

11202



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO. 25 "ZARAGOZA" 88
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL 89

EMPLEO DEL PENTALMIDON Y DEXTRAN
40 EN LA HEMORRAGIA TRANSOPERATO-
RIA. SU INFLUENCIA SOBRE LAS
PRUEBAS DE COAGULACION,
PRESION ONCOTICA, CUENTA DE
PLAQUETAS Y TIPIFICACION DE
LA SANGRE



SECRETARIA DE SALUD E INVESTIGACIONES
MEXICANAS
TESIS No. 25

DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN:
ANESTESIOLOGIA
P R E S E N T A:

DR. PEDRO MORTERA MURCIA



IMSS

TESIS CON NO D. F.
FALLA DE ORIGEN



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



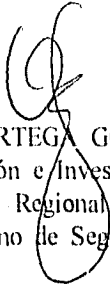
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

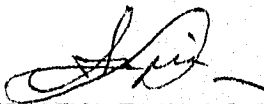
AUTORIZACION



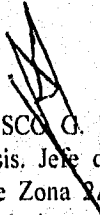
DR. JAVIER ORTEGA GONZALEZ
Jefe de Educación e Investigación Médicas
Hospital General Regional No. 25 "Zaragoza"
Instituto Mexicano de Seguro Social



SECRETARÍA DE SALUD
C. G. R. No. 25



DRA. MAGDALENA TAPIA RODRIGUEZ
Jefe de Anestesiología y Titular del Curso
Hospital General Regional No. 25 "Zaragoza"
Instituto Mexicano del Seguro Social



DR. FRANCISCO G. BUTRON LOPEZ
Asesor de Tesis, Jefe de Anest. e Inhamt.
Hosp. Gral. de Zona 2A F. del P. y T.
Instituto Mexicano del Seguro Social

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

A la DRA SARA GUTIERREZ DECTOR y
al DR FRANCISCO G. BUTRON LOPEZ, por
sus valiosas enseñanzas, su comprensión y apoyo
desinteresado. INOLVIDABLES MAESTROS.

“Mí eterno agradecimiento”

A mí familia:

MARTHA

JONATHAN Y

MARTHA LORENA,

Con todo mí cariño, de los cuales
me siento orgulloso.

PARA TODOS AQUELLOS QUE CONTRIBUYERON EN MI
FORMACION. PARA MIS FAMILIARES, COMPAÑEROS Y
AMIGOS.

PERO ESPECIALMENTE ... PARA TI.

INDICE

RESUMEN

I. INTRODUCCION	2
Distribución de líquidos corporales	3
Composición de los líquidos corporales	4
Presión osmótica	5
Volumen de líquido intracelular y extracelular	6
Volumen de líquido intersticial y plasmático	6
Corrección del volumen plasmático	9
II. PROPIEDADES DESEABLES DE UN EXPANSOR	
PLASMATICO	10
Dextrán	11
Polimerizado de gelatina al 3.5 %	14
Hetalmidón	17
Pentalmidón	17
III. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS	18
IV. MATERIAL Y METODOS	21
V. RESULTADOS	23
VI. CONCLUSIONES	26
VII. CUADROS Y FIGURAS	30
VII. REFERENCIAS	34

RESUMEN

Se estudiaron 40 pacientes de ambos sexos, los cuales fueron divididos aleatoriamente en 2 grupos de 20 cada uno. Todos los pacientes fueron sometidos a diferentes procedimientos de cirugía mayor bajo anestesia general o regional. Se calculó el volumen sanguíneo de los pacientes, y se cuantificó la hemorragia y el porcentaje del volumen sanguíneo perdido en el transoperatorio. En un grupo se usó dextrans 40 y en otro pentalmidón como parte del régimen de líquidos para restituir la volemia. Se midieron los TP, TPT y proteínas totales antes de iniciar la administración de los expansores del plasma y a las 12, 24 y 36 horas posteriores al uso de dichos coloides, así como al 5o día o el día de la alta de los pacientes. Se tipificó la sangre, se calculó la presión oncótica, y se cuantificaron las plaquetas en los mismos tiempos. La prueba de t para muestras independientes mostró que el pentalmidón mantiene una presión oncótica significativamente mayor que la que produce el dextrans 40 ($P < 0.02$ a $P < 0.001$).

