

## Revisión

# Coloides para la reposición del volumen intravascular

C. Chamorro, M. A. Romera, J. A. Silva, J. Márquez

SERVICIO DE MEDICINA INTENSIVA. CLÍNICA PUERTA DE HIERRO. MADRID

### RESUMEN

La reposición de volumen es el escalón principal del tratamiento de todas las situaciones que cursan con hipovolemia, ya sea absoluta o relativa. El tipo de volumen a infundir (cristaloides o coloides) es motivo de amplia controversia. En esta revisión se describen los aspectos generales y las características particulares de los tres tipos de coloides sintéticos utilizados: almidones, gelatinas y dextranos. Los coloides son sustancias polidispersas, es decir, formadas por partículas de diferentes pesos moleculares. Los de mayor peso ejercen mayor efecto de expansión de volumen, ya que se eliminan más lentamente, lo cual hace también que puedan bloquear el sistema retículo-endotelial. Los almidones proceden del amilopectina del almidón. Existen comercializados almidones de alto (450.000 daltons), de medio (200.000-250.000) y de bajo peso molecular (75.000-150.000). Las gelatinas proceden de la degradación del colágeno animal. El peso molecular oscila entre 15.000 y 90.000. La obtención a partir de huesos de bovinos (incluidas vértebras) plantea la duda de la transmisión de encefalopatía espongiiforme. Los dextranos son polisacáridos obtenidos de la sucrosa y hay comercializados con peso molecular de 70.000 y de 40.000. Se deben aprovechar las diferencias entre unos y otros coloides para seleccionar el más adecuado a cada situación clínica. Los nuevos almidones se acercan al perfil ideal que debemos buscar: efecto expansor durante un tiempo adecuado y poca acumulación en el organismo.

**Palabras Clave:** *Coloides. Almidones. Gelatinas. Dextranos. Shock. Hipovolemia.*

### INTRODUCCIÓN

Toda situación de hipovolemia desencadena la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y de otros sistemas antiuréticos, con el fin de mantener la presión de perfusión periférica. Aunque esta respuesta neurohormonal inicialmente es beneficiosa, su activación mantenida, sin corrección

### ABSTRACT

Colloids for intravascular volume replacement

Volume replacement is the main step in the management of all those situations that involve hypovolemia, be it absolute or relative. The type of volume to infuse (crystalloids or colloids) is hotly debated. The present review describes the general aspects and the peculiar characteristics of the three types of synthetic colloids used: starches, gelatins and dextranes. Colloids are polydisperse substances, that is, substances formed by particles with varying molecular weight. Those with the higher molecular weight exert a greater volume-expanding effect, as they are eliminated more slowly, and this renders them also able to block the reticulo-endothelial system. Starches as a group are derived from starch amylopectin. There are in the market starch formulations with high (450 kDa), intermediate (200 - 250 kDa) and low (75 - 150 kDa) molecular weight ranges. Gelatins are obtained from the breakdown of animal collagen. Their molecular weight ranges between 15 and 90 kDa. Their preparation from bovine bones (including vertebrae) poses doubts about the possible transmission of spongiform encephalopathy. Dextranes are polysaccharides derived from sucrose; there are marketed formulations with molecular weights of 70 and of 40 kDa. The differences between the various colloids should be taken advantage of in selecting the one most adequate for each particular clinical situation. The newer starch preparations are closest to the ideal profile that should be looked for: expansor effect for an adequate time period and low accumulation in the organism.

**Key words:** *Colloids. Hypovolemia. Starches. Gelatins. Dextranes. Shock.*

de la hipovolemia, va a desencadenar un complejo proceso fisiopatológico. El resultado final va a ser una inadecuada perfusión periférica, un descenso de la oferta tisular de oxígeno, con el consiguiente fracaso metabólico celular y evolución al fracaso multiorgánico<sup>1</sup>.

La reposición de volumen es, por tanto, el eslabón principal del tratamiento de todas aquellas situaciones que cur-

**Correspondencia:** C. Chamorro. Servicio de Medicina Intensiva. Clínica Puerta de Hierro. San Martín de Porres 4. 28035 Madrid.  
E-mail: cchamorro@hpth.insalud.es

**Fecha de recepción:** 25-6-2002  
**Fecha de aceptación:** 3-7-2002



san con hipovolemia, ya sea absoluta o relativa, como ocurre en el shock hipovolémico, distributivo o en el shock obstructivo<sup>2</sup>.

