

## Original

# Revisión bibliográfica sobre el empleo de suero salino hipertónico

I. Soteras, J. M. Fácil, E. Capella, M. Bernabé, F. Desportes, M. Montañés, G. Arruebo

UNIDAD DE RESCATE EN MONTAÑA 061 ARAGÓN.

## RESUMEN

**O**bjetivo: La técnica de resucitación con volúmenes pequeños (RVP) consiste en la administración de 250 ml de suero salino hipertónico al 7,5% acompañado o no de distintos coloides. Peculiaridades de nuestro sistema de trabajo nos hicieron plantear la posibilidad iniciar el uso de sueros hipertónicos.

**Métodos:** Revisión bibliográfica no sistemática de fuentes primarias y secundarias, por medio de cuestiones propuestas previamente para conocer, los mecanismos de acción y describir las indicaciones en el ámbito extrahospitalario.

**Resultados:** Valorando los estudios clínicos hasta la fecha, parece que la técnica de resucitación con volúmenes pequeños es superior al tratamiento estándar, ya que mejora más rápido la microcirculación y con ello el funcionamiento de cada órgano, particularmente en los pacientes con traumatismo craneoencefálico e hipotensión en ámbito extrahospitalario.

**Conclusiones:** La RVP por medio de sodio hipertónico y coloide asociado ha sido estudiada con anterioridad y comercializada en otros países. Esta técnica en nuestras circunstancias de trabajo es segura y más beneficiosa que el tratamiento convencional del shock hipovolémico asociado al traumatismo craneoencefálico (TCE).

**Palabras clave:** Suero salino hipertónico. Resucitación.

## INTRODUCCIÓN

Conocemos la técnica de resucitación con volúmenes pequeños. La más estudiada es la que consiste en la administración de 250 ml de suero salino hipertónico al 7,5% más un 6% de Dextrano 70, a administrar de 2 a 5 minutos.

En nuestro centro de trabajo tenemos algunas peculiaridades respecto otras unidades de urgencias. Esto nos hizo plantear la posibilidad iniciar el uso de sueros hipertónicos, aunque en nuestro

## ABSTRACT

### Use of hypertonic saline: a bibliography review

**T**he "resuscitation with small volumes" (RSV) technique is well known; it involves the administration of 250 ml 7.5% hypertonic saline with or without various associated colloids. A number of peculiarities in our work system led us to proposing the possibility of using hypertonic saline. Through a non-systematic bibliographic review of primary and secondary sources using previously defined questions we tried to ascertain the mechanisms of action and to describe the indications in the extrahospitalary environment. After an assessment of clinical studies to date, it would appear that the RSV technique is superior to the standard therapy, as it achieves faster improvement of microcirculation and thus of the function of each organ, particularly in patients with cranio-encephalic traumatism and arterial hypotension in the extrahospitalary setting. RSV using hypertonic saline and an associated colloid has been studied previously and has been marketed in other countries. In our work conditions, this technique is safe and achieves more benefit than conventional management of hypovolemic shock associated to cranio-encephalic traumatism.

**Key Words:** Hypertonic saline. Resuscitation.

país no estén comercializados. Sobre todo en el tratamiento de los pacientes politraumatizados que sufren shock hipovolémico.

Nuestra unidad combina los servicios convencionales de UVI-Móvil (Ambulancia Medicalizada De Emergencias-AD-ME) con los rescates al accidentado en montaña.

Queremos destacar estas peculiaridades de nuestro centro de trabajo:

- Los pacientes que atendemos con shock hipovolémico suelen tener asociado traumatismos craneo encefálicos (ci-

**Correspondencia:** I. Soteras Martínez  
 UME Sabiñánigo  
 061 Aragón  
 22600 Sabiñánigo (Huesca)  
 E-mail: inigosoteras@yahoo.es

Fecha de recepción: 26-11-2004  
 Fecha de aceptación: 17-11-2005



clistas, precipitados en montaña, obreros de la construcción).

- Nos movemos frecuentemente en temperaturas extremas. Si administramos grandes cantidades de fluidos podemos inducir al paciente a hipotermia. Además fármacos como el manitol nos resultan inútiles.

- En muchas ocasiones tenemos que cargar con mochilas medicalizadas de gran peso, por lo que tenemos limitación con la cantidad de sueros que transportamos.

- Los tiempos de ejecución de la asistencia al accidentado tienen que ser rápidos por distintas situaciones como, el clima, la llegada del ocaso, etc. Por otro lado, la duración del transporte es larga en comparación con otras unidades.

