mayor cantidad durante la perfusión y por la liberación de endorfina.

Para valorar hasta qué punto puede resolverse el estado de choque contrarrestando estos factores, se indujo hipovolemia por extracción de sangre a veinte perros que fueron mantenidos con una presión arterial media de 50 mm/Hg durante 20 minutos, después de lo cual se administraron diferentes medicamentos con el objetivo de evaluar su efectividad para restablecer la estabilidad circulatoria.

Los animales fueron divididos en cuatro grupos. A los del grupo 0 se les administró solución hipertónica Dextrán 60, NaCl 7.5%; a los animales del grupo 1 se les administró solución hipertónica, hiperoncótica y naloxona, antagonista de receptores de opioides. A los del grupo II, se les aplicó una solución hipertónica, hiperoncótica y superoxidodismutasa (SOD) y catalasa (CAT), y enzimas aceptadoras de radicales libres de oxígeno (PEG). A los del grupo III se les administró una combinación de estos medicamentos, esto es, dosis combinadas de naloxona, SOD, CAT y solución hipertónica hiperoncótica (SHH). Se manejó un grupo de animales que fue sometido a choque hipovolémico durante el mismo tiempo, a los que no se les administró ningún medicamento. Los resultados evidencian la capacidad

de la SHH para elevar la presión arterial media y el gasto cardiaco. La combinación de solución hipertónica, hiperoncótica y naloxona produjo un mayor aumento en la presión arterial media y el gasto cardiaco, durante un periodo de 40 minutos. No se manifestó un efecto terapéutico diferente en los grupos tratados con enzimas. La recuperación del gasto cardiaco y de la presión arterial media y por tanto del nivel de perfusión tisular en el grupo testigo, fue deficiente en comparación con los grupos tratados. Se concluye que la combinación de solución hipertónica, hiperoncótica con naloxona, fue la combinación más efectiva de las analizadas para elevar la presión arterial media y el gasto cardiaco en perros sometidos a choque hipovolémico durante periodos de 90 minutos.

Introducción

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 funciones celulares y que en último término se torna irreversible.^{4,12}

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, sobre todo anión superóxido, peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo, 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

Recibido para su publicación el 19 de octubre de 1994.

* Departamento de Fisiología y Farmacología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México. 04510 México, D.F.

** Instituto de Cardiología. Centro Médico Nacional. Av. Cuauhtémoc 345, Col. Doctores. 06760 México, D.F.

liberado durante la fagocitosis deriva de la falta de intercambio del anión superóxido.³

En condiciones normales, existe un sistema de aceptadores de radicales de oxígeno libres, cuyo principal componente es la superoxidodismutasa, que transforma el anión superóxido a peróxido de hidrógeno, que a su vez es reducido a agua en las células, por medio de la catalasa o glutatión peroxidasa.^{8,18}

Lo anterior resalta la importancia que tienen los radicales de oxígeno libres, en la recuperación del paciente con choque hipovolémico, ya que 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.^{9,10}

Por ello, se propone la administración de aceptadores de oxígeno libres (SOD y CAT), como un soporte de gran valor en el tratamiento del choque hipovolémico, ya que 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.^{8,9}

Por otro lado, se sabe que el 30% de la depresión respiratoria que se produce como consecuencia de la isquemia cerebral con hipoxia, se debe a la liberación de péptidos opioides endógenos, principalmente endorfinas. Asimismo, se sabe que la naloxona, a una dosis de 1 mg/kg, es capaz de antagonizar a los receptores de kappa de opioides por los que tienen alta especificidad, impidiendo la depresión respiratoria y la respuesta inotrópica negativa en el aparato cardiovascular por agonistas adrenérgicos, mediada por endorfinas.^{1,2,16}

La naloxona 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.⁶ Su distribución en los tejidos alcanza niveles 6 o 7 veces mayores que en plasma. Inhibe la liberación de radicales superóxidos en los neutrófilos hasta un 30%, actuando a nivel intracelular y no como un aceptador.^{13,17}

Por lo expuesto con anterioridad, quedan claras las ventajas del uso de SSH, naloxona, SOD y CAT, 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 benéfico, por lo que el objetivo del presente estudio fue evaluar la efectividad de la combinación de solución hipertónica, hiperoncótica, naloxona y aceptadores de radicales de oxígeno libres, en el tratamiento del choque hipovolémico en el perro, constituyéndose como la principal hipótesis, el que la combinación de solución hipertónica, hiperoncótica, naloxona, SOD, CAT y SSH, mejorarán la respuesta al tratamiento del choque hipovolémico en el perro, en comparación con la administración individual de cada compuesto.