El tipo de volumen a infundir es motivo de una amplia y mantenida controversia<sup>3</sup>. Los últimos metaanálisis sugieren ciertas ventajas, más relevantes en los pacientes politraumatizados, cuando se usan cristaloides en vez de coloides<sup>4,6</sup>. Sin embargo, estas conclusiones no han hecho nada más que reavivar esta antigua controversia cristaloides/coloides. No sin razón, los defensores del aporte de volumen con coloides consideran los resultados inadecuados debido a que se analizan conjuntamente estudios muy dispares, tanto en la población estudiada como en el tipo de coloide infundido<sup>7,8</sup>. Probablemente, el reemplazo de volumen, basado exclusivamente en el aporte de cristaloides, no sea capaz de restaurar precozmente la estabilidad hemodinámica y la perfusión a nivel de la microcirculación<sup>9,10</sup>.

El objetivo de esta revisión es mostrar una de las opciones y alternativas en la reposición de volumen, los coloides. Existen varios coloides comercializados, muy diferentes en cuanto a sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas. Su uso correcto y conocimientos en cuanto a indicaciones, contraindicaciones, dosis y efectos secundarios, puede tener más trascendencia en la evolución de los pacientes que una simple controversia en cuanto al tipo de volumen a infundir. No hay que olvidar que existen otras opciones y que la reanimación con fluidos debe ser usada conjuntamente con esfuerzos para prevenir nuevas pérdidas de líquidos y con el tratamiento correcto de la causa responsable del shock<sup>11,12</sup> (Tabla 1).

**TABLA 1. Composición y características hidroelectrolíticas de los coloides, comparadas con las de los cristaloides**

	Na	Cl	K	Ca	Lact	Osmol	pH
Ringer L	130	109	4	3	28	273	6-7
Salino 0,9	154	154	0	0		308	5
Dextrano 40	150	150	0	0		255	4
Dextrano 70	150	150	0	0		309	5
ELOHES® 6%	154	154	0	0		308	3-7
Voluven®	154	154	0	0		308	
Hemocé®	145	145	5,1	12,5			
Gelafundina®	154	120	-	0,4		274	7

## ASPECTOS GENERALES DE LOS COLOIDES

El término coloide se aplica a todas aquellos fluidos que contienen partículas de gran peso molecular que, teóricamente al no atravesar las paredes de los capilares, una vez administrados ejercen una presión oncótica en el espacio intravascular. Su administración, con respecto a los cristaloides, restaura más precozmente el volumen circulante, con menor volumen de administración. Los coloides se clasifican en naturales y sintéticos. Los coloides naturales, como la albúmina, hoy por hoy no tienen papel en la reposición urgente de volumen<sup>13</sup>. Los sintéticos, a diferencia de la albúmina, están compuestos por partículas de diferentes pesos moleculares, es decir son sustancias polidispersas. El peso molecular medio se puede expresar como peso molecular medio en número (MWn) que es el peso molecular medio de todas las moléculas oncóticamente activas o, más frecuentemente, por el peso molecular medio en peso (MWw) que es la media de los pesos moleculares y, por tanto, está más influido por la presencia de moléculas de alto peso molecular. Cuanto más alto sea el cociente MWw/MWn mayor será la polidispersión de las moléculas<sup>14</sup>. Las moléculas con peso molecular menor de 55.000 (umbral de filtración de los glomerulos) son rápidamente eliminadas por vía renal, ejerciendo por tanto su efecto oncótico durante menos tiempo. La presencia de las moléculas de mayor peso molecular, en el espacio vascular, ejercerá el efecto de expansión de volumen, a expensas del volumen administrado y de la atracción de líquidos del espacio extravascular. Sin embargo, la presencia de estas moléculas en el espacio vascular puede producir también efectos secundarios. Como todos los fármacos, los coloides tienen una dosis, unas indicaciones, unas contraindicaciones y unos efectos secundarios. En general, no se deberían administrar en pacientes con insuficiencia renal aguda o terminal, al quedar bloqueada su vía de eliminación natural. Por otro lado, sus interacciones con los factores de coagulación, con los factores plaquetarios y con el endotelio vascular, obliga a un uso muy restringido en pacientes con problemas conocidos de coagulación o con hemorragias agudas graves<sup>15</sup>. También hay que tener en cuenta que los coloides, en los que predominen las moléculas de alto peso molecular, pueden teóricamente alterar y bloquear el sistema retículo endotelial (SRE), ya que este sistema fagocita las moléculas no eliminadas.

