

O EMPRÊGO CLÍNICO DO AKRINOR

DR. RICARDO (SAMAHOYA DE LEÓN) (*)

Apresento 100 casos com o emprêgo clínico do H-835 ou Akrinor no tratamento da hipotensão arterial antes, durante e depois do ato anestésico e cirúrgico.

Em 46 casos utilizei o Akrinor meia hora antes da intervenção, juntamente com a medicação pré-anestésica, por via intramuscular, em pacientes considerados como de má condições cárdio-vasculares, obtendo uma boa estabilidade na pressão arterial e freqüência cardíaca durante o trans operatório.

Nos 100 casos de cirurgia e anestesia o Akrinor foi utilizado para combater a hipotensão arterial durante o ato anestésico e cirúrgico, observando-se predomínio da cirurgia abdominal, de pacientes de mais de 41 anos de idade, e os agentes anestésicos foram o Fluotano e a Neuroleptoanalgesia. Empregou-se o Akrinor nas doses de 3 mg/kg/Pêso por via venosa ou em infusão contínua.

Em todos os pacientes se comprovou que o Akrinor é uma substância com efeito cárdio-vascular nítido: eleva a pressão arterial e o volume sistólico, com diminuição da freqüência cardíaca e ausência de alterações na resistência periférica, condições que fazem-no valioso coadjuvante no tratamento da hipotensão arterial.

A todo momento, constitui uma séria preocupação para o médico anesthesiologista, as variações do sistema cardiovascular determinadas pelas drogas anestésicas e agressão cirúrgica⁽¹⁰⁾. Entre estas, a hipotensão arterial é talvez a mais freqüente. Atualmente se dispõe de uma nova substância, o Homburg 835 ou Akrinor, de ação fisiofarmacológica peculiar, diferente da dos vasopressores comumente empregados^(3,9,11), que permite tratar a hipotensão arterial de forma mais adequada, quando ela se apresenta durante ou pré, trans e pós-operatório.

No presente trabalho apresento minha experiência inicial sobre o emprêgo clínico do Akrinor em 100 pacientes, como

(*) Chefe do Serviço de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia do Hospital General do Instituto Guatemalteco de Seguro Social.

AP 2347

tratamento da hipotensão arterial antes, durante e depois do ato anestésico cirúrgico.

Fisiofarmacologia do Homburg 835 ou Akrinor. O H-835 ou Akrinor é a união de duas novas Teofilinas aminoalcoólicas, recentemente sintetizadas (8), cuja fórmula é:

Substância I — NET: nor-efedrinteofilina, cloridrato de L 7 [2-(1 metil — 2 hidroxil — 2 fenil-etil-amino) etil] teofilina.

Substância II — NAT: Nor-adrenalin teofilina: cloridrato de 7 — [2- [2 — hidroxil — 2-(3,4 — hidroxil-fenil) — etil-amino] — etil] — teofilina.

Utilizam-nas misturadas, empregando 20 unidades (200 mg) da substância I e uma unidade da substância II (10 mg).

Esta forma reúne satisfatoriamente os efeitos de ambos os compostos farmacológicos e diminui sua toxicidade; a substância II tem um efeito imediato mais rápido, enquanto que o efeito da substância I se apresenta lentamente, mas é sustentado e prolongado; o que se traduz clinicamente por: elevação da pressão arterial com o aumento das cifras tensionais e diminuição da frequência cardíaca, sem alterações da resistência periférica (1,20).

O Akrinor determina um aumento do tônus ao nível dos ramos periféricos das veias principais, com a mobilização dos depósitos sanguíneos do organismo, aumentando portanto o fluxo sanguíneo do coração e assim o volume sistólico e o volume minuto. Deduz-se disto que o Akrinor pode ser empregado no tratamento do choque hipovolêmico por diminuição moderada de volume sanguíneo, como também no isovolêmico, mas sobre tudo utilizamo-lo associado com perfusões de substitutos e expansores do plasma, do tipo das gelatinas polimerizadas como o Haemaccel (7,13,17).