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en los TP, TPT y cuenta de plaquetas ($P > 0.02$). No se observaron cambios en la tipificación de la sangre.

I. INTRODUCCION

La unidad vital básica del cuerpo es la célula, y cada órgano es un agregado de muchas células diferentes que se mantienen juntas por estructuras intercelulares de sostén. Cada tipo de célula está especialmente adaptado para llevar a cabo una determinada función. Por ejemplo, los eritrocitos, 25 billones en total, transportan oxígeno desde los pulmones hasta los tejidos. Aunque este tipo de célula es quizá la más abundante, puede haber otros 75 billones de células. Por tanto, la totalidad del cuerpo humano contiene unos 100 billones de células.

Aunque muchas células del cuerpo se diferencian a menudo marcadamente unas de otras, todas ellas presentan ciertas características básicas similares. Por ejemplo, en todas las células el oxígeno se combina con los carbohidratos, la grasa o las proteínas para liberar energía que se necesita para la función celular. Más aún, los mecanismos generales para convertir los nutrientes en energía son básicamente los mismos en todas las células, y todas las células también vierten los productos finales de sus reacciones químicas en los líquidos circundantes.

El volumen y la composición de los líquidos corporales varían enormemente de un compartimiento a otro y de un tipo de célula a otra, y se mantienen notablemente constantes pese a las vicisitudes de la vida diaria y el stress mayor que impone la enfermedad. La

organización de este notable sistema se ha desarrollado durante millones de años y permite la eficiente regulación de la homeostasis. Los mecanismos responsables residen en diversos órganos y tejidos que incluyen el sistema nervioso central (SNC), el corazón y los pulmones, el tracto gastrointestinal, los riñones y en gran medida las mismas membranas celulares. El fracaso del riñón para reparar un disturbio y lograr un nivel más cercano del normal se relaciona más comúnmente con la falta de materia prima adecuada que con un disturbio renal primario. En el grado en que esto es cierto, se deduce que la prudencia con que se suministran las materias primas puede tener una importancia fundamental.

Las perturbaciones del metabolismo de los líquidos y electrolitos involucran cuatro propiedades importantes de los líquidos corporales: volumen, osmolalidad, concentraciones de iones hidrógeno (pH) y concentraciones de iones específicos. En algunas enfermedades una anomalía de una propiedad puede dominar el cuadro. Sin embargo, los pacientes gravemente enfermos manifiestan a menudo múltiples perturbaciones que coexisten e interactúan.

Distribución de los líquidos corporales. El agua corporal total del hombre varía entre límites aproximados del 50 % del peso corporal en el obeso al 70 % en el delgado. Este volumen total se divide en dos compartimientos principales, el intracelular y el extracelular, y en un compartimiento mucho más pequeño llamado transcelular, que incluye

los líquidos dentro del árbol traqueobronquial, el tracto gastrointestinal, el sistema excretorio renal y glandular, el líquido cefalorraquídeo y el humor acuoso del ojo.

Los volúmenes de estos compartimientos pueden estimarse con el uso de agentes que se distribuyen con uniformidad en todo un compartimiento determinado. De este modo es posible estimar el volumen total de agua corporal, el volumen extracelular y el volumen plasmático. El volumen del compartimiento intracelular puede calcularse como la diferencia entre el agua corporal total y el volumen del compartimiento extracelular.

Composición de los líquidos corporales. Hay grandes diferencias en la composición de los dos compartimientos principales. Una composición promedio del plasma es la siguiente:

Cationes		Aniones	
(mEq/litro)			
Sodio	135-145	Cloruro	98-106
Potasio	3.5-5.0	Bicarbonato	24-28
Calcio	4.5-5.3	Fosfato y Sulfato	2-5
Magnesio	1.5-2.0	Aniones orgánicos	3-6
		Proteínas	15-20

Como la composición del líquido intersticial es sólo ligera, pero previsiblemente, diferente de la del plasma, los líquidos plasmáticos e intersticiales pueden considerarse juntos como líquido extracelular.