Existen tres tipos de coloides comercializados, almidones, gelatinas y dextranos, que a su vez están disponibles en diferentes formulaciones que les hacen variar en sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas<sup>16,17</sup>.

## ALMIDONES

### Características generales

Proceden de la amilopectina del almidón de maíz. La amilopectina está constituida por cadenas de glucosa ramificadas, análogas al glucógeno humano, que son rápidamente hidrolizadas por la amilasa plasmática por lo que, para conseguir un efecto clínico más prolongado, es preciso modificar químicamente su estructura. Dicha modificación consiste en la sustitución de los radicales hidróxilos de los carbonos C2,C3,C6 de las moléculas de glucosa por radicales hidroxietilo.

Estos cambios de la estructura confieren las características farmacocinéticas a los almidones. Así, a mayor grado de sustitución molar (GS) (número de grupos hidroxietilo dividido por el número de moléculas de glucosa) y a mayor grado de sustitución en la posición C2 (relación C2/C6), mayor resistencia a su degradación por la amilasa y, por tanto, efecto clínico más prolongado. Es decir, un almidón con GS de 0,6 y relación C2/C6 de 9, tiene un efecto mucho más prolongado que otro con GS 0,45 y relación C2/C6 de 6<sup>17</sup>.

Los efectos farmacodinámicos, como el coloidal, dependen también del peso molecular y de la concentración. Así, están comercializados almidones de alto (450.000 daltons), medio (200-250.000) y bajo peso molecular (75-150.000) con concentraciones del 6% (isooncóticas) y 10% (hiperoncóticas).

La combinación de todas las características mencionadas define a los diferentes almidones (HEA) comercializados. Por ejemplo, un HEA 130/0,4/8 significa que tiene un MWw de 130000, un GS de 0,4 y una relación C2/C6 de 8 (Tabla 2).

**TABLA 2. Almidones comercializados**

	Conc	MWw	GS	C2/C6	Efecto
Expafusin®	6%	70.000	0,5	4/1	2-3 horas
Voluven®	6%	130.000	0,4	9/1	6 horas
HEMOHES®	6%	200.000	0,5	5/1	6 horas
HEMOHES®	10%	200.000	0,5	5/1	6 horas
HESTERIL®	6%	200.000	0,5	6/1	6 horas
HESTERIL®	10%	200.000	0,5	6/1	6 horas
ELOHES®	6%	200.000	0,62	9/1	12 horas
HES GRIFOLS®	6%	450.000	0,7	9/1	24 horas
HES BAXTER®	6%	450.000	0,7	9/1	24 horas

Conc (Concentración), MWw (peso molecular medio en peso), GS (grado de sustitución), Efecto: Efecto de expansión intravascular en horas.

La eficacia inmediata se debe a la concentración y al número de moléculas oncóticamente activas. La duración del efecto depende del tamaño de las moléculas y de la capacidad y velocidad para ser hidrolizadas a moléculas de menor tamaño, es decir del GS y relación C2/C6, con lo cual el efecto expansor puede oscilar entre 4 y 24 horas. Las moléculas de mayor tamaño pueden ser fagocitadas por el SRE, sobre todo por el bazo, que lentamente las cataboliza por medio de maltasas.

### Efectos secundarios

El almidón ideal es aquél con el que conseguimos el efecto buscado, y durante el tiempo suficiente, hasta la corrección de la causa subyacente del shock. La permanencia intravascular más tiempo del deseado puede provocar la aparición de efectos secundarios adversos, acumulación en el organismo y bloqueo del SRE<sup>18</sup>. Probablemente, los nuevos almidones comercializados (HEA 130/0.4) se acercan a este perfil ideal con menor incidencia de efectos secundarios<sup>19-22</sup>.

Entre los efectos secundarios más característicos de los almidones destacan los siguientes:

1) Trastornos de la coagulación, dependientes de alteraciones de la unión y concentración del complejo Factor VIII/Von Willebrand, produciendo la inducción de un Síndrome Von Willebrand like. Estas alteraciones se han descrito, más frecuentemente, con los almidones de mayor efecto acumulativo y con dosis superiores a 20 mL/Kg, sin poder descartar una respuesta idiosincrásica<sup>18,27</sup>.