Material y métodos

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

Se formaron cuatro grupos al azar, de cuatro perros cada uno, los cuales fueron sometidos a anestesia con flunitracepam (0.6 mg/kg IM), ketamina (11 mg/kg IM) y pentobarbital sódico (40 mg/kg IV). Se aplicaron 200 UI/kg IV de heparina. Se colocó una sonda endotraqueal, la que permaneció abierta sin conectarse a un sistema de ventilación para situaciones de emergencia. Se insertó un catéter en arteria femoral izquierda, para extracción de sangre y toma de muestras arteriales y otro en la arteria femoral derecha, para medición de presión arterial media (PAM) mediante un esfignomanómetro. También se insertó un catéter de Swan-Ganz, vía vena yugular derecha para medición de gasto cardíaco por el método de termodilución, y finalmente un catéter venoso central para medición de presión venosa central (PVC) y administración de medicamentos.

Todos los animales fueron sometidos a hemorragia aguda, hasta llegar a 50 mm/Hg de presión media. Se mantuvieron con esta presión durante 20 minutos, mediante sangrado intermitente. En este momento se infundió SHH vía venosa central, a razón de 4 ml/kg. A los animales del grupo testigo (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), CAT (0.7 mg/kg IV) y SHH (4 ml/kg); los del grupo tres (n = 4) recibieron ambas dosis combinadas de naloxona, SOD, CATA y SHH. Los del grupo cuatro (n=4) fueron sometidos a choque hipovolémico durante veinte minutos a 50 mm/Hg de presión arterial y 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 (PVC), presión arterial media (PAM) y gasto cardíaco (GC), hasta completar 90 minutos de observación, que se evaluaron por el método estadístico de Andeva (análisis de varianza que compara las medias de todos los grupos y es paramétrico).

Resultados

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

En el grupo 0, antes del minuto 10, la PAM subió al 62.4% alcanzando su nivel máximo al final del periodo de observación, con 77.9% (Figura 2).

El grupo uno también presentó un aumento importante antes del minuto 10, siguió aumentando hasta alcanzar su porcentaje de recuperación más alto, que

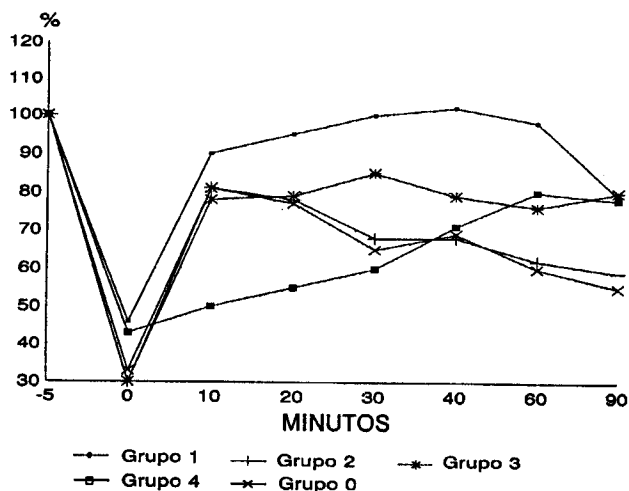


Figura 1. Porcentaje de cambio de gasto cardiaco para todos los grupos

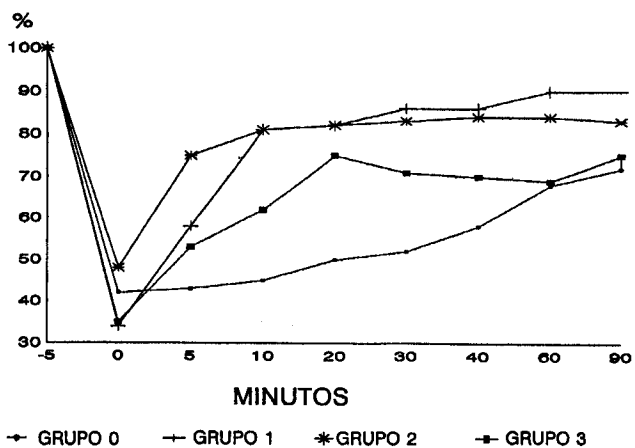


Figura 2. Porcentaje de cambio de PAM para todos los grupos

fue de 90.6% al final del periodo de observación (Figura 2).