Existen otras peculiaridades comunes a todos los servicios de urgencias pero queremos comentar:

- En Estados Unidos el trauma es la principal causa de muerte de 1 a 44 años.

- Y cada año se registran medio millón de TCE, de los cuales 100.000 morirán y 90.000 sufrirán daños graves irreversibles<sup>1</sup>.

## OBJETIVOS

El objetivo principal del presente trabajo es, mediante una revisión bibliográfica, conocer esta técnica más ampliamente y saber si tenemos suficientes pruebas científicas para añadir a nuestro “arsenal terapéutico” el suero salino hipertónico y la técnica de resucitación con volúmenes pequeños con total seguridad.

### Objetivos secundarios

1. Conocer más ampliamente en qué consiste este tipo de tratamiento.
2. Entender los mecanismos de acción de los sueros salinos hipertónicos.
3. Conocer en qué casos está demostrada su efectividad.
4. Entender los posibles efectos adversos.
5. Conocer los protocolos del uso de los sueros salinos hipertónicos, valorar si es posible su uso en nuestro medio y conocer en que pacientes podemos usarlo.
6. Saber si tiene ventajas sobre otras medicaciones.

## MÉTODOS

La estrategia de búsqueda fue por medio de cuestiones propuestas previamente, y revisando estas preguntas en fuentes

primarias (MEDLINE, EMBASE e Índice Médico Español) y secundarias (*Bestbets, The Cochrane Library, Bandolier, Evidence-Based Medicine*).

Usamos las palabras clave (*Hypertonic solutions or saline solution or hypertonic saline*), (*craniocerebral trauma or head injury or brain injury*), (*brain edema or intracranial hypertension*), (*mannitol*), (*prehospital or emergency medical service*).

## RESULTADOS

### ¿Cuáles fueron los comienzos de la investigación con sueros salinos hipertónicos?

El concepto de resucitación con volúmenes pequeños comenzó a describirse de manera esporádica en la literatura médica desde los últimos años de la guerra mundial, ya que se requerían transportes prolongado y existían grandes problemas logísticos<sup>2,3</sup>.

El primer uso clínico del suero hipertónico (SH) se describe en 1926, cuando Silver lo utiliza al 5% para el tratamiento de enfermedad de Burger<sup>4</sup>.

No aparecieron hasta los años 80 estudios con soluciones altamente hipertónicas de NaCl (SH). Se demostró en Brasil, con un estudio realizado en perros, que volúmenes relativamente pequeños (4 mL/Kg), de suero hipertónico (SH) al 7,5%, (2400 mOsm/L) producían la recuperación inmediata y duradera (6 horas) de la presión arterial, gasto cardíaco y vasodilatación periférica, y se apreció sólo una hipernatremia moderada como efecto secundario<sup>5</sup>.

Los primeros ensayos clínicos se realizaron a una serie de 12 pacientes con estado de shock refractario al tratamiento con 5 l de cristaloides, sangre e inotropos. Se les administró SH de 50 ml en 50 ml hasta llegar a 200 ml. En 11 pacientes se alcanzó suficiente tensión para que recuperasen la conciencia y emitieran orina. Nueve fueron dados de alta<sup>6</sup>.

En 1985 se describe por primera vez la asociación con Dextrano 70. Smith, Kramer, y colaboradores estudian en ovejas seis soluciones distintas todas ellas hipertónicas. Se sustentó que la más duradera e intensa era la asociación de suero salino hipertónico al 7,5% más 6% de Dextrano 70 (SHD)<sup>7</sup>. Estas conclusiones se experimentan en humanos con estudios posteriores, corroborando lo realizado en animales<sup>8</sup>.

Multitud de estudios han investigado la eficacia, y la dosis óptima de las diferentes soluciones hipertónicas. Primero el S.H. al 7,5%, y posteriormente asociado a coloides, 6% de Dextrano 70 (SHD) o 7,5% de SH más 6% de *Hidroxyethyl starch* 200,000 (SHH)<sup>9,10</sup>.

## ¿Cuáles son los mecanismos de acción del SH?

Los mecanismos de acción más ampliamente descritos son:

La expansión de volumen transitoria más potente y rápida que los demás sueros empleados con anterioridad.

Este aumento de volumen viene aportado desde el espacio extravascular por la diferencia de las concentraciones de osmolaridad que se forman al introducir el suero hipertónico en el torrente circulatorio<sup>8,11</sup>. Pero para explicar la potencia y rapidez de acción que tienen estas soluciones hipertónicas tienen que influir también otros mecanismos distintos a los que usan los sueros regulares.