La composición del líquido extracelular es muy diferente. Los principales cationes son el potasio y el magnesio con muy poco sodio, y los principales aniones son el fosfato y la proteína con menos bicarbonato y muy poco cloruro. La composición del líquido celular se estima, en forma muy indirecta porque las únicas células que pueden obtenerse simplemente como tales son los eritrocitos y en menor medida los leucocitos y las plaquetas. Los líquidos intracelulares de los diferentes tejidos difieren entre sí y además el líquido extracelular no suele ser más homogéneo sino que probablemente varía en las diversas organelas celulares.

Presión osmótica. El principal determinante del paso del líquido de un compartimiento a otro es un cambio de la presión osmótica (actividad de las moléculas de agua). Los solutos que pueden permeabilizar libremente una membrana celular influyen en la presión osmótica total pero no promueven una redistribución del agua. Los solutos que no pueden permeabilizar libremente las membranas por difusión contribuyen con una presión osmótica efectiva que es responsable del movimiento neto del agua.

Volumen de líquido intracelular y extracelular. Casi todas las membranas celulares son libremente permeables al agua. Las excepciones incluyen las glándulas sudoríparas y el nefrón distal. Sin embargo, a consecuencia de la libre difusión del agua en los principales tejidos del organismo, el líquido extracelular y el intracelular tienen igual osmolalidad y cualquier alteración transitoria de la osmolalidad efectiva de uno de estos líquidos influye en la redistribución neta de agua entre ambos componentes, hasta que la osmolalidad de ambos líquidos vuelve a ser igual. Los cambios primarios de osmolalidad se producen más a menudo en el líquido extracelular, en algunas circunstancias la osmolalidad intracelular puede alterarse directamente por la acción de cambios marcados del metabolismo celular.

El principal determinante de la osmolalidad efectiva del líquido extracelular es la concentración de sales de sodio. Estos iones representan más del 90 % de todos los solutos extracelulares que contribuyen a la osmolalidad efectiva.

Volumen de líquido intersticial y plasmático. Los mismos principios básicos a la distribución en estado basal del volumen entre estos dos componentes de la fase extracelular. Los determinantes son aquellos factores que influyen en la actividad de las moléculas de agua en los dos líquidos. El endotelio vascular es permeable al agua y la mayoría de los solutos, pero es relativamente impermeable a las moléculas más grandes, como las proteínas. La segregación de estas

moléculas dentro del componente vascular tiende a disminuir la actividad de las moléculas de agua, y si no hubiera fuerza que contrarrestara todo el líquido extracelular pasaría al volumen plasmático. En la regulación de la distribución de líquido entre el líquido vascular y el intersticial, dicha fuerza es la presión hidrostática dentro del sistema vascular. Dicha presión aumenta la actividad de las moléculas de agua hasta el punto de anular prácticamente el efecto contrario sobre la actividad del agua, ejercido por las proteínas del plasma. Además una pequeña fuerza osmótica coloidal que opera en el líquido intersticial y una fuerza menor de presión llamada "tensión de los tejidos". El balance de estas fuerzas, las fuerzas de Starling es el determinante de la distribución en el estado basal del volumen entre los dos compartimientos.

Una influencia adicional opera debido a que las proteínas plasmáticas son moléculas cargadas. Como son incapaces de atravesar la membrana endotelial, se establece un equilibrio (el de Gibbs-Donnan) tal que la concentración de iones difusibles es un poco mayor que en el líquido asociado al anión cargado no difusible. La influencia total de la proteína sobre la actividad del agua plasmática es la denominada "presión oncótica coloidal".