2) Alteraciones de la función renal. La filtración glomerular de moléculas hiperoncóticas produce una orina con densidad muy elevada, viscosa, capaz de producir obstrucciones tubulares, sobre todo en pacientes deshidratados o con baja perfusión renal. Además, la captación de las moléculas de almidón por las células tubulares puede inducir alteraciones anatomopatológicas catalogadas como nefrosis osmótica. Algunos autores contraindican el uso de almidones para el mantenimiento de los donantes de órganos, ya que pueden empeorar la funcionalidad del injerto renal<sup>23</sup>. Se ha descrito un aumento de la incidencia de fracaso renal agudo en pacientes con shock séptico en los que se han utilizado almidones para la reposición de su volemia<sup>24</sup>.

3) Reacciones alérgicas. En este aspecto, son los coloides más seguros ya que tienen la menor incidencia de este tipo de reacciones<sup>25</sup>.

4) Cuadros de prurito prolongados, de difícil control, asociados al uso prolongado de los almidones y su posterior depósito en la piel<sup>22</sup>.

5) Elevación, sin trascendencia clínica, durante 3-5 días



de la amilasa plasmática. Esta elevación se produce al unirse la amilasa a las moléculas de almidón. La macroamilasemia resultante impide su eliminación renal. Si se necesita el diagnóstico analítico de pancreatitis hay que recurrir a la determinación de la lipasa<sup>22</sup>.

## Indicaciones y dosis

Los almidones están indicados en la reposición de volumen en todas las situaciones de déficit de volumen intravascular. Además, con los nuevos almidones comercializados se han descrito, en los pacientes críticos, efectos beneficiosos sobre la microcirculación. Estos efectos derivan de la mejora de las propiedades reológicas de la sangre, de la reducción de la permeabilidad capilar y del bloqueo de la activación del endotelio al disminuir la activación de las moléculas de adhesión<sup>26</sup>.

No se recomienda el empleo de dosis superiores a 20 mL/Kg/día y durante más de tres días sucesivos<sup>27</sup>. Hay estudios que sugieren que los nuevos almidones (HEA 130/0,4/8) se pueden administrar hasta 33 mL/Kg/día<sup>28</sup>. La nueva formulación de almidones en suero hipertónico (Hyperhaes®) puede ser útil en la resucitación en el ámbito extrahospitalario.

## GELATINAS

### Características generales

Son polipéptidos procedentes de la degradación del colágeno animal.

Hay diferentes tipos de gelatinas comercializadas. Las poligelinas con puentes de urea (Hemocé®) están comercializadas al 3,5% y tienen un alto contenido de potasio y calcio. Las gelatinas succiniladas (Gelafundina®, Gelofusín®), están modificadas químicamente para incrementar su carga negativa y así tener mayor capacidad de retención intravascular; estas gelatinas poseen poco contenido de K y Ca y están comercializadas al 4%.

La polidispersión de las moléculas de las gelatinas oscila entre 15.000 y 90.000 daltons, con MWn de 24500 y MWw de 35000. Debido a este pequeño tamaño molecular son rápidamente eliminadas por filtración glomerular y, por tanto, su poder expansor se mantiene sólo entre 2 y 4 horas. Teóricamente, en situaciones de aumento de la permeabilidad capilar podrían acumularse más frecuentemente en el espacio intersticial. Las moléculas de mayor tamaño se eliminan tardíamente, incluso durante varios días, tras su administración.

### Efectos secundarios

1) Reacciones alérgicas. En este caso son los coloides en los que se han descrito mayor incidencia de reacciones alérgicas. Por este motivo, en EE.UU. se suspendió la comercialización de gelatinas en 1978. En un estudio multicéntrico francés, en el que se incluyeron alrededor de 20.000 pacientes, la incidencia de reacciones alérgicas fue del 0,34% con las gelatinas, 0,27% con dextrans, 0,06% con almidones y del 0,1% con la albúmina<sup>25</sup>.

2) Alteraciones de la coagulación. Como con todos los coloides, aunque en menor grado que con los almidones y dextrans, se han descrito alteraciones sobre la coagulación; en este caso, relacionadas con la estabilidad del coágulo de fibrina y con alteraciones de la agregabilidad plaquetaria<sup>29,30</sup>.