Un reflejo simpático-parasimpático a nivel pulmonar que produciría una vasoconstricción venosa y una vasodilatación precapilar actuando directamente sobre el músculo liso<sup>12</sup>. Algunos investigadores han sugerido la existencia de efectos a nivel central<sup>13</sup>.

Una explicación más reciente y que parece más importante es que este volumen también viene donado por el espacio intracelular, que evita así el edema celular, ya que restaura la bomba de Na/K, y con ello el pH, Ca, y niveles de ATP. Las células que más contribuyen a esto son las endoteliales y los glóbulos rojos<sup>8,14</sup>.

En estudios han concluido que desde el punto de vista de volumétrico, la administración de 250 ml de SHD a un paciente de 70 Kg que ha perdido 2 l de sangre equivaldría a administrarle 700 ml de sangre. Esto si lo quisiésemos hacer con Ringer Lactato necesitaríamos administrarle 3 l para los mismos efectos<sup>15</sup>.

Estudios recientes también han demostrado que desde el punto de vista cinético, que 250 ml de S.H. es 4 veces superior al mismo volumen de suero al 0,9% y si añadimos el dextrano esta superioridad es de 7 veces<sup>16</sup>.

Dentro de los efectos a nivel cardiaco y vascular, destacamos el aumento del gasto cardiaco gracias al aumento de la precarga por la expansión intravascular y la disminución de las resistencias periféricas. También aumenta la contractilidad y el ritmo cardiaco<sup>17</sup>.

Cuando administramos soluciones hipertónicas, el H<sub>2</sub>O es movilizada primero de las células endoteliales y de los glóbulos rojos de los tejidos ya edematizados, con lo que mejora la perfusión del territorio capilar<sup>28, 19 20</sup>.

Se ha descrito una mejora de la función renal, al incrementar el flujo renal y el filtrado glomerular gracias a la diuresis osmótica<sup>21</sup>.

A nivel inmunológico sabemos que: en la respuesta fisiológica al traumatismo y el sangrado están involucradas res-

puestas celulares y moleculares muy complejas. Macrófagos, leucocitos, polimorfonucleares llegan al lugar afectado y liberan mediadores de la inflamación, que producen isquemia a nivel capilar, al adherirse a las células endoteliales.

Están relacionadas también hormonas como catecolaminas, cortisol, glucagón, e interleukinas (IL-6, IL-8, IL-10), reactantes de fase aguda, radicales libres, factores de crecimiento, etc.<sup>22</sup>.

Conocemos así mismo que la hipovolemia e la hipoperfusión produce una inmunosupresión postraumática y ésta a su vez está relacionada con un aumento de casos de SDRA (síndrome distrés respiratorio del adulto), FMO (fracaso multiorgánico), sepsis<sup>23</sup>.

Nolte et al.<sup>19</sup>, observaron que la adhesión de leucocitos a la pared celular del endotelio era significativamente menor en los hámsteres tratados con SHD que en los tratados con isotónicos. También disminuía los niveles de cortisol y aldosterona.

Los investigadores concluyen que por su efecto inmunomodulador, se debería dar el suero salino hipertónico cuanto antes, para que al paciente se le facilite formación de su respuesta inmune y disminuyan casos de SDRA, FMO y sepsis<sup>2</sup>.

## ¿Qué evidencias encontramos en la literatura médica sobre el uso de los sueros salinos hipertónicos?

### *Suero salino hipertónico en pacientes con shock hipovolémico*

Ya desde los primeros estudios se valoró la supervivencia de los pacientes con shock hipovolémico cuando se trataban con alguna solución hipertónica, y se comparó con los que recibían el tratamiento convencional. Estos resultados fueron muy esperanzadores<sup>5,24</sup>.

Se han realizado numerosos estudios randomizados controlados prospectivos a doble ciego, para probar la eficacia del SH y SHD como primer tratamiento del shock hipovolémico<sup>25-28</sup>. En la mayoría de estos primeros estudios se observó un aumento significativo de la presión arterial, pero no aumentos de la supervivencia significativos.

Wade et al.<sup>29</sup>, en 1997 realizó un metaanálisis extenso de 14 estudios randomizados prospectivos realizados hasta la fecha, en que se hubiese usado sueros hipertónicos, para determinar si estos mejoraban la supervivencia en pacientes con hipotensión por traumatismo. Diferenció los que estaban tratados con SH o con SHD y los comparó con sueros isotónicos. La cantidad administrada fue siempre 250 ml. En todos posteriormente se continuaba el tratamiento estándar. Se valoró la supervivencia a 30 días. Del grupo de SH, ningún estudio obtuvo diferencias significativas. En el grupo del SHD, to-



dos menos un estudio, obtuvieron mejora de la supervivencia. Y casi significación estadística en los dos estudios siguientes:

En un estudio en Sao Paulo a nivel intrahospitalario en pacientes con tensión de <70 mmHg se observó que mejoraba significativamente la supervivencia<sup>27</sup>. Un estudio multicéntrico en EE.UU. demostró diferencias significativas. Pero en aquellos pacientes que posteriormente requerían una intervención quirúrgica (422 pacientes en 13 meses de estudio randomizado controlado prospectivo), llegaron a la conclusión que el SHD mejoraba la supervivencia en un 3,5% respecto al tratamiento habitual. ( $p=0,07$ )<sup>2</sup>.

Wade posteriormente pudo demostrar un significativo descenso de la mortalidad en los pacientes que habían sido tratados primero con SHD no con sueros isotónicos, gracias a un metaanálisis esta vez individualizado<sup>30</sup>, y otro estudio de pacientes con shock hipovolémico y trauma penetrante que posteriormente eran intervenidos quirúrgicamente<sup>31</sup>.

Una revisión Cochrane en 2004, demuestra una tendencia a la mejoría y concluye con la necesidad de realizar más estudios<sup>32</sup>.

Podemos resumir que el número de pacientes de cada estudio es escaso e insuficiente para determinar una mejora de la supervivencia estadística. Pero sí existe una mejora evidente y esperanzadora en el uso de los sueros salinos hipertónicos en los pacientes con shock hipovolémico.

#### *Suero salino hipertónico en pacientes con shock hipovolémico y T.C.E.*

En el traumatismo cráneo-encefálico hay factores que influyen en la evolución del mismo. Unos sobre los que no podemos actuar, como la intensidad del traumatismo, o la edad del accidentado, otros sobre los que sí podemos como la hipoxia e hipovolemia<sup>33</sup>.

Existen estudios que asocian un aumento de la mortalidad cuando ha existido un episodio de hipotensión, aunque no haya existido hipoxia, viendo así la necesidad de tratar estos episodios de hipotensión de manera eficaz<sup>34</sup>.

Se ha demostrado que estos episodios de hipotensión sistémica junto con la elevación de la presión intracraneal (PIC), son los únicos factores independientes que aumentan la mortalidad en el TCE. Estos además pueden ser tratados en la actuación inicial<sup>35</sup>.

Los estudios han señalado también la importancia de mantener una correcta tensión de perfusión cerebral (CPP), que está determinada por la relación entre la tensión arterial sistémica y presión intracraneal<sup>36</sup>. Para mantener una tensión de perfusión cerebral de unos 70 mmHg, es necesario una Tensión arterial entre 90 y 105 mmHg (siempre que la PIC esté entre 20 a 25 mmHg)<sup>37</sup>.

El tratamiento de sueroterapia habitual del T.C.E. asociado a politraumatismo ha consistido en el uso de cristaloides solos o asociados con coloides<sup>38</sup>.

Existen numerosos estudios clínicos para valorar el uso de SH o SHD como elección en el TCE asociado a hipotensión<sup>38-41</sup>.

Destacamos un análisis de cohortes (de 6 estudios previos) de Wade et al. de 223 pacientes con TCE grave e hipotensión que fueron tratados con 250 ml de SHD en comparación con tratamiento habitual con Ringerlactato. Valoraron la supervivencia en 24 horas. Demostró que tenían el doble de posibilidades de sobrevivir en los tratados con SHD<sup>42</sup>.

Vemos así que aunque sin significación estadística, las soluciones hipertónicas son efectivas en los pacientes con TCE asociados a politraumatismos, por combinar efectos sobre la PIC y la CPP.

#### *¿Existen evidencias para tratar la elevación de la PIC de estos pacientes con SH como primera elección en detrimento de el manitol?*

A nivel extrahospitalario no existen evidencias todavía si el uso de manitol mejora o empeora la supervivencia de los pacientes<sup>43</sup>.

En un estudio de 20 pacientes con PIC elevada refractaria a tratamientos (necesitaban sedación alta para ser controlados), se concluye que el SHD es al menos tan eficaz como el manitol en el tratamiento inicial de la hipertensión intracraneal<sup>44</sup>.

Si el TCE se asocia a hipovolemia postraumática se debe valorar el beneficio del efecto hemodinámico del SHD frente al manitol<sup>45</sup>.