Todas las fuerzas de Starling mencionadas están generalmente ajustadas de tal modo que aproximadamente una cuarta parte del líquido extracelular queda dentro de los límites del sistema vascular y el resto en el espacio intersticial. Además, estas fuerzas operan en

forma tal que hay tendencia a que el agua y los solutos difusibles salgan del lecho vascular en el extremo arteriolar de los capilares y retornen a la misma velocidad por el extremo venoso. De este modo hay gran recambio de agua y solutos difusibles entre los dos compartimientos sin cambio neto de volumen. La importancia de este recambio es evidente, porque es así como la circulación puede llevar con eficiencia el oxígeno y los nutrientes a la célula y remover el anhídrido carbónico y otros productos terminales del metabolismo sin recurrir únicamente a la difusión.

Pese a todo pueden producirse desplazamientos netos cuando hay una dislocación de estas fuerzas de Starling. Un aumento de la presión hidrostática transmitido a los capilares puede permitir mayor transudación que reabsorción. El mismo efecto puede notarse cuando hay hipoproteinemia y por ello disminuye la influencia de la presión oncótica coloidal. En ambas circunstancias hay movimiento neto de volumen hacia el compartimiento líquido intersticial. El efecto general puede estar parcialmente mitigado por otro sistema de vasos, el sistema linfático.

Una de las implicaciones terapéuticas importantes es que el volumen plasmático no puede aumentarse específicamente a menos que el líquido administrado contenga un agente coloidal.

La administración de solución salina a un sujeto que ha perdido sangre reexpande el volumen de líquido extracelular pero prácticamente toda la expansión se limita al compartimiento intersticial.

Corrección del volumen plasmático. Cuando el volumen plasmático se contrae como resultado de la simple pérdida de líquidos y electrolitos, como en el cólera, la cetoacidosis diabética o la crisis addisoniana, el defecto puede corregirse en muchos pacientes por el simple reemplazo de los líquidos y electrolitos. Estas mismas soluciones también tienen la capacidad transitoria de volver a la normalidad la función cardiovascular cuando las pérdidas iniciales son de índole más compleja, como en el shock hemorrágico. En este caso el volumen de solución salina (o equivalente) que se requiere es mucho mayor que la pérdida inicial de sangre entera. Además, incluso cuando el volumen se reemplaza adecuadamente, no ocurre lo mismo con la capacidad de transportar oxígeno. Pese a todo, debe emplearse solución salina como medida inicial de emergencia hasta obtener productos sanguíneos.

El mejor sustituto de la pérdida de sangre entera es sin duda más sangre entera apropiada y debidamente sometida a compatibilización cruzada. Sin embargo, cuando el volumen plasmático esta en serio peligro, el uso de soluciones que contienen coloide es otra medida provisional mucho más eficaz que la solución salina. Dichas soluciones incluyen unidades individuales de plasma que no deben de presentar más amenaza de hepatitis sérica (hepatitis por virus B) que una solución de sangre entera; soluciones al 25 % de albúmina humana pobre en sal, que pueden usarse como tales o diluidas en solución salina, y soluciones de dextrán. Las soluciones de albúmina y proteínas plasmáticas son seguras con respecto a la hepatitis por virus B, pero también son caras.

Además, las fracciones de proteína plasmática comercialmente preparadas pueden tener bajas concentraciones de activadores de la precalicreína (fragmentos de factor de Hageman). Como los mismos tienen acción antihipertensiva, pueden empeorar la situación clínica para la que se prescriben las fracciones proteicas plasmáticas. Por estas razones se ha realizado un gran esfuerzo por hallar sustancias alternativas que posean las propiedades buscadas en un expansor del plasma.