3) Alteraciones de la función renal. Se han descrito casos de insuficiencia renal asociados con su empleo. Su fisiopatología es similar a la descrita en los almidones pero, al tener un peso molecular más pequeño, la acumulación y captación tubular de las gelatinas es mucho menor.

4) Como material de partida para su obtención se utilizan huesos bovinos, incluidas las vértebras. Aunque, en general, los huesos se consideran material de riesgo IV (infectividad no detectable) para la transmisión de encefalopatía espongiiforme, la inclusión de vértebras (aunque con retirada previa de la médula espinal) podría clasificarlas como material de riesgo II (infectividad media). Consecuentemente, hay un problema potencial de riesgo de infecciones. El origen de los productos y la manipulación físico-química a la que son sometidos, parece que es suficiente para la eliminación del riesgo de transmisión de la encefalopatía espongiiforme aunque, el desconocimiento actual de la biología de este prión, hace suponer que este riesgo no es nulo<sup>31</sup>. No se puede descartar que en un futuro se exijan mayores garantías para la obtención de las gelatinas; por ejemplo, la exclusión de las vértebras.

### Indicaciones y dosis

Las gelatinas estarían indicadas para la reposición de volumen en todas las situaciones de déficit de volumen intravascular. Las de alto contenido en K y Ca no se deben administrar en situaciones de hiperpotasemia, intoxicación digitalica y conjuntamente con sangre<sup>32</sup>.

Debido a su peso molecular bajo y, por tanto, a su rápida eliminación, no existe claramente una dosis máxima aunque probablemente no se deberían superar los 20 mL/Kg/día.

## DEXTRANOS

### Características generales

Son polisacáridos obtenidos de la sucrosa, tras su conversión a polímeros de glucosa, mediante la enzima dextranasa de la bacteria *leuconostoc mesenteroides*.

Existen dos tipos de dextranos comercializados, diferenciados por su peso molecular medio (MWw). Uno, de MWw alto, 70.000 daltons (Macrodex®), está comercializado al 6 y al 10% y el otro, de menor MWw, 40.000 daltons (Rheomacrodex®), está comercializado al 6% en solución salina o glucosada. Este último tiene un mayor número de moléculas por lo que su poder expansor es mayor que el del Macrodex® aunque, al tener sus moléculas más pequeñas y, por tanto, una eliminación más rápida, el efecto expansor es más breve. El 90% de las moléculas del Rheomacrodex® tienen un peso molecular que oscila entre 10.000-80.000 y el 40-65% es inferior a 55.000 daltons. En los pacientes con función renal normal, entre el 60-80% de las moléculas son eliminadas en menos de 6 horas. El resto de moléculas de mayor tamaño son metabolizadas más lentamente por la dextranasa plasmática o son eliminadas por vía digestiva o fagocitadas por el SRE.

Se calcula que un gramo de dextrano 40 retiene 30 mL de agua y 1 g de dextrano 70, retiene entre 20 y 25 mL<sup>16</sup>.

### Efectos secundarios

Probablemente, son los coloides sintéticos en los que más efectos secundarios se han descrito lo que ha motivado un descenso en su utilización. Entre otros, los dextranos producen alteraciones de la hemostasia dosis-dependientes. Una dosis superior a 1,5 g/Kg puede aumentar o provocar hemorragias ya que interfiere en la formación del coágulo de fibrina (cierto efecto fibrinolítico), empeora la agregabilidad plaquetaria y reduce el complejo VIII/Von Willebrand<sup>33</sup>.

Otro potencial problema con el uso de dextranos en el shock hemorrágico, es la capacidad de agregar *in vitro* a los hematíes lo que puede dificultar y retrasar la realización de las pruebas cruzadas, necesarias antes de realizar una transfusión sanguínea.

La incidencia de reacciones alérgicas es superior a la de los almidones. Existe comercializado un Hapteno dextrano monovalente de 1.000 daltons que, administrado previamente a los dextranos, disminuye la incidencia de alergias. Su administración es una práctica obligada en muchos países<sup>34</sup>.

### Indicaciones y dosis

Además de las indicaciones habituales de los coloides, con el uso de dextrano 40, se ha descrito una mejoría de la microcirculación, probablemente por su capacidad de reducir la agregación de hematíes y plaquetas y la viscosidad sanguínea<sup>35</sup>. Por tal motivo, se usa como profilaxis del tromboembolismo sobre todo tras cirugía ortopédica. Algunos autores lo recomiendan en situaciones de embolismo pulmonar grave y en pacientes en shock cardiogénico a los que se les ha colocado un balón de contrapulsación.