En los grupos 2 y 3, 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 (Figura 2). El gasto cardiaco en el grupo testigo estuvo por abajo del 30% hasta después de 30 minutos (Figura 1).

En el grupo 1, el gasto cardiaco alcanzó su mayor porcentaje de recuperación a los 40 minutos, con un valor de 103% (Figura 1).

En el grupo 2, el gasto cardiaco aumentó al minuto 10 hasta 74%, en los siguientes minutos bajó a 63%, manteniéndose 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 hasta 53%.

En el grupo 3, 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.

Durante el periodo de recuperación, se realizó un análisis estadístico de Andeva para gasto cardiaco y para presión arterial media, encontrándose una diferencia significativamente menor ($P < 0.005$), para todos los grupos, excepto para el grupo 2 (solución hipertónica, hiperoncótica, SOD y CAT) en el que no se presentó una diferencia significativa al compararlo con los otros grupos.

Los resultados de la medición de la presión venosa central no fueron significativos en ninguno de los grupos.

Discusión

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 del choque sin la administración de ningún medicamento.

El registro de PAM y QC refleja las condiciones hemodinámicas de los animales, lo suficiente para cubrir los objetivos del trabajo.

Los animales utilizados, seleccionados al azar, fueron sometidos al mismo procedimiento con criterios estandarizados de acuerdo con el modelo establecido; sin embargo, su edad, peso y condiciones físicas no eran uniformes. Tales diferencias pudieron causar variación en los resultados.

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 QC. Las variaciones hemodinámicas producidas por la infusión de este volumen, fueron 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 empleados, según el análisis de Andeva realizado.

En las Figuras 1 y 2 se observa que los animales del grupo testigo (grupo 4) 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. Varios mecanismos 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 cardiaca, contracción del plexo vascular pulmonar de grandes vasos hepáticos y esplénicos, absorción de líquido del tracto gastrointestinal y del espacio intersticial, activación del eje renina angiotensina y liberación de esteroides.⁴

Al término del periodo de observación, el grupo 4

(testigo 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.

Considerando que el porcentaje de volumen perdido en este grupo fue de $41.83 \pm 6.83\%$, se podría afirmar 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 cardiaca. Con una disminución del 50% en el aporte sanguíneo, el flujo coronario disminuye en 40%. Esto predispone a los animales de este grupo a presentar fatiga del miocardio, el factor más importante en la evolución del estado de choque y en la presentación de su fase irreversible.

En el grupo 0, la presión arterial y el gasto cardiaco reflejan una mejoría en la dinámica circulatoria, sólo 5 minutos después de que se administró únicamente SHH. Esto coincide con los trabajos de Michelle *et al.*,⁹ en los que se utilizó SHH y se demostró un incremento del diámetro de la luz capilar en 30% por resolución de edema endotelial, con 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. En este momento, la infusión de SHH representa la ruptura del ciclo isquémico perpetuable en sí mismo, a nivel circulatorio.

Según la opinión de los autores de este trabajo y la de Yones *et al.*,¹⁹ se enfatiza 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 Ferguson⁷ demostraron dilatación de la arteria basilar y aumento del flujo regional cerebral en el perro; asimismo, Hollanday y Faden⁵ demostraron aumento en el rendimiento del ventrículo izquierdo. Dichos efectos se reflejan en el grupo 1 (SHH y 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, tales porcentajes empezaron a disminuir probablemente por la administración necesaria de 1/ml de pentobarbital sódico IV, ya que para entonces los animales mostraron signos de dolor e intranquilidad y un aumento notable en la frecuencia respiratoria.

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 se observó que los perros orinaban al disminuir su estado de inconsciencia. 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 refuerza 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, que no ha producido alteraciones a largo plazo en la función renal.¹⁴

Si bien se informa de acumulación de dextrano en los lisosomas y desarrollo de nefrosis osmótica, ésta desaparece en 24 horas y no es de importancia clínica.¹¹

En el grupo 2 (SHH con SOD y CAT), la recuperación de QC y PAM antes del minuto 10, por efecto del SHH es evidente; sin embargo, no hubo un incremento posterior que pudiera ser atribuido al efecto de SOC y CAT sobre la producción de radicales libres en el miocardio. Esto difiere de los trabajos de Tamura *et al.*,¹⁵ que observaron aumento en el flujo coronario y limitación del daño por reperfusión al utilizar SOD y CAT. 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 testigo en este trabajo, se presentó después de 16 horas. En el trabajo de Velasco *et al.*,¹⁸ también hubo aumento en el flujo regional de miocardio y disminución en la frecuencia de discinesias ventriculares; el efecto se observó después de 24 horas. En el presente trabajo, no fue posible detectar cambios relacionados con el uso del SOD y CAT en los parámetros hemodinámicos estudiados.