A resistência periférica não aumenta, bem como a resistência ao nível dos órgãos nobres, o que garante uma irrigação ótima do organismo e melhor perfusão na micro-circulação. Se há melhora da irrigação coronariana, o resultado é um suprimento de oxigênio ao miocárdio que supera a necessidade do mesmo, criando-se assim um fator de segurança. Os controles efetuados clinicamente evidenciaram a ausência de alterações no traçado eletrocardiográfico, o que confirma seu efeito inotrópico positivo.

A frequência cardíaca diminui sob o efeito do Akrinor, em uns 10 a 25% do seu valor inicial, e o tratamento prévio com atropina modifica muito pouco esta ação, que se mantém mesmo com o emprêgo de ganglioplégicos (3,6,12,14,18).

O Akrinor elimina a diminuição tensional provocada pelo bloqueio ganglionar e, também diminui os distúrbios circulatórios ortostáticos desencadeados pelos neurolépticos e simpaticolíticos, permitindo assim o emprêgo dos mesmos (15,19).

Durante a hipotermia o efeito do Akrinor não se altera de forma sensível (2). Quando administrado por venosa, produz um aumento do volume inspiratório, da frequência respiratória e do volume minuto, sendo êste passageiro. Esta estimulação respiratória pode ser suficiente para contrabalançar a apnéia de alguns relaxantes musculares do tipo do suxametônio (4). A duração do efeito clínico de uma ampola de Akrinor de 2 ml por via venosa se faz imediatamente com efeito máximo dentro de 3 a 5 minutos, e uma duração total de 1 a 4 horas. Na mesma dose por via intramuscular, o efeito se inicia aos 5 minutos, com máximo de 11 a 15 minutos, e uma duração total de 3 a 6 horas. A duração total do efeito depende da dose empregada, e seu efeito não diminui nas aplicações seguintes, mesmo que seja em intervalo de tempo pequeno.

As indicações do Akrinor podem ser assim resumidas: a— hipotensões arteriais secundárias a cirurgia, a anestesia, a hipertermia e aos traumatismos; b — estados de choque, tais como no infarto do miocárdio, embolia pulmonar, choque hipovolêmico, processos infecciosos, intoxicações; c— estabilização profilática da circulação e antes da cirurgia, em anestesia regional: peridural ou raque, hipotermia terapêutica prolongada, tratamento com ganglioplégicos, procedimentos diagnósticos delicados. A única contra-indicação para o emprêgo do Akrinor são os pacientes portadores de hipertensão arterial severa.

MATERIAL E MÉTODO

Foram tratados 100 casos de pacientes cirúrgicos do Hospital Geral do Seguro Social da Guatemala, com capacidade para 466 leitos, de acôrdo com as rotinas do Serviço de Anestesiologia, sem haver qualquer variação, com propósito de observar mais objetivamente os efeitos do Akrinor.

Os pacientes não foram selecionados, já que se utilizou o Akrinor de acôrdo com as necessidades do momento. Os dados gerais de cada caso, foram anotados em uma ficha especial: idade, sexo, estado físico, medicação pré-anestésica, diagnóstico cirúrgico e médico, tipo de cirurgia, duração e tipo da anestesia, perda de sangue, dose de Akrinor, variações na pressão arterial e frequência cardíaca e outras observações.

A idade dos pacientes variou entre 21 e 71 anos com média de 41 a 60 anos. Por se tratar de uma experiência não se empregou o Akrinor em crianças (Tabela I). Quanto ao sexo observou-se menor incidência do sexo feminino, devido a que na Guatemala, o Seguro Social cobre somente o trabalhador, homem ou mulher filiado, e não a esposa como beneficiária (Tabela II). Com relação ao estado físico, 73 estavam em boas condições para o ato cirúrgico, e somente 27 em condições físicas delicadas, necessitando de um preparo pré-operatório, seguindo-se intervenções de urgência.