Recientemente, se ha comercializado en algunos países Europeos una solución mezcla de Dextrano 70 y salino hipertónico (Rescueflow®) para la reposición de volumen en el ámbito extrahospitalario<sup>36,37</sup>.

Como con el resto de los coloides que hemos revisado no se debería usar más de 20 mL/Kg/día.

## CONCLUSIONES

Existen comercializados diferentes coloides con distintas

**TABLA 3. Decálogo del uso de coloides**

1. Los coloides restauran el volumen intravascular más rápidamente y con menor volumen de administración que los cristaloideos.
2. La dosis máxima diaria no debe superar los 20 mL/Kg.
3. No se deben usar en pacientes con insuficiencia renal aguda (salvo la prerrenal por hipovolemia) o con insuficiencia renal avanzada.
4. Usar con precaución en pacientes con hemorragias agudas.
5. No se deben usar en pacientes con coagulopatía conocida.
6. Las alteraciones de la coagulación inducidas por los coloides se pueden controlar con desmopresina.
7. La diuresis inicial tras la administración de coloides no debe ser interpretada, *a priori*, como respuesta a una volemia adecuada, ya que es una diuresis osmótica que incluso puede inducir una mayor deplección de volumen.
8. Los nuevos almidones probablemente se acerquen al perfil ideal de los coloides.
9. Las gelatinas son los coloides que mayor incidencia de reacciones alérgicas producen.
10. Los dextranos no se deben usar antes de realizar las pruebas cruzadas previas a una transfusión, ya que pueden interferir y retrasar el resultado.



propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Es posible, por tanto, aprovechar estas diferencias para seleccionar el coloide más adecuado en cada situación clínica. Los nuevos almidones comercializados se acercan al perfil ideal que debemos buscar, efecto expansor durante un tiempo adecuado y poca

acumulación en el organismo. De todas formas, al administrar un coloide debemos recordar que, como todo fármaco, tiene unas indicaciones, unas contraindicaciones y una dosis máxima. El buen uso de los coloides puede tener trascendencia en la evolución de los pacientes a los que se administran (Tabla 3).

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Boldt J. Volume replacement in the surgical patient-does the type of solution make a difference. *Br J Anaesth* 2000;84:783-93.
- 2- Chamorro C, Martínez-Melgar JL, Romera MA. Shock. En Moya Mir MS. Normas de actuación en urgencias. Edición 2000. Madrid. Panamericana. 2001:145-51.
- 3- Boldt J, Lenz M, Kumle R, Papsdorf M. Volume replacement strategies on intensive care units: results from a postal survey. *Intensive Care Med* 1998;24:147-51.
- 4- Valanovich V. Crystalloid versus colloid fluid resuscitation: a meta-analysis of mortality. *Surgery* 1989;105:65-71
- 5- Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 1998;316:961-64.
- 6- Choi PTL, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999;27:200-10.
- 7- Boldt J, Muller M, Mentges D, Papsdorf M, Hempelmann G. Volume therapy in the critically ill: is there a difference? *Intensive Care Med* 1998;24:28-36.
- 8- Boldt J. Volume therapy in the intensive care patient-we are still confused, but ...*Intensive Care Med* 2000;26:1181-92.
- 9- Funk W, Baldinger V. Microcirculatory perfusion during volume therapy. A comparative study using crystalloid or colloid in awake animals. *Anesthesiology* 1995;82:975-82.
- 10- Lang K, Boldt J, Suttner S, Haisch G. Colloids versus crystalloids and tissue oxygen tension in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2001;93:405-9.
- 11- Stainsby D, MacLennan S, Hamilton PJ. Management of massive blood loss: a template guideline. *Br J Anaesth* 2000;85:487-91.
- 12- Chamorro C, Álvarez JA, Arranz C. Sedación del paciente crítico en el medio extrahospitalario. *Emergencias* 1995;7:141-9.
- 13- Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers: systematic review of randomised controlled trials. *Br Med J* 1998;317:235-40.
- 14- Salmon JB, Mythen MG. Pharmacology and physiology of colloids. *Blood Reviews* 1993;7:114-20.
- 15- Abramson N. Plasma expanders and bleeding. *Ann Intern Med* 1988;108:307-12.
- 16- Rainey TG, Read CA. Pharmacology of colloids and crystalloids. En: *The pharmacologic approach to the critically ill patient*. Third Edition. B Chernow. Williams-Wilkins. Baltimore. 272-290.
- 17- Traylor RJ, Pearl RG. Crystalloid versus colloid versus colloid: All colloids are not created equal. *Anesth Analg* 1996;83:209-12.
- 18- Treib J, Baron JE, Grauer MT, Strauss RG. An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Med* 1999;25:258-68.
- 19- Treib J, Haas A, Pindur G. Coagulation disorders caused by hydroxyethyl starch. *Thromb Haemost* 1997;78:974-83.
- 20- Jamnicki M, Bombeli T, Seifert B, Zollinger A, Camenzind V, Pasch T, Spahn DR. Low and medium-molecular-weight hydroxyethyl starches: comparison of their effect on blood coagulation. *Anesthesiology* 2000;93:1231-7.
- 21- Langeron O, Doelberg M, Ang ET, Bonnet F, Capdevila X, Coriat P. Voluven, a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130/0.4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5. *Anesth Analg* 2001;92:855-62.
- 22- Warren BB, Durieux ME. Hydroxyethyl starch: Safe or not? *Anesth Analg* 1997;84:206-12.
- 23- Cattanov ML, Leblanc I, Legendre CH, Mouquet C, Riou B, Coriat P. Effects of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet* 1996;348:1620-2.
- 24- Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001;357:911-6.
- 25- Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L et le Groupe Français d'étude de la tolerance des substituts plasmatiques. Réactions anaphylactoïdes aux substituts colloïdaux du plasma: incidence, facteurs de risque, mécanismes. *Ann Fr Anesth Réanim* 1994;13:301-10.
- 26- Allison KP, Gosling P, Jones S, Pallister I, Porter KM. Randomized trial of hydroxyethylstarch versus gelatin for trauma resuscitation. *J Trauma* 1999;47:1114-21.
- 27- Jonville-Béra AP, Autret-Leca E, Gruel Y. Acquired type I von Willebrand's disease associated with highly substituted hydroxyethyl starch. *N Engl J Med* 2001;345:622-3.
- 28- Franz A, Bräunlich P, Gamsjäger T, Federning M, Gustorff B, Kozek-Langeneck SA. The effects of hydroxyethyl starches of varying molecular weights on platelet function. *Anesth Analg* 2001;92:1402-7.
- 29- De Jonge E, Levi M, Brends F, Van der Elde AE, Ten Cate JW, Stoutenbeek CP. Impaired haemostasis by intravenous administration of a gelatin-based plasma expander in human subjects. *Thromb Haemost* 1998;79:286-90.
- 30- Mardel SN, Saunders FM, Allen H, Menezes G, Edwards CM, Ollerenshaw L, et al. Reduced quality of clot formation with gelatin based plasma substitutes. *Br J Anaesth* 1998;80:204-7.
- 31- Baron JF. Crystalloids versus colloids in the treatment of hypovolemic shock. In *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* 2000. Edited by Vincent JL. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag 2000:443-66.
- 32- Nearman HS, Herman ML. Toxic effects of colloids in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 1991;7:713-23.

**33-** De Jonge E, Levi M. Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: A comparative review. *Crit Care Med* 2001;29:1261-7.

**34-** Hedin H, Ljungstrom KG. Prevention of dextran anaphylaxis. Ten years experience with hapten dextra. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113:358-9.

**35-** Dewachter P, Laxenaire MC, Donner M, Kurtz M, Stolz JF. In vivo rheologic studies of plasma substitutes. *Ann Fr Anesth Reanim* 1992;11:516-25.

**36-** Wade CE, Kramer GC, Grady JJ, Fabian TC, Younes RN. Efficacy of hypertonic 7.5% saline and 6% dextran-70 in treating trauma: a metaanalysis of controlled clinical studies. *Surgery* 1997;122:609-16.

**37-** Wade CE, Grady JJ, Kramer GC, Younes RN, et al. Individual patient cohort analysis of the efficacy of hypertonic saline/dextran in patient with traumatic brain injury and hypotension. *J Trauma* 1997;42(Suppl):S61-S65.