Todo esto hace suponer que sus efectos no sean percibidos en un periodo agudo de 90 minutos, o bien, que el grado de isquemia producido, no genere una cantidad importante de radicales de oxígeno libres como para que sea determinante el efecto de SOD y CAT a este nivel.

Las enzimas utilizadas estuvieron expuestas a temperatura ambiente y fueron diluidas en agua inyectable y pasadas por un filtro millipore (0.22 m) para dosificación y esterilización. Es posible que estos procedimientos hayan disminuido la potencia de las enzimas y por ello no se manifestó efecto en los animales. Tales observaciones se aplican también para el grupo 3, en el que se usó SHH, naloxona, SOD y CAT, aunque en este grupo los porcentajes de elevación fueron más altos, quizá por efecto de la naloxona. Los cambios fueron menores que en el grupo 1 (SHH con naloxona), sin embargo, no se tiene ningún informe de interacción negativa entre estos fármacos, que justifique dicho comportamiento. En el grupo 4 (choque testigo), pese al incremento en el tono simpático que se produce en respuesta a una hemorragia aguda y que provoca vasoconstricción,⁴ las resistencias periféricas no sufrieron modificación alguna en ningún momento (Figura 3).

Por otro lado, al momento de la administración de SHH, las resistencias bajan por el aumento simultáneo de la luz capilar, simultáneo también 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 ende la circulación cerebral.

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

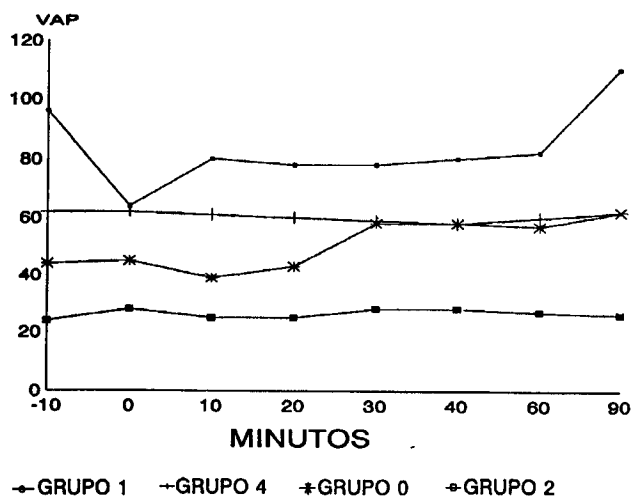


Figura 3. Resistencias periféricas para todos los grupos

bajaron durante el periodo de choque (Figura 3). Después de la administración de SHH y naloxona, aumentaron hasta un nivel cercano basal, lo que pudiera indicar recuperación de las funciones centrales que determinan el tono vasomotor, por efecto de la SHH en la microcirculación, y de la naloxona en salto el sistema nervioso central, donde mantiene el flujo sanguíneo a niveles satisfactorios, aun en condiciones de hipotensión,¹ y que aumenta las resistencias periféricas a expensas del gasto cardíaco.⁷

Se concluye que el 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.

Abstract

Many alterations are produced due to the hypovolemic shock. These alterations contribute to a progressive deterioration on homeostasis, and are influenced by the endothelial cell oedematization. Oxygen free radicals are produced during ischaemia and in major quantity during the reperfusion and by the endorphine liberation. To test the way this shock can be stroken back, hypovolemia was induced in twenty dogs by extracting blood from them. Arterial pressure was kept at 50 mm/Hg for 20 minutes and afterwards, different drugs were administered in order to evaluate their effectiveness on circulatory stability. Animals were divided in 4 groups: Group 0 was administered a hyperoncotic, hypertonic solution (Dextran 60, NaCl 7.5%); Group 1 was administered a hyperoncotic, hypertonic solution plus naloxone, which is an opioid receptor antagonist; Group 2 received a hyperoncotic, hypertonic solution plus dismutase superoxide and catalase enzymes that accept oxygen free radicals, and Group 3 got a combination of all the drugs mentioned above. Another group was submitted to a hypovolemic shock, but was not treated. Results show that hyperoncotic, hypertonic solutions increased arterial

pressure and cardiac output. The combination of the hyperoncotic, hypertonic solution plus naloxone produced a higher blood pressure and increased the cardiac output for forty minutes. There was no different therapeutical effect in the group treated with enzymes or cardiac output and arterial pressure recuperations and therefore, the tissue perfusion level in the control group was defective in comparison to the treated groups. It is concluded that the hyperoncotic, hypertonic solution plus naloxone proved to be the most effective combination during a 90 minute period.

Literatura citada

1. Evans, J.M., Hogg, M.I., Lunn, J.M. and Rosen, M.: Degree and duration or reversal by naloxone effects of morphine in conscious subjects. *Br. med. J.*, 2: 589-591 (1974).
2. Faden, A. and Holladay, J.W.: Opiated antagonist: A role in the treatment of hypovolemic shock. *Science*, 20: 317-318 (1979).
3. Fantone, J.C. and Ward, P.A.: Role of oxygen derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions. *Am. J. Pathol.*, 107: 398-413 (1982).
4. Guyton, A.C.: Choque circulatorio; fisiología y tratamiento. En: Tratado de Fisiología Médica. 7a ed. Editado por: Guyton, A.C., 325-334. *Interamericana-McGraw-Hill*, México, D.F., 1988.
5. Holladay, J.W. and Faden, A.I.: Naloxone reversal of endotoxine hypotension suggest role of endorphins in shock. *Nature*, 275: 449-450 (1978).
6. Law, W.R. and Ferguson, J.L.: Effects of naloxone on regional blood flow during endotoxin shock in conscious rat. *Am. J. Physiol.*, 253: 424-433 (1978).
7. Law, W.R. and Ferguson, J.L.: Respiratory compensation and acidosis in endotoxin shock: Effect of naloxone in conscious rats. *Circ. Shock*, 21: 65-78 (1987).
8. Michelle, B., Manning, A.S. and Hearse, D.J.: Reperfusion arrhythmias: Dose-related protection by anti-free radical interventions. *Am. J. Physiol.*, 256: 1344-1352 (1989).
9. Michelle, B., Mazoni, C.M., Borgstrom, P., Intaglieta, M. and Anfors, J.E.: Capillary narrowing in hemorrhagic shock is rectified by hyperosmotic saline Dextran reinfusion. *Circ. Shock*, 31: 407-418 (1990).
10. Mohamed, O., Jeroudi, F., Bharati, S.P. and Bolli, R.: Effect of superoxide dismutase and catalase given separately on myocardial "stunning". *Am. J. Physiol.*, 259: 889-899 (1990).
11. Portilla, B.E.: Análisis citológico, histológico y estructural de riñón de conejos sometidos a hemodilución extrema con dextranos. Tesis de licenciatura. *Fac. de Med. Vet. y Zoot.* Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1986.
12. Roland, J.K.: Shock, patofisiología y manejo. En: *Terapéutica Veterinaria*. Editado por: Kirk, W.R., 49-55. *CECSA*, México, D.F., 1988.
13. Simpkins, C.D., Ives, N., Johnson, M. and Tate, E.: Naloxone inhibits superoxide release from human neutrophils. *Life Sci.*, 37: 1381-1386 (1985).
14. Sondeem, J.L., Ho, H., Gunther, R.D., Wade, C.D. and Dubick, M.A.: Resuscitation with 7.5% saline, 6% Dextran improves renal function in dehydrated sheep following hemorrhage. Proceedings of the Salt 5 Congress. Houston, Texas. 1992. 232-235. *S/E Houston, Texas* (1992).
15. 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).
16. Thorton, S.N. and Parrot, R.F.: Naloxone affects the release of cortisol, but not of vasopressin in dehydrated sheep. *Acta Endocrinol.*, 120: 50-54 (1989).

17. Toledo, H.L., Frantzis, P., Prough, D., Hilchenbach, G. and Gutierrez, V.R.: Acute mesenteric small bowel ischemia in the rat. *Transplant. Res.*, 49: 830-832 (1990).
18. Velasco, T.I., Rocha, M., Oliveira, A. and Silva, R.N.: Oxygen free radical during haemorrhagic shock. *Crit. Care Med. Q.*, 8: 261-264 (1989).
19. Yones, R.N., Ching, D.C., Goldenberg, M.H., Franco, F.K., Santos, A.M. and Birolini, K.: Hypertonic saline Dextran in the treatment of haemorrhagic shock. Proceedings of the Salt 5 Congress. Houston, Texas. 315-318. 1992. S/E. Houston, Texas (1992).