TABELA I

IDADE	N.º DE CASOS
21 — 30 anos	7
31 — 40 »	12
41 — 50 »	20
51 — 60 »	21
61 — 70 »	26
+ de 71 anos	14

TABELA II

SEXO	N.º DE CASOS
Masculino	67
Feminino	33

A medicação pré-anestésica era aplicada por via intramuscular meia-hora antes da hora da intervenção. Em 64 casos realizou-se a associação clássica de 100 mg de petidina e 0.5 mg atropina, quando a anestesia selecionada foi a regional ou halotano; e nos 36 casos restantes foram usados 1 ml de Talamonal e 0.5 mg de atropina, nos pacientes em que a anestesia escolhida era a neuroléptoanalgesia. Em 46 casos foi administrado junto a medicação pré-anestésica meia ampola de Akrinor por via intramuscular, quando se observou uma avaliação pré-operatória do paciente alguns destes fatos: hipotensão arterial moderada, hipovolemia, estado físico precário, cirurgia grande ou anestesia regional. Em todos eles a pressão arterial se encontrava aumentada acima de

seus valores iniciais, quando o paciente ingressou na sala de cirurgia.

Os diagnósticos cirúrgicos encontram-se na Tabela III. Predomina a hipertrofia prostática benigna em 27 casos, todos eles em pacientes idosos, e alguns com problemas cardiovasculares e respiratórios; a seguir vem os pacientes com patologia abdominal, que determinam sérios problemas médicos cirúrgicos dentre os quais destacam-se a hipotensão arterial por tração visceral, hemorragia, hipertermia, desequilíbrio hidro-eletrolítico, hipoproteinemia. Também se observam alguns casos de obstrução arterial os quais serão explicados com maiores detalhes mais adiante. As cirurgias realizadas correspondem aos diagnósticos, sendo 12 casos de ressecção intestinal com anastomose término-terminal e, 12 de gastrectomia sub-total, os que melhores demonstram as vantagens do emprêgo do Akrinor para controlar e tratar as alterações da pressão arterial durante a cirurgia e anestesia. (Tabela III).

TABELA III

TIPO DE DIAGNÓSTICO	(a)	TIPO CIRURGIA	(b)
Hipertrofia Prostática	27	Prostatectomia Supra-Pública	27
Insuficiência de Safena Interna	15	Safenectomia Interna	15
Hérnia Inguinal Estrangulada	4	Ressecção Intestinal e Anastomose término-terminal	12
Volvo Intestinal	6	Gastrectomia sub-total	12
Enfarto Mesentérico	2	Apendicectomia	10
Úlcera Gástrica	5	Laparotomia Exploradora	9
Cacinoma Gástrico	7	Colecistectomia	7
Apendicite Aguda	10	Enxêrto com desvio arterial	3
Ferida de abdomen mais peritonite	9	Nefrectomia	3
Colecistite crônica calculosa	7	Enxêrto de carótida	2
Obstrução arterial	3		
Rim não funcionantes	3		
Obstrução de carótida	2		

(a), (b): Número de casos.

Em 35 pacientes empregou-se a anestesia regional.

Em 35 pacientes empregou-se a anestesia regional: para 27 casos de cirurgia urológica e em 8 casos de diagnósticos diversos, sempre por apresentar os pacientes problemas de tipo respiratório: bronquite, enfisema, etc. Em todos eles foi evidente o efeito hipertensor do Akrinor, suficiente para

contrabalançar a hipotensão causada pelo bloqueio simpático da raqui-anestesia ou do bloqueio peridural; em 19 déles se utilizou o Akrinor na medicação pré-anestésica meia hora antes da intervenção na dose de meia ampola intramuscular, alcançando-se um nível constante da pressão arterial, o que possibilitou um melhor desenvolvimento da intervenção cirúrgica. Empregou-se o fluotane em sistema com reinalação em 29 casos, e neuroléptoanalgesia tipo II em 36 casos; considerando-se esta técnica a de eleição quando se reúne dois fatores: mal estado geral do paciente, cirurgia agressiva de grande envergadura e prolongada. Na neuroléptoanalgesia apesar do neurolépto empregado, o Akrinor determinou estabilidade da pressão arterial quando utilizado, preferentemente associado a perfusões intravenosas rápidas eletrolíticos tipo Hartman, substitutos do plasma como Haemaccel, ou sangue, com objetiva de repor volume e manter a pressão arterial dentro de limites normais.

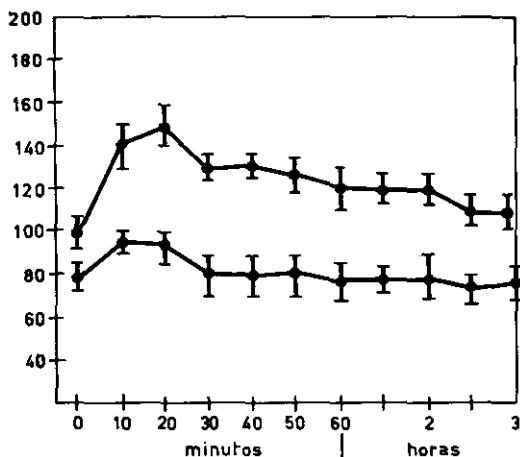


Gráfico 1 — Variações da pressão arterial depois da injeção venosa de 3 mg/kg de Akrinor, sob os efeitos da anestesia e cirurgia.

A duração da anestesia variou entre 1 hora e 6 horas. O maior número de casos variou entre 2 a 3 horas correspondentes ao tipo de cirurgia realizada. Observa-se também 20 casos de duração entre 3 e 4 horas e um máximo de 6 horas para um caso de desvio aorto-renal. (Tabela IV).

As perdas sanguíneas foram calculadas tomando como volume sanguíneo médio na Guatemala 4.000 ml. Em 70 casos foram menores de 30%, substituindo-se o volume com

coluções cristalóides tipo Hartman ou de colóides do tipo Haemaccel, somando-se emprêgo de 1.5 a 2 ml de Akrinor por via venosa direta, ou por infusão gôta a gôta dentro da perfusão empregada, associação que permite obter muita boa resposta dos pacientes, sem complicações.

Em 28 casos se observou perdas de sangue entre 30 e 50%, nos quais a reposição de volume se fêz com solução de Hartman e Haemaccel mais 500 ml de sangue. Sômente dois casos de hemorragia superior a 50% do volume, embora tratados de forma idêntica as anteriores, mas com maior quantidade de sangue administrado com velocidade maior, somadas a doses repetidas de Akrinor conforme as necessidades por via intravenosa ou por infusão contínua.

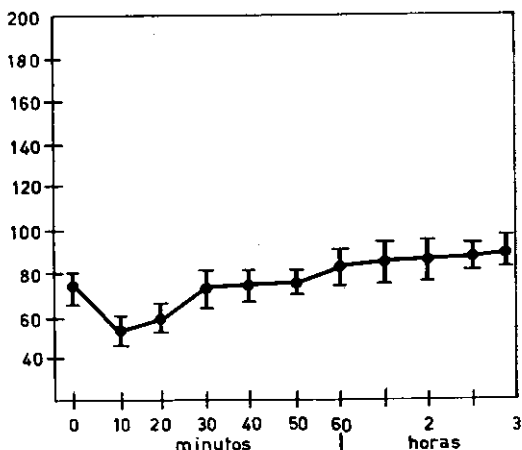


Gráfico 2 — Variações da frequência cardíaca depois da injeção venosa de 3 mg/kg de Akrinor, sob efeito da anestesia e cirurgia.

Dose de Akrinor: Para calcular as doses Akrinor em mg/kg dos pacientes, se emprega a substância I como guia, já que ela sempre se encontra na relação de 20:1 com a substância II:

$$\frac{\text{Substância I}}{\text{Substância II}} = \frac{200 \text{ mgs.}}{10 \text{ mgs.}} = \frac{20 \text{ unidades}}{1 \text{ unidade}} =$$

$$= \text{relação fixa} = \frac{20}{1}$$

Para iniciar o tratamento se calcula uma base de 3 mg/kg do paciente; assim paciente de 50 kg = 150 mg ou 1.5 ml de Akrinor. Pacientes de 60 kg = 200 mg ou 2 ml Akrinor que é igual a uma ampola. Estas doses se duplicam quando se utiliza o Akrinor em infusão, dissolvendo-se então 2 ampolas em 250 ml de solução glicosada a 5% ou em solução de Hartman.

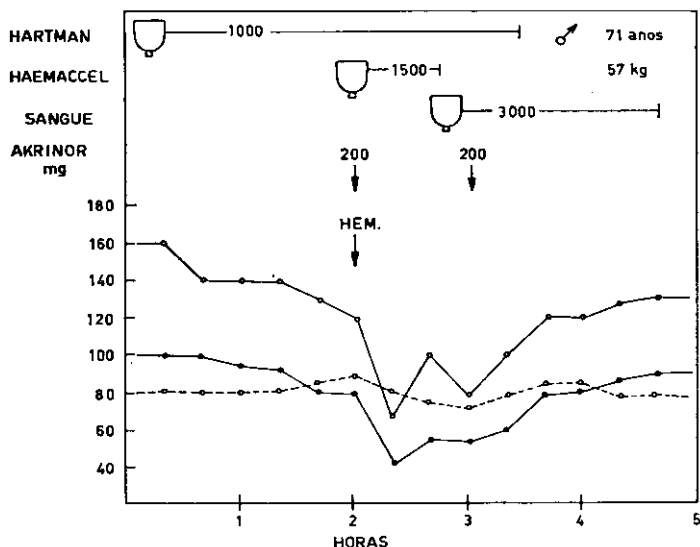


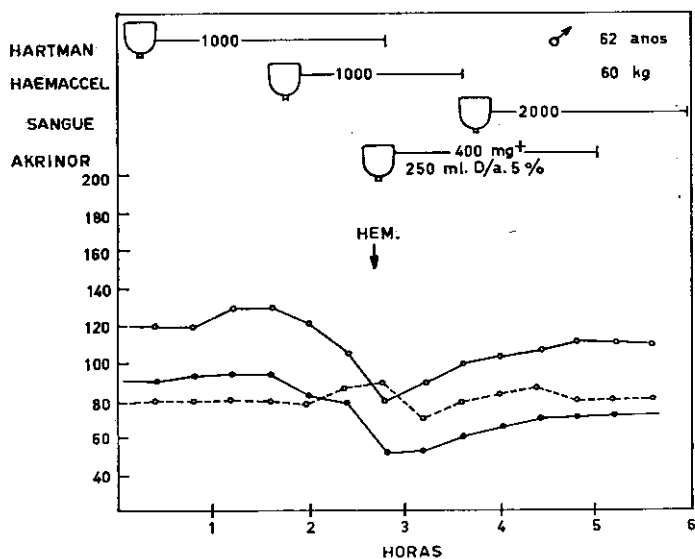
Gráfico 3 — Caso n.º 1 paciente de 71 anos masculino altura 1.63, peso 57 quilos, hemoglobina 11.9 grs%, hematócitos 38%, eletrocardiograma normal. Anestesia: Pentrane + Protóxido de Azoto + Relaxante + Entubação orotraqueal com duração de 4 horas e 45 minutos. Diagnóstico, tumor renal direito; Cirurgia, nefrectomia direita (lesão arterial). Hemorragia maciça no decorrer da cirurgia com na segunda hora de anestesia por lesão da arteria renal, tratada com: Haemacel 1.500 ml + sangue 3.000 ml + Akrinor 1 ampola 200 mgs. no início da hemorragia com repetição a uma hora.

Resumo — Hemorragia maciça com hipotensão arterial severa, tratada com reposição de volume (Haemacel + sangue) e Akrinor com recuperação total.

Nos 100 casos de minha experiência algumas doses iniciais foram menores de 3 mg/kg, porque se trata de um trabalho em que se tentava encontrar a dosificação mais adequada, que na minha opinião resultou ser a de 1.5 ml ou 150 mg para o paciente de peso médio de 50 kg, empregada nos diferentes estágios da anestesia, de acordo com o momento do aparecimento da hipotensão arterial. Na maioria

dos casos foi suficiente o efeito de uma única dose, e só em alguns casos, 27 se repetiu a dose em quantidade igual a metade da dose inicial, e sempre por via venosa.

Quando a cirurgia é agressiva e prolongada, em pacientes em má condição física, e nos que foram selecionados como técnica anestésica a neuroléptoanalgesia, creio que a melhor forma de emprêgo do Akrinor é em forma de infusão ou seja 4 ml ou 2 ampolas dissolvidas em 250 mg de glicose a 5% em gôta a gôta de maneira a manter um contrôle mais exato constante e seguro da pressão arterial.



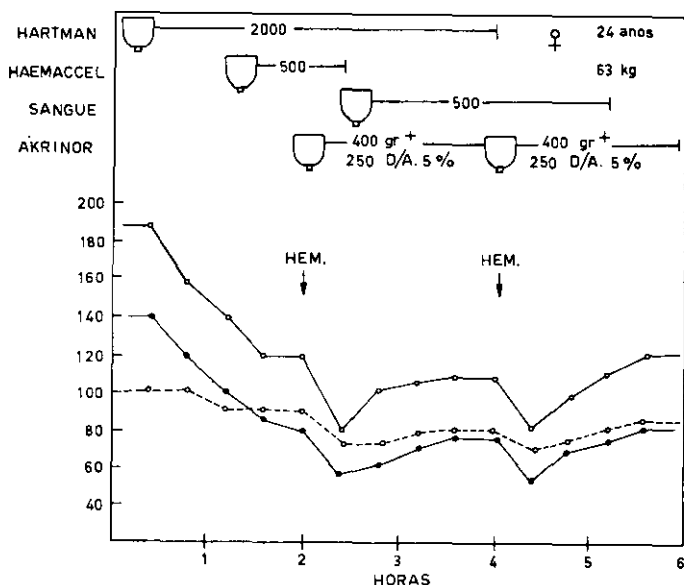
Caso n.º 2, paciente de 62 anos masculino altura 1.61, pêso 60 quilos, hemoglobina 13 grs%, hematócrito 48%, eletrocardiograma hipertrofia ventricular esquerda.

Anestesia: Talamonal + Protóxido de Azoto + Relaxante + entubação orotraqueal com duração de 5 horas e 10 minutos. Diagnóstico, obstrução da arteria femural direita. Cirurgia, enxêrto aorto-ilíaco direito. Hemorragia durante a colocação do enxêrto de aproximadamente 3.500 ml, tratada com: 1.000 ml de Haemacel + 2.000 ml de sangue + Akrinor 2 ampolas ou 400 mgs dissolvidos em 250 ml de solução de glicose a 5% gôta a gôta durante 2 horas e 30 minutos a partir da hemorragia.

Resumo — A hemorragia mediana durante o enxêrto com moderada hipotensão arterial, tratada com reposição de volume (Haemacel + sangue) + Akrinor em infusão venosa, com recuperação total.

Como se observa no Gráfico 1, a elevação da pressão arterial depois do emprêgo do Akrinor, coincide com os dados de estudos anteriores, ou seja; o aumento da pressão sistólica

entre 32,3 e 57,8% e o aumento da pressão diastólica entre 9.5 e 16.1%. Estes resultados são mais baixos que os do trabalho de Fischer (3) e de outros autores, mas a diferença pode obedecer ao fato de que se trata de paciente sob o efeito de anestesia e cirurgia. Com todos êles a pressão arterial se manteve estável 2 a 3 horas depois do emprego do Akrinor, e em poucos casos (27) fôsseem necessárias novas doses do produto.



Caso n.º 3, paciente de 24 anos feminino, 1,62 de altura, 63 quilos, hemoglobina 12,8 grs%, hematócrito 42%, eletrocardiograma normal.

Anestesia: Talamonal + Protóxido de Azoto + Relaxante + Entubação orotraqueal com 5 horas e 55 minutos de duração. Diagnóstico, estenose de artéria renal direita; Cirurgia, enxerto aorta renal direito; Hemorragia moderada 30% as 2 horas e 4 horas do início da cirurgia, quando foi revisado o enxerto. A hemorragia foi tratada com Haemacel + solução de Hartman + sangue + Akrinor 2 ampolas em infusão em cada episódio de sangramento, para manter a pressão arterial nos limites normais.

Apesar da hemorragia moderada em duas ocasiões e da operação prolongada, conseguiu-se manter a pressão arterial em níveis normais com reposição de volume haemacel + solução de Hartman + sangue + Akrinor em perfusão com excelentes resultados.

Como se observa no Gráfico 2 a frequência de pulso diminuiu imediatamente dentro de 2 a 3 minutos após o emprego de Akrinor, uma média de 11.2 a 27% para voltar aos

seus níveis normais somente depois de 60 a 90 minutos. O que se deve notar é ausência de alterações do ritmo cardíaco durante a utilização clínica do Akrinor, o que aconselha ainda seu emprêgo. Para uma melhor compreensão da minha experiência, apresento 3 casos considerados como exemplos e muito ilustrativos do efeito e das vantagens do Akrinor, empregado durante o ato cirúrgico e anestésico, para o tratamento da hipertensão arterial de diversas causas.

CONCLUSÕES

Baseado em minha experiência pessoal sobre o emprêgo clínico do Akrinor em 100 casos de cirurgia e anestesia, posso enumerar as seguintes conclusões:

1 — O H-835 ou Akrinor empregado por via venosa ou intramuscular determina elevação da pressão arterial e do volume sistólico, diminuição da frequência do pulso sem alteração da resistência periférica, sendo este efeito imediato e prolongado.

2 — O Akrinor não produz alterações no ritmo cardíaco o que foi comprovado pelo emprêgo do eletrocardiograma.

3 — Causa uma estimulação rápida da respiração especialmente aumentando a profundidade respiratória.

4 — O Akrinor tem amplo emprêgo em medicina geral, sobre tudo em cirurgia e anestesia, como normalizador da pressão arterial, do volume sanguíneo, e da frequência cardíaca. Sua única contra-indicação é a de pacientes portadores de hipertensão arterial.

5 — No paciente com pressão arterial labial, de idade avançada e em mau estado físico, o Akrinor juntamente com a medicação pré-anestésica, evita o aparecimento de uma hipotensão arterial perigosa durante a indução da anestesia, estabilizando o sistema cárdiovascular do paciente.

6 — Durante a neuroleptoanalgesia, apesar do neuroléptico, o efeito hipertensor se mantém, e neste caso é preferível seu emprêgo em infusão ou seja 2 ampolas diluídas em 250 ml da solução empregada. O Akrinor pode empregar-se no tratamento do choque hipovolêmico moderado: perdas de 30 a 50% do volume total, mas sempre associado a perfusão de eletrólitos tipo Hartman, substituto do plasma como o Haemacel ou transfusão sanguínea.

A dose mais apropriada do Akrinor é de 3 mg/kg/pêso, por via venosa ou em infusão contínua. O Akrinor pode ser utilizado pelo médico em qualquer tipo de pacientes

submetidos a diversas intervenções cirúrgicas, sob diferentes tipos de anestesia, sempre com resultados excelente. O Akrinor constitui uma substância segura e de fácil manejo, no tratamento da hipotensão arterial antes, durante e depois da anestesia.