II. PROPIEDADES DESEABLES DE UN EXPANSOR DEL PLASMA

El principal requerimiento que debe buscarse en un expansor del plasma ideal es que su presión oncótica sea comparable a la del plasma. La sustancia debe permanecer en la circulación durante un tiempo suficiente para desempeñar su función de expansión inmediata del volumen plasmático, y luego eliminarse por excreción o degradación metabólica. El tiempo necesario es difícil de definir y en realidad debería de diferir de acuerdo con las circunstancias. El expansor plasmático ideal no debe afectar adversamente ninguna función visceral

ni tener efectos antigénicos, alérgicos, ni piroéticos; además de sus propiedades físicas debe ser farmacológicamente inerte. No debe interferir en la tipificación ni en la aglutinación cruzada de la sangre, y debe ser capaz de soportar largos periodos de almacenamiento y grandes variaciones de temperatura ambiental sin dejar de ser efectivo. Debe ser fácilmente esterilizable y tener una viscosidad apropiada para la infusión en límites razonables de temperatura.

Se han investigado muchas sustancias como posibles expansores del plasma, entre ellas fluorocarbonopolioles y hemoglobina cristalina libre de estroma, dextrán con peso molecular de 40 000 y de 70 000, polimerizados de gelatina y derivados del hidroxietil de almidón de los cuales el hetalmidón y el pentalmidón son los prototipos, siendo este último el motivo de nuestro estudio.

Dextrán. El dextrán fue descrito originalmente por el químico alemán Schleibler especializado en hidratos de carbono. El compuesto se aisló primeramente de soluciones de azúcar de remolacha, donde se forma por acción de una bacteria contaminante, el *Leuconostoc mesenteroides*.

Química. En su forma original, es un polisacárido ramificado de unas 200 000 unidades de glucosa, con un peso molecular aproximado de 40 millones. Las unidades de glucosa de la cadena principal están unidas con eslabones glucosídicos 1:6; las de las ramas más cortas con

uniones 1: 4. Por medio de hidrólisis parcial y fraccionamiento subsiguiente el dextrán nativo puede convertirse en polisacáridos de cualquier peso molecular deseado.

Hay dos formas de solución de dextrán de uso actual: una tiene un peso molecular promedio de 70 000 ó 75 000 y la otra tiene un peso molecular promedio de 40 000. Ambos agentes expanden específicamente el volumen del plasma. Hay pruebas que sugieren que el dextrán de menor peso molecular puede ser más ventajoso que el otro. Su administración no sólo corrige la hipovolemia sino que parece mejorar la microcirculación con independencia de la simple expansión de volumen. Parece minimizar la tendencia al esfacelo sanguíneo que puede acompañar a muchas formas de shock.

Acción hemodinámica. La acción hemodinámica del dextrán es la que puede esperarse de un buen expansor del plasma. Cuando se administra a individuos normales se produce un aumento temporario del gasto cardíaco, volumen sistólico, presión auricular derecha y presión venosa. Como resultado de la hipervolemia aumenta el flujo urinario. No hay pruebas seguras de que los dextranos influyan desfavorablemente en la función renal, pero en presencia de hipotensión y reducción del índice de filtración, la excesiva reabsorción tubular de agua puede aumentar la concentración de dextrán en el líquido tubular de modo que la viscosidad disminuya el flujo del líquido a través del túbulo. En un individuo que ha sufrido pérdida de sangre entera o plasma, una única infusión de dextrán aumenta el volumen de sangre circulante y mejora

el estado hemodinámico durante 24 horas o más. Se ha empleado con éxito en el tratamiento de la pérdida de sangre o plasma en diversos estados.

Efectos sobre la sangre. El dextrán tiene poco efecto sobre la sangre. Puede interferir en la tipificación, la compatibilización cruzada o las determinaciones de Rh, pero esto es imprevisible. Puede producir un defecto hemostático que se describe como una forma adquirida de la enfermedad de Von Willebrand.

Acción antigénica. El dextrán es un potente antígeno, tanto el polisacárido nativo como los productos de hidrólisis usados clínicamente. Además existe en el azúcar comercial, y microorganismos que producen dextrán pueden encontrarse en el tracto gastrointestinal. Por lo tanto, un pequeño porcentaje de personas que nunca han recibido dextrán tienen precipitinas para el polisacárido en la circulación.