#### *¿Es recomendable su uso a nivel extrahospitalario?*

Cuando hablamos a nivel extrahospitalario parece que los estudios hablan más a favor del uso de sueros hipertónicos, ya que los estudios lo usan siempre como tratamiento inicial, y éste se debe realizar fuera del hospital<sup>46</sup>.

A mediados de los 80 encontramos el primer estudio del SHD a nivel extrahospitalario<sup>25</sup> realizado por Holcroft et al, estudio prospectivo randomizado que demostró tensiones más altas y mejor supervivencia de los pacientes tratados con hipertónicos más coloides, que los tratados con sueros isotónicos.

Existen estudios hechos por paramédicos y en helitransporte sanitario, porque concluyen que los tratados con RVP llegan a urgencias con mejor presión sistólica, y existe mejoría en la supervivencia aunque sin diferencias significativas<sup>47,48</sup>.

Kramer y Wade realizan un metaanálisis donde la mayoría de estudios se había usado SH o SHD a nivel extrahospitalario

rio. Demostró la seguridad del uso del SHD, así como un aumento de la supervivencia en un 5,1% respecto el tratamiento convencional<sup>49</sup>.

En un estudio más reciente, en marzo de 2004 en JAMA<sup>50</sup> se revisaron 229 pacientes con TCE más hipovolemia a nivel extrahospitalario, compararon SHD y Ringerlactato. No hubo diferencias significativas en las determinaciones de sodio a la llegada al hospital, en la supervivencia en el hospital, en la supervivencia y estado neurológico a los 6 meses. En este estudio se demuestra al menos la misma seguridad que los tratamientos convencionales.

#### *¿Ofrece algún beneficio el añadir dextrano en el suero?*

Existen estudios que concluyen que el añadir dextrano a la resuscitación con volúmenes pequeños mejora la respuesta inicial cardiovascular, como el mantenimiento de esa respuesta. Así como que la concentración óptima es al 6% de dextrano 70<sup>51</sup>.

Estudios experimentales con microesferas radiactivas para medir el flujo de sangre a los órganos, demuestran que tanto el riñón como el mesenterio mejoran su perfusión al añadir 10% de Dextrano al SH al 7,2%<sup>52</sup>.

Observamos que los estudios que más diferencias demuestran a favor de su uso son los realizados con SHD como el Estudio Multicéntrico Americano<sup>2</sup>, y Younes en Sao Paulo<sup>37</sup>, y si se ha demostrado alguna diferencia estadísticamente significativa (Wade et al.)<sup>29,31,39</sup> ha sido con Dextrano asociado.

En el tratamiento de la PIC no parece existir diferencias significativas entre los S.H. con y sin dextrano<sup>40</sup>.

Esta mejoría de los resultados a favor del SHD se sigue manteniendo en estudios clínicos más recientes y a nivel extrahospitalario<sup>53</sup>.

#### **¿Efectos secundarios?**

Complicaciones en estudios experimentales se han descrito como: hemorragia descontrolada, hipernatremia, hipokalemia, hemoglobinuria, arritmias, anafilaxia, trastornos de la coagulación, necrosis tisular pero su aparición en estudios clínicos es controvertida<sup>54</sup>.

Existen estudios donde desaconsejan su uso en politraumatizados, a nivel extrahospitalario por el riesgo de hemorragia interna descontrolada<sup>55,56</sup>.

En otros estudios nos desaconsejan su uso por el riesgo de resangrado, como en los traumatismos penetrantes y cerrados<sup>57</sup>, aunque no existen evidencias clínicas del aumento de la mortalidad<sup>58</sup>. Estos mismos autores recomiendan para evitar estos efectos indeseable aumentar el tiempo de administración del SHD y comenzar el aporte de fluidos después de 15 minutos<sup>59</sup>.

La osmolaridad plasmática que aumenta debido a la hipernatremia (9 mEq/l más que el grupo control), vuelve a la normalidad en 4 ó 6 horas. En estudios clínicos han alcanzado niveles hasta 165 mmol sin efectos adversos neurológicos<sup>2</sup>.

Se ha sugerido reacciones anafilácticas con el dextrano pero en ninguno de los estudios clínicos que se han revisado han aparecido<sup>2,58</sup>. Los trastornos de la coagulación o errores en la determinación de pruebas cruzadas aparecen a concentraciones más altas<sup>59</sup>.

## **DISCUSIÓN**

Concluimos, por la gran cantidad de trabajos que hemos revisado, que el uso de soluciones hipertónicas es seguro, más de 35 ensayos clínicos con más de 2.000 pacientes sin ninguna complicación.