SUMMARY

THE CLINICAL USE OF AKRINOR

Akrinor is a mixture of two vaso-active substances. It was used in the clinical management of arterial hypotension before, during and after surgery. In 46 patients Akrinor was administered together with the premedication. In some cases the compound was used by continuous intravenous infusion. Thirty six cases were managed with regional anesthesia while the rest were submitted to general anesthesia, mostly fluthane or neuroleptanalgesia, without ill effects.

BIBLIOGRAFIA

1. Böhmert F — Experiencias clínicas e investigaciones experimentales del shock no hemorrágico — *Die Medizinische Welt*, 20:649-652, 1969.
2. Eichler J, Stephan G — Exploraciones hechas en la clínica y en experimentos sobre animales en la hipo y normotermia con una teofilina de aminoalquilo, de afecto analéptico cardio-vascular — *Der Anesthesist*, 13:254-257, 1964.
3. Fischer F, y Weiss K H — Investigaciones experimentales del sistema circulatorio y experiencias clínicas con dos derivados de la teofilina — *Der Anesthesist*, 14:147-153, 1965.
4. Funke L A — Acortamiento de la apnea por suxametonio mediante Akrinor — *Der Anesthesist*, 17:341-343, 1968.
5. Gurry D L — Initial experiences with a cardiac stimulant-Akrinor. *Clinical Trials Journal*, 2:257-260, 1965.
6. Hapke H — Acerca del empleo de Akrinor como analéptico circulatorio — *Tierärztliche Umschau*, 9:431-433, 1965.
7. Hirsch W — Contribución al tratamiento de la hipotensión arterial — *Therapie der Gegenwart*, 9:1062-1065, 1963.
8. Homburg — Akrinor estimulante circulatorio de acción fisiológica — *Información Científica*, Frankfurt, Alemania, 1969.
9. Hutschenreutter K y Schneider M — Acerca de un analéptico cardio-circulatorio con un nuevo mecanismo de acción — *Der Anesthesist*, 11:129-130, 1962.
10. Laborit H — Un concept unitaire des mécanismes organiques et métaboliques de la reaction aux agressions. De la Prophylaxie a la thérapeutique du choc dit irréversible — *Agressologie*, 7:299-310, 1966.
11. Manzini O R — Experiencia con el uso del antihipertensor Homburg 35 en Anestesia — *Memorias del X Congreso Latino Americano y IV Boliviano de Anestesiología*, La Paz, 1:295-310, 1969.
12. Marlier R — Experiences cliniques avec un nouvel analeptique circuloire — *Bruxelles Médical*, 46:1121-1127, 1965.
13. Marqués Sala R — Utilización de los fármacos vasoactivos en la terapéutica del shock. *Rev Española Anest Rean*, 17:717-720, 1970.
14. Radermecker M et colls — Etude clinique de l'effet d'un analeptique circuloire. *Revue Médicale de Liege*, 21:14-18, 1965.
15. Samayoa de León R — Neuroleptanalgesia: experiencia en 5000 casos. *Memorias IV Congreso Mundial de Anestesia*, Londres, 1:824-730, 1968.

16. Samayoa de León R — Hidroxibutirato de sodio: experiencia en 2000 casos. *Agressologie*, 10:73-80, 1969.
17. Samayoa de León R — Treatment of hypovolemia and shock with Haemaccel: clinical study of 20 cases. *Proceedings International Symposium on Resuscitation and Intensive Therapy, Asiago*, 1:338-345, 1971.
18. Sterniktzke N, y Lang E F — Importance of circulatory agents in shock treatment. *Arztl. Forsch*, 19:60-65, 1965.
19. Vinuesa Rojas M — Blood volumen and haemorrhagic shock: treatment during the refractory period — Thesis, University of Nijmegen, Holland, 1969.
20. Weill M H y Shubin H — Diagnosis and treatment of shock — The Williams and Wilkins Co. Baltimore, 1967.