La actividad antigénica del dextrán parece impedir su uso repetido, pero en las dosis masivas que se emplean para la infusión, la producción de anticuerpos no se produce debido presumiblemente al fenómeno de "parálisis inmunológica". En realidad, la incidencia de reacciones anafilactoides a los expansores coloidales de volumen como soluciones de proteínas plasmáticas, dextrán, polimerizados de gelatina y hetalmidón es notablemente baja y mucho menor que en las transfusiones o muchas drogas.

Distribución, destino metabólico y excreción. Después de la infusión de dextrán, las moléculas de menor peso molecular se excretan por el riñón. Hasta el 50 % aparece en la orina en 24 horas. Sin embargo, el resto atraviesa la pared capilar muy lentamente, a juzgar por su aparición en la linfa. La porción no excretada es oxidada lentamente durante algunas semanas. La persistencia del dextrán y su eliminación metabólica definitiva son características deseables en un expansor plasmático.

Reacciones desfavorables. El dextrán parece carecer de efectos deletéreos sobre la función renal, hepáticas y otras vitales, pero se producen reacciones de sensibilidad por las razones ya mencionadas. La frecuencia de estas reacciones es sumamente variable y depende del preparado empleado. Al mejorar la técnica de manufactura ha disminuido el número de respuestas desfavorables. Las mismas consisten en pruritos, urticaria, dolores articulares y otros efectos secundarios. Su frecuencia en individuos normales es menor del 10%.

Estado clínico. El dextrán posee casi todos los atributos de un expansor plasmático ideal y su principal defecto es la antigenicidad. Se ha empleado con éxito en el tratamiento de las insuficiencias circulatorias propias de la hipovolemia que acompañan a la pérdida de sangre entera y plasma.

Polimerizado de gelatina al 3.5 %. Es un producto que se presenta en solución coloidal al 3.5 % para infusión intravenosa, y es

conocido comercialmente como Haemaccel.

Composición química. Esta formado por polipéptidos de gelatina degradada, unidos por puentes de urea 35 gr. (que corresponde a un contenido de nitrógeno de 6.3 gr.); cationes, como son el sodio 145 mmol, potasio 5.1 mmol y calcio 6.25. Aniones como el cloro con 145 mmol. Contiene además vestigios PO_4 y SO_4 ; polipéptidos aniónicos hasta alcanzar el estado isiónico.

Datos fisicoquímicos. Tiene un peso molecular medio de 35 000, viscosidad relativa (a 35° C) de 1.7 a 1.8, punto isoelectrico de pH 4.7 \pm 0.3, punto de gelificación por debajo de 3° C y una presión oncótica (a 37°) de 3.4 a 3.8 KPa (= 350 a 390 mm H₂O).

Indicaciones. A igual que todos los expansores plasmáticos esta indicado en el shock hipovolémico, pérdida de sangre o plasma y deshidratación. Es de utilidad también para la regulación del volumen circulatorio durante y después de una operación. De uso en la maquina cardiopulmonar y en hemodialisis.

De las investigaciones microquímicas, radioquímicas e histológicas se sabe que no se acumula en el sistema reticuloendotelial ni en los órganos, cuyo funcionamiento no se altera aún cuando se aplican dosis elevadas.

Haemaccel se adapta al estado volémico del organismo. El nivel y la duración del efecto sobre el volumen sanguíneo dependen de la velocidad de infusión del preparado y de la hipovolemia existente. El 50

% de los polipéptidos infundidos se eliminan del suero sanguíneo en el término de 4 a 8 horas.

Los polipéptidos se excretan a través de los riñones y del intestino, 48 horas después de su administración el preparado se ha eliminado ya completamente. No se produce retención, porque los polipéptidos pueden también desdoblarse por acción de las proteasas existentes en el organismo.

Se ha podido comprobar que estimula la microcirculación, mejora la oliguria presente en el shock y previene la nefrosis aguda.

No produce alteraciones de la coagulación ni perturba el diagnóstico de los grupos sanguíneos. Las pruebas rápidas de determinación de estos grupos se pueden realizar sin inconