

## APUNTES HISTÓRICOS

### Historia del suero salino

#### *Saline solutions in history*

María Ortiz Lasa<sup>1</sup>, Alejandro González-Castro<sup>1</sup>, Yhivian Peñasco Martín<sup>1</sup>, Patricia Escudero Adra<sup>1</sup>, Enrique Chicote Álvarez<sup>1</sup>, Andrés Jiménez Alfonso<sup>1</sup>, Trinidad Dierssen Sotos<sup>2</sup>

#### Introducción

El uso de sueros en la reanimación cardiopulmonar y en el mantenimiento del volumen sanguíneo normal de los pacientes ha sido objeto de debate científico desde sus preludios históricos. Los fluidos utilizados en este escenario se han convertido en uno de los medicamentos más ampliamente utilizados en el mundo. De todos ellos, el suero salino ha sido, de forma global, el tipo de fluido más empleado. Sirva como ejemplo cifrar en más de 200 millones de litros administrados anualmente en EE.UU.<sup>1</sup>. No obstante, se podría decir que sus inicios no fueron sencillos. En el presente trabajo realizamos una revisión histórica del suero salino y su evolución desde sus orígenes hasta la era moderna.

#### El cólera y los inicios de la fluidoterapia contemporánea

La fluidoterapia contemporánea tiene sus inicios ligados a una enfermedad causante de epidemias con una elevada mortalidad de la que tenemos noticias ya desde el siglo XVI: el cólera. Posteriormente, en el siglo XIX, cuando se habían desarrollado las marinas mercantes y las vías de comunicación, se favoreció el desarrollo de las sucesivas epidemias<sup>2</sup>. La primera pandemia estalló en el año 1817 y persistió durante 6 años, causando una gran mortalidad, mayormente en la India. Las relaciones comerciales en Europa y entre las distintas colonias en los albores del capitalismo permiten explicar la segunda epidemia. Fue así como en 1826 el cólera invadió Europa, y en 1830 llega a Moscú, Berlín y Londres, para cruzar el Atlántico en 1831 y 1832.

Los primeros escritos oficiales en los que la sangría es considerada la base del tratamiento en el cólera datan de 1819, en la India, donde Steuart publica que “la extracción de sangre es la tabla de la salvación de la práctica exitosa”. Dichas prácticas se mantuvieron fielmente activas durante al menos 14 años más, siendo un método firmemente establecido como tratamiento principal en estos enfermos<sup>3</sup>.

Cuando el cólera llega por primera vez a Moscú, en 1830, la sangría era un procedimiento terapéutico rutinario que fue fuertemente apoyado por Jaehnichen (médico alemán que trabajó en el Instituto de Agua Mineral Artificial de Moscú). Sin embargo, su compatriota Hermann (químico del mismo Instituto) hizo un análisis de la sangre de los pacientes enfermos de cólera y manifestó que “la sangría después de una pérdida abundante de líquidos en estos pacientes podría resultar perjudicial”<sup>3</sup>. Paulatinamente, al tiempo que el cólera se extendía por Europa a mediados del siglo XIX, la sangría como tratamiento esencial iba cayendo en desuso.

En 1831, dos médicos británicos, David Barry y William Russell, fueron enviados desde Inglaterra a San Petersburgo para investigar la enfermedad. Allí ganaron experiencia en cuanto a los aspectos clínicos de la misma. Unos meses más tarde, Barry, fue enviado de nuevo a Sunderland, Inglaterra, debido al azote de un violento brote de una enfermedad que el propio Barry identificó como cólera. Así, Sunderland ha quedado para la historia como el primer sitio afectado por el cólera en Inglaterra, en 1831<sup>4</sup>.

O’Shaughnessy, un médico recién graduado por la Universidad de Edimburgo, fue a Sunderland para analizar la sangre de los pacientes afectados de cólera. Igualmente llevó a cabo una serie de experimentos con perros, inyectándoles agua tibia con diferentes sales en su sistema venoso. En pocos días emitió un informe divulgado en una de las publicaciones de mayor prestigio del momento, concluyendo que era aconsejable restaurar el estado natural de la sangre y proporcionar la cantidad de sales perdidas<sup>5</sup>.

Un año más tarde, en 1832, fue Thomas Latta, un joven facultativo general, procedente de Leith, próximo a Edimburgo, quien aplica las recomendaciones de O’Shaughnessy en humanos. Sus hallazgos se comunicaron en una carta a la Junta Central de Salud de Londres describiendo sus primeros pacientes (“el primer sujeto del experimento fue una mujer de mediana edad, quien había recibido todos los remedios habituales sin obtener mejoría alguna...”), describió los efectos observados (“pronto los rasgos afilados, ojos hundidos, la mandíbula caída, la palidez y la frialdad, se desvanecían

Filiación de los autores: <sup>1</sup>Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>2</sup>Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Cantabria, Santander, España.

Información para correspondencia: María Ortiz Lasa. Servicio de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Avda. Valdecilla, 25. 39008 Santander, España.

Correo electrónico: mortizl@humv.es

Información del artículo: Recibido: 19-2-2018. Aceptado: 22-4-2018. Online: 27-8-2018.

Editor responsable: Antoni Juan Pastor.

para dar paso a un pulso que durante un tiempo había dejado de estar en la muñeca...) y la solución empleada ("7,4 g de sal común, 2,4 g de carbonato sódico, disuelto en 3.400 ml de agua" ( $\text{Na}^+$  48-68 mmol/L,  $\text{Cl}^-$  39-49 mmol/L,  $\text{HCO}_3^-$  9 mmol/L). Incluso Latta describió el aparato utilizado para la inyección del fluido al interior del sistema venoso, ("Read's patent syringe... tiene un pequeño tubo de plata anclado a la extremidad de un tubo flexible inyector...") y las precauciones que había que tomar al usarlo<sup>6</sup>.

En sucesivas cartas, Latta y varios colegas describiendo varios casos, algunos con resultados dramáticos. Estos resultados, según Latta, se atribuyeron a la administración insuficiente de solución, a la presencia de enfermedad orgánica subyacente y al retraso en la aplicación del tratamiento. Tras los hallazgos descritos, Latta modificó la composición de la solución original, intentado que tuviese una concentración de electrolitos similar a la sangre. Así, la última solución descrita por Latta, se remonta a 1832 y contiene  $\text{Na}^+$  134 mmol/L,  $\text{Cl}^-$  118 mmol/L,  $\text{HCO}_3^-$  16 mmol/L<sup>7</sup>.

Al mismo tiempo, Lewins, Craigie, Macintosh y Murphy publicaron sendas cartas describiendo el tratamiento de pacientes con cólera aplicando los métodos citados previamente. Sorprendentemente, Murphy se quiso atribuir el mérito del reconocimiento por haber descubierto que la infusión de la solución salina era el pilar fundamental del tratamiento del cólera. A pesar de todos los esfuerzos de O'Shaughnessy, Latta y sus colegas, el uso de la solución salina como tratamiento para el cólera no fue aceptado en aquella época. Por un lado, el tratamiento solo era aplicado a pacientes moribundos, además no se aplicaba en cantidad y frecuencia necesarias para mantener el balance hídrico y, por último, la solución no era estéril, químicamente tenía impurezas y era hipotónica<sup>4,6,7</sup>.

Todo lo anterior, junto a la muerte de Thomas Latta en 1833 y la partida de O'Shaughnessy a la India para embarcarse en otros proyectos, hizo que la solución salina quedase en el olvido durante los siguientes años<sup>8</sup>.

## La competencia al suero salino

Diferentes composiciones fueron descritas durante los años siguientes<sup>9-13</sup>. Sin embargo, uno de los puntos clave que constituyó el resurgir del interés de la fluidoterapia y la composición de los fluidos de administración fueron los estudios desarrollados por Sydney Ringer en 1883. En aquel momento, los conocimientos respecto a la fisiología cardíaca estaban en progreso, lo que permitió a Sydney Ringer iniciar una serie de experimentos cuyo objetivo era conocer y entender el papel del calcio en la contracción cardíaca. No solo desarrolló sus estudios centrándose en el calcio, sino que estableció la importancia de los iones de sodio y potasio para revertir la acidificación asociada a la contracción cardíaca. Ringer utilizó el corazón del anfibio para medir el índice de la función cardíaca (medido en forma de cambios de volumen) a través de un tonómetro que aportaba informa-

ción exacta del volumen transmitido a un depósito de aceite. Insertó en el corazón del anfibio una doble canulación, arteria y vena, a través de la cual hacía fluir una solución control. Dicha solución era sangre seca de buey reconstituida en 0,75% de cloruro de sodio. Así, inicialmente objetivó que esto podría constituir un excelente fluido de circulación. Sin embargo, más tarde, se dio cuenta de que la solución aportada por una compañía de agua no estaba embebida en agua destilada, sino que era agua recogida de tuberías. Repitió los experimentos y objetivó que cuando se administraba la composición con agua destilada el corazón del anfibio dejaba de latir en aproximadamente 20 minutos. Ringer concluyó, por tanto, que los efectos que había encontrado previamente eran debidos a los constituyentes del agua proveniente de las tuberías. El análisis químico de la misma y sus propias aportaciones le condujeron a desarrollar la siguiente receta como solución: "Mezcla de 100 ml de salino, 5 ml de bicarbonato de sodio, 5 ml de cloruro de calcio y 1 ml de cloruro de potasio". Tras sus investigaciones, postuló que dicha solución se erigía como un excelente fluido de circulación artificial para mantener la contracción cardíaca<sup>14-15</sup>.

Durante los sucesivos años, Alexis Hartmann y Danc Darrow se centraron en estudiar los cambios químicos y del equilibrio ácido-base presentes en el organismo como resultado de diversas patologías<sup>16</sup>. Así objetivaron como la presencia de acidosis metabólica era un continuo en las mismas. Con el objetivo de revertir la acidosis resultante, se centraron en estudiar el metabolismo del lactato, y llegaron a la conclusión que el lactato de sodio era capaz de mitigar el cambio de pH, actuando como agente amortiguador. De manera que Alexis Hartmann, hacia 1932, modificó la solución de Ringer, añadiéndole lactato, con el objetivo de reducir la acidosis observada en las patologías previamente estudiadas<sup>17</sup>. La actual solución de Ringer modificada por Hartmann contiene 130 mmol/L de  $\text{Na}^+$ , 4 mmol/L de  $\text{K}^+$ ,  $\text{CaO}_2$  1,5 mmol/L,  $\text{Cl}^-$  109 mmol/L y 28 mmol/L de lactato ( $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3$ ).

## La evolución del suero salino

Paralelamente a todos los experimentos previamente descritos, el suero salino fisiológico, tal y como lo conocemos actualmente, también sufrió su propia evolución, tanto en su composición como en su nomenclatura. A mediados del siglo XIX, el profesor Koelliker, un reconocido anatomista y embriólogo de la época, observó en sus experimentos que los nervios y músculos de las ranas, conservaban su actividad y apariencia durante muchas horas, al ser introducidos en una solución de cloruro de sodio a unas concentraciones que variaban entre 0,5 a 1%. A esta solución se la llamó "solución indiferente". Años más tarde, Nasse, determinó que la concentración óptima del cloruro de sodio para preservar la actividad de los tejidos era 0,6%, y a esta solución se la llamó "agua fisiológica". El término fisiológico se hizo especialmente popular, tras observar en diferentes experimentos, así como en la práctica mé-

ca, que las transfusiones con esta solución eran capaces de salvar vidas animales y humanas que estaban en peligro por un *shock* hemorrágico<sup>18</sup>.

Entre todos estos avances, los conocimientos acerca de los principios de la permeabilidad de la membrana, osmosis y tonicidad de los fluidos iban progresando, y se vio que cuando las células se ponían en soluciones similares a la de la composición del suero, es decir, eran isotónicas con respecto al mismo, estas no presentaban cambios en su volumen. Sin embargo, la contracción de las células ocurría cuando eran expuestas a soluciones más hipertónicas, y el edema cuando las soluciones eran hipotónicas<sup>19</sup>. La solución salina de 0,6% desarrollada por Koelliker se objetivó que era isotónica con respecto al suero de las ranas y no para los mamíferos<sup>8</sup>.

Fue Hamburger quien, en 1896, mediante sus experimentos relacionados con el estudio de la hemólisis de los glóbulos rojos *in vitro* y la comparación de los diferentes puntos de congelación del suero obtenido de animales e incluso humanos, concluyó que el suero salino al 0,9% era isotónico con respecto al suero de los mismos<sup>20,21</sup>. Por lo tanto la composición de la solución salina denominada normal o fisiológica desde entonces y hasta la actualidad, contiene 9 g de cloruro sódico por litro de agua, 154 mEq/L de Na<sup>+</sup> y 154 mEq de Cl<sup>-</sup>.

El empleo de dicha solución tuvo su auge a principios del siglo XX, en el campo de la cirugía, cuando se puso de moda la proctoclistis e hipodermoclistis, lo cual le sirvió al doctor Evans para elaborar un manuscrito en 1911 expresando su desacuerdo ante el uso indiscriminado de la solución salina por parte de los cirujanos. Puso de manifiesto los peligros de la administración de grandes cantidades de suero salino y promulgó su restricción de uso a aquellas situaciones con indicación real<sup>22</sup>.

## Suero salino: ni inocuo ni fisiológico

Rudolph Matas, un importante médico de la época y considerado el padre de la fluidoterapia moderna, fue el inventor de la administración de la fluidoterapia por goteo<sup>23</sup>. En su publicación, en 1924, describe minuciosamente la técnica de administración de los fluidos intravenosamente y a través de un sistema de infusión continúa, gota a gota. Describe los peligros, así como los cuidados de la misma. Se plantea qué solución era la de elección para administrarse de forma continua y durante horas o pocos días. Relató: "Cuando yo comencé la práctica de infusión intravenosa continua en 1911, primero usé solución salina, pero de inmediato lo sustituí por glucosa al 5%". Además, Matas citó en su manuscrito a diferentes contemporáneos. Describió como Straub, en 1920, ya puntualizaba que la solución salina llamada fisiológica, no era tal para animales de sangre caliente. Detalló como Roessle mostró los cambios orgánicos que sucedían en el músculo cardíaco humano tras la infusión de suero salino. Determinó los peligros de la infusión del suero salino, cómo parte del mismo se eliminaba a través del riñón, y cómo otra gran parte se acumulaba en los tejidos y causaba ede-

ma, poniendo en evidencia, por tanto, la seguridad del suero salino<sup>24</sup>.

En los años sucesivos, se cuestionó la nomenclatura de dicha solución. De hecho, en 1970, el doctor Wakim, médico cirujano de Rochester, publicó un manuscrito en el que planteaba los motivos por los cuales la solución salina normal o fisiológica no la consideraba ni normal ni fisiológica. Él describió que no era normal debido a que una solución químicamente normal de cloruro de sodio contiene 58,5 g por litro, mientras que la solución de 0,9%, contiene 9 g por litro de cloruro de sodio. Además, defendió que tampoco era fisiológica, ya que una solución fisiológica debería de ser aquella que contenga los constituyentes tanto cuantitativamente como cualitativamente más parecidos al líquido corporal extracelular. En el caso de la solución salina, únicamente contiene sodio y cloro, no existiendo potasio, calcio, fósforo o magnesio en la misma<sup>19</sup>.

## El suero salino en nuestro días

Los cristaloides, tales como el suero salino o las soluciones balanceadas, son cada vez más recomendados como el fluido de elección en la mayoría de los pacientes con hipovolemia, en el tratamiento de la sepsis, en pacientes traumatizados, quemados, en pacientes deshidratados, emergencias diabéticas y durante cirugías mayores<sup>25</sup>. En los últimos años, la investigación en el campo de la fluidoterapia ha experimentado una notable expansión que sugiere la relación entre el uso de los fluidos con determinados efectos deletéreos<sup>26-30</sup>. Entre los hallazgos más importantes se ha sugerido que el suero salino desencadena acidosis e hipercloremia, lo que se ha relacionado con un aumento de este ión cloro en el sistema tubular renal, lo cual genera vasoconstricción de la arteria aferente, disminuye el gasto urinario y aumento de insuficiencia renal en los enfermos<sup>31-34</sup>. Por ello, en la actualidad se está observando un cambio en el patrón de uso de los cristaloides, con una tendencia decreciente en el uso del suero salino los últimos años, que es sustituido por las soluciones cristaloides balanceadas<sup>35</sup>.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con el presente artículo.

**Contribución de los autores:** Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

**Financiación:** Los autores declaran la no existencia de financiación en relación al presente artículo.

**Responsabilidades éticas:** Los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

**Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares**

## Bibliografía

- 1 Semler MW, Rice TW. Sepsis Resuscitation: Fluid Choice and Dose. Clin Chest Med. 2016;37:241-50.

- 2 Mata L. El cólera: historia, prevención y control. 1ª ed. Ed. de la Universidad de Costa Rica. 1992.
- 3 Howard-Jones N. Cholera therapy in the Nineteenth Century. *J Hist Med Allied Sci.* 1972;27:373-95.
- 4 Cosnett JE. The origins of intravenous fluid therapy. *Lancet* 1989;333:768-71.
- 5 O'Shaughnessy WB. Proposal of a new method of treating the blue epidemic cholera by the injection of highly-oxygenised salts into the venous system. *Lancet.* 1831;17:366-71.
- 6 Latta T. Malignant Cholera. Documents communicated by the Central Board of Health, London, relative to the treatment of cholera by the copious injection of aqueous and saline fluids into the veins. *Lancet.* 1832;18:274-7.
- 7 Latta T. Saline venous injection in cases of malignant cholera, performed while in the vapour-bath. *Lancet.* 1832;19:208-9.
- 8 Awad S, Allison SP, Lobo DN. The history of 0.9% saline. *Clinical Nutrition.* 2008;27:179-88.
- 9 Howlett H. Treatment of cholera by saline injection. *Lancet.* 1849;54:269.
- 10 Rees GO. Saline injections in cholera. *Lancet.* 1853;62:313.
- 11 Murchison DR. Case of cholera treated with saline injections into the veins. *Lancet.* 1866;88:412.
- 12 Kronecker H. Bemerkung über lebensrettende transfusion mit anorganischer salzlosung bei hunden. *Berliner Klin Wochenschr.* 1879;16:767.
- 13 Jennings CE. The intravenous injection of saline fluids for cholera. *Lancet.* 1883;122:125.
- 14 Ringer S. Concerning the influence exerted by each of the constituents of the blood on the contraction of the ventricle. *J Physiol.* 1882;3:380-93.
- 15 Ringer S. A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart. *J Physiol.* 1883;4:29-42.
- 16 Hartmann AF. Chemical changes occurring in the body as the result of certain diseases. The effects of diarrhea, vomiting, dehydration and oliguria on the acid-base balance of the plasma of infants with mastoiditis. *Am J Dis Child.* 1928;557.
- 17 Hartmann AF, Senn MJ. Studies in the metabolism of sodium r-lactate. I. Response of normal human subjects to the intravenous injection of sodium r-lactate. *J Clin Invest.* 1932;11:327-35.
- 18 Joseph DR, Meltzer SJ. Some observations on the physiological action of sodium chloride. *J. Pharmacolo Exp Ther.* 1911;2:271-83.
- 19 Wakim KG. "Normal" 0.9% salt solution is neither "normal" nor physiological. *JAMA.* 1970;214:1710.
- 20 Lazarus-Barlow WS. On the initial rate of osmosis of blood-serum with reference to the composition of "physiological saline solution" in mammals. *J Physiol.* 1896;20:145-57.
- 21 Hamburger HJ. A discourse on permeability in physiology and pathology. *Lancet.* 1921;198:1039-45.
- 22 Evans GH. The abuse of normal salt solution. *JAMA.* 1911;57:2126-7.
- 23 Mengoli LR. Excerpts from the history of postoperative fluid therapy. *Am J Surg.* 1971;121:311-21.
- 24 Matas R. The continued intravenous "drip": with remarks on the value of continued gastric drainage and irrigation by nasal intubation with a gastroduodenal tube (jutte) in surgical practice. *Ann Surg.* 1924;79:643-61.
- 25 Maria Myburgh JA. Fluid resuscitation in acute medicine: what is the current situation? *J Intern Med.* 2015;277:58-68.
- 26 Langer T, et al. Intravenous balanced solutions: from physiology to clinical evidence. *Anaesthesiology Intensive Therapy.* 2015;47:78-88.
- 27 Gille J, Klezcewski B, Malcharek M, Raff T, Mogk M, Sablotzki A, et al. Safety of resuscitation with Ringer's acetate solution in severe burn (VolTRAB)--an observational trial. *Burns.* 2014;40:871-80.
- 28 Thomas DO, Vlasakov V, Reinhart K, Jaeschke R, Rueddel H, Hutagalung R, et al. Safety of gelatin for volume resuscitation--a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2012;38:1134-42.
- 29 Guidet B, Martinet O, Boulain T, Philippart F, Poussel JF, Maizel J, et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Crit Care.* 2012;16.
- 30 Finfer S, Liu B, Taylor C, Bellomo R, Billot L, Cook D, Du B, et al; SAFE TRIPS Investigators. Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units. *Crit Care.* 2010;14.
- 31 Yunos NM, Kim IB, Bellomo R, Bailey M, Ho L, Story D, et al. The biochemical effects of restricting chloride-rich fluids in intensive care. *Crit Care Med.* 2011;39:2419-24.
- 32 Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA.* 2012;308:1566-72.
- 33 Raghunathan K, Shaw A, Nathanson B, Stürmer T, Brookhart A, Stefan MS, et al. Association between the choice of IV crystalloid and in-hospital mortality among critically ill adults with sepsis. *Crit Care Med.* 2014;42:1585-91.
- 34 Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg.* 2012;256:18-24.
- 35 Hammond N, Taylor C, Finfer S, Machado FR, An Y, Billot L, et al. Patterns of intravenous fluid resuscitation use in adult intensive care patients between 2007 and 2014: An international cross-sectional study. *PLoS One.* 2017;12:e0176292.