La composición más estudiada y óptima es la que consiste en 250 ml de suero salino hipertónico al 7,5% + un 6% de Dextrano 70, a administrar de 2 a 5 minutos.

El número de pacientes estudiados es escaso e insuficiente para determinar una mejora de la supervivencia estadística, pero sí existe una mejoría evidente y esperanzadora en el uso de los sueros salinos hipertónicos con Dextrano.

En el tratamiento de la PIC ha demostrado tanta eficacia como el manitol, pero en el contexto de hipovolemia asociada y medios hostiles, es claramente ventajosa la utilización de SHD.

Los pacientes que más se benefician del tratamiento son los pacientes con hipotensión y TCE asociado en el ámbito extrahospitalario.

#### **Recomendaciones para uso extrahospitalario del SHD**

- Pacientes con T.C.E. con Glasgow menor o igual a 8. Pacientes politraumatizados en shock grave con o sin T.C.E. Administrar 250 ml de SHD. en 5' a 10'.
- En otros tipos de politraumatizados si el tiempo de traslado es mayor de 30', y tensión sistólica <90 mmHg. Administrar 250 ml de S.H.D. en 5' a 10'. No iniciar antes de 15'.
- En otros tipos de politraumatizados si el tiempo de traslado es menor de 30'. NO administrar. Después continuar con el tratamiento de fluido de la terapia convencional.
- En caso de deterioro en el que se sospeche resangrado suspender el SHD y continuar con cristaloides a ritmo de 1000 ml en 30 minutos<sup>59</sup>.



## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Eileen M. Hypertonic Saline May Help Victims of Blunt Trauma. <http://www.washington.edu/medicine/hmc/overview/studies/esd.html>
- 2- Mattox KL, Manningas PA, Moore EE, Mateer JR. Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post-traumatic hypotension. The USA Multi-center Trial *Ann Surg* 1991;213:482-91.
- 3- Pope A, French G, Longnecker DE. Committee on Fluid Resuscitation for Combat Casualties. Executive summary. *Fluid Resuscitation*. Washinton, DC. National Academy Press 1999;1-7.
- 4- Silver S. The treatment of tromboangiitis obliterans by intravenous injection of hypertonic salt solution. *JAMA* 1926;86:1759-61.
- 5- Velasco IT, Pontieri V, Rocha e Silva M Jr, Lopes OU. Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1980;239:664-73.
- 6- De Felipe JJ, Timoner J, Velasco IT, Lopes OU, Rocha e Silva JM. Treatment of refractory hypovolaemic shock by 7.5% sodium chloride injections. *Lancet* 1980;2:1002-4.
- 7- Smith GJ, Kramer GC, Perron P, Nakayama S, Gunther RA, Holcroft JW. A comparison of several hypertonic solutions for resuscitation of bleed sheep. *J Surg Res* 1985;39:517-28.
- 8- Kramer GC, Perron P, Lindsey DC, Ho HS, Gunther RA, Holcroft JW. Small-volume resuscitation with hypertonic saline dextrane solution. *Surgery* 1986;100:239-47.
- 9- Kreimeier U, Frey L, Messmer K. Small volume resuscitation. *Anaesthesiology* 1993;6:400-8.
- 10- Schimetta W, Schochl H, Kroll W, Polz W, Polz G, Mauritz W. Safety of hypertonic hyperoncotic solutions-a survey from Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:89-95.
- 11- Wolf MB. Plasma volume dynamics after hypertonic fluid infusions in nephrectomized dogs. *Am J Physiol* 1971;221:1392-5.
- 12- Allen DA, Schertel ER, Schmal LM, Muir WW. Lung innervation the hemodynamic response to 7% sodium chloride in hypovolemic dogs. *Circulatory Sock* 1993;38:189-94.
- 13- Hjelmqvist H, Gunnarsson U. Comparison between the effects of central and systemic hypertonic NaCl on hemodynamic responses to hemorrhage in sheep. *Shock* 1995;3:355-61.
- 14- Mazzoni MC Borgstrom P, Arfors KE, Intaglietta M. Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. *Am J Physiol* 1988;255:629-37.
- 15- Vassar MJ, Holcroft JW. Use of hipertonis-hiperoncotic fluids for resuscitation of trauma patients. *J Intensive Care Med* 1992;7:89-98.
- 16- Drobin D, Hang RG. Kinetics of isotonic and hyperoncotic plasma volume expanders. *Anesthesiology* 2002;96:1371-80.
- 17- Ben-Haim SA, Edoute Y, Hayam G, Better OS. Sodium modulates inotropic response to hyperosmolarity in isolated working rat heart. *Am J Physiol* 1992;263:1154-60.
- 18- Mazzoni MC, Intaglietta M, Cragoe EJ Jr, Arfors KE. Amiloride-sensitive Na<sup>+</sup> pathways in capillary endothelial cell swelling during hemorrhagic shock. *J Appl Physiol* 1992;73:1467-73.
- 19- Nolte D, Bayer M, Lehr HA, Becker M, Krombach F, Kreimeier U, Messmer K. Attenuation of postischemic microvascular disturbances in striated muscle by hyperosmolar saline dextran. *Am J Physiol* 1992;263:1411-6.
- 20- De Barros LF, Baena RC, Velasco IT, Rocha e Silva M. Early hemodynamic effects of the rapid infusion of sodium chloride dextran-70 hypertonic solution as treatment for hemorrhagic shock in dogs. *Arq Bras Cardiol* 1993;61:217-20.
- 21- Shackford SR, Norton CH, Todd MM. Renal, cerebral and pulmonary effects of hypertonic resuscitation in a porcine model of hemorrhagic shock. *Surgery* 1988;104:553-60.
- 22- Kim PK, Deutschman CS. Inflammatory responses and mediators. *Surg Clin North Am* 2000;80:885-94.
- 23- Coimbra R, Junger WG, Hoyt DB, Liu FC, Loomis WH. Immunosuppression following hemorrhage is reduced by hypertonic saline resuscitation. *Surg Forum* 1995;46:84-7.
- 24- Rocha e Silva M, Velasco IT, Nogueira da Silva RI, Oliveira MA, Negraes GA, Oliveira MA. Hyperosmotic sodium salts reverse severe hemorrhagic shock: other solutes do not. *Am J Physiol* 1987; 253: 751-62.
- 25- Holcroft J, Vassar M, Turner J, Derlet R. 3% NaCl and 7.5% NaCl/Dextran 70 in the resuscitation of severely injured patients. *Ann Surg* 1987;206:279-88.
- 26- Vassar MJ, Perry C Holcroft J. Analysis of potential risk associated with 7.5% sodium chloride resuscitation of traumatic shock. *Arch Surg* 1990;125:1309-15.
- 27- Younes RN, Aun F, Accioly CQ, Casale LPL. Hypertonic solutions in the treatment of hypovolemic shock: a prospective randomized study in patients admitted to the emergency room. *Surgery* 1992;111:70-2.
- 28- Younes RN Birolini. Hypertonic/hyperoncotic solution in hypovolemic patients: experience in the emergency room. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 2002;57:124-8.
- 29- Wade CE, Kramer GC, Grady JJ, Fabian TC, Younes RN. Efficacy of hypertonic 7.5% saline and 6% dextran-70 in treating trauma: a meta-analysis of controlled clinical studies. *Surgery* 1997;122:609-16.
- 30- Wade C, Grady J, Kramer G. Efficacy of hypertonic saline dextran (HSD) in patients with traumatic hypotension: meta-analysis of individual patient data. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1997;110:77-9.
- 31- Wade CE, Grady JJ, Kramer GC. Efficacy of hypertonic saline dextran fluid resuscitation for patients with hypotension from penetrating trauma. *J Trauma* 2003;54:144-8.
- 32- Bunn F, Roberts I, Tasker R, Akpa E. Hypertonic versus isotonic crystalloid for fluid resuscitation in critically ill patients (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2004;1.
- 33- Chesnut RM, Marshal LF, Klauber MR, Blunt BA. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* 1993;34:216-22.
- 34- Manley G, Knudson MM, Morabito D, Damron S, Erickson V, Pitts L. Hypotension, hypoxia, and head injury: frequency, duration, and consequences. *Arch Surg* 2001;136:1118-23.
- 35- Schreiber MA, Aoki N, Scott BG, Beck JR. Determinants of mortality in patients with severe blunt head injury. *Arch Surg* 2002;137:285-90.
- 36- Chesnut RM. Secondary brain insults after head injury: Clinical perspectives. *New Horiz* 1995;3:366-75.
- 37- Bouma GJ, Muizelaar JP, Bando K, Marmarou A. Blood pressure and intracranial pressure-volume dynamics in severe head injury: relationship with cerebral blood flow. *J Neurosurg* 1992;77:15-9.
- 38- Shackford SR, Bourguignon PR, Wald SL, Rogers FB, Osler TM, Clark DE. Hypertonic saline resuscitation of patients with head injury: a prospective, randomized clinical trial. *J Trauma* 1998;44:50-8.
- 39- Cooper DJ. Hypertonic saline resuscitation for head injured patients. *Crit Care Resuscit* 1999;1:177-61.
- 40- Khanna S, Davis D, Peterson B, Fisher B, Tung H, O'Quigley J, Deutsch R. Use of hypertonic saline in the treatment of severe refractory posttraumatic intracranial hypertension in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2000;28:1144-51.
- 41- Simma B, Burger R, Falk M, Sacher P, Fanconi S. A prospective, randomized, and controlled study of fluid management in children with severe head injury: lactated Ringer's solution versus hypertonic saline. *Crit Care Med* 1998;26:1265-70.
- 42- Wade CE, Grady JJ, Kramer GC, Younes RN, Gehlsen K, Holcroft JW. Individual patient cohort analysis of the efficacy of hypertonic saline/dextran in patients with traumatic brain injury and hypotension. *J Trauma* 1997;42:561-5.
- 43- Roberts I, Schierhout G, Wakai A. Mannitol for acute traumatic brain injury (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2004;1.
- 44- Vialet R, Albanese J, Thomachot L, Antonini F, Bourgouin A, Alliez B, Martin C. Isovolume hypertonic solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2 mL/kg 7.5% saline is more effective than 2 mL/kg 20% mannitol. *Crit Care Med* 2003;31:1683-7.
- 45- Berger S, Schurer L, Hartl R, Messmer K, Baethmann A. Reduction of post-traumatic intracranial hypertension by hypertonic/hyperoncotic saline/dextran and hypertonic mannitol. *Neurosurgery* 1995;37:98-107.
- 46- Favre JB, Ravussin P, Chiolero R. Hipertonic solutions and intracranial pressure. *Schweiz Med Wochenschr* 1996;126:1635-43.
- 47- Maningas PA, Mattox KL, Pepe PE, Jones RL, Feliciano DV, Burch JM. Hypertonic saline-dextran solutions for the prehospital management of traumatic hypotension. *Am J Surg* 1989;157:528-33.
- 48- Vassar MJ, Perry CA, Gannaway WL, Holcroft JW. 7.5% sodium chlo-

- ride/dextran for resuscitation of trauma patients undergoing helicopter transport. *Arch Surg* 1991;126:1065-72.
- 49-** Kramer GC, Wade CE, Prough DS. Hypertonic saline dextran: efficacy and regulatory approval. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:141-4.
- 50-** Cooper DJ, Myles PS, McDermott FT, Murray LJ, Laidlaw J, Cooper G, et al. HTS Study Investigators. Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1350-7.
- 51-** Walsh JC, Kramer GC. Resuscitation of hypovolemic sheep with hypertonic saline/Dextran: the role of Dextran. *Circ Shock* 1991;34:336-43.
- 52-** Kreimeier U, Bruckner UB, Niemczyk S, Messmer K. Hyperosmotic saline dextran for resuscitation from traumatic-hemorrhagic hypotension: effect on regional blood flow. *Circ Shock* 1990;32:83-99.
- 53-** Haljamae H. Does prehospital hypertonic infusion therapy improve the survival of trauma patients? *Lakartidningen* 1999;96:1014-7.
- 54-** Kreimeier U, Messmer K. Small-volume resuscitation: from experimental evidence to clinical routine. Advantages and disadvantages of hypertonic solutions. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:625-38.
- 55-** Riddez L, Hahn RG, Suneson A, Hjelmqvist H. Central and regional hemodynamics during uncontrolled bleeding using hypertonic saline dextran for resuscitation. *Shock* 1998;10:176-81.
- 56-** Dalton AM. Prehospital intravenous fluid replacement in trauma: an outmoded concept? *J Roy Soc Med* 1995;88:213-6.
- 57-** Riddez L, Drobin D, Sjostrand F, Svensen C, Hahn RG. Lower dose of hypertonic saline dextran reduces the risk of lethal rebleeding in uncontrolled hemorrhage. *Shock* 2002;17:377-82.
- 58-** Vassar MJ, Fischer RP, O'Brien PE, Bachulis BL, Chambers JA, Hoyt DB, Holcroft JW. A multicenter trial for resuscitation of injured patients with 7.5% sodium chloride. The effect of added dextran 70. The Multicenter Group for the Study of Hypertonic Saline in Trauma Patients. *Arch Surg* 1993;128:1003-11.
- 59-** Christer H. Svensen. Hypertonic Solutions: An Update. [http://www.itaccs.com/traumacare/archive/summer\\_02/toc.pdf](http://www.itaccs.com/traumacare/archive/summer_02/toc.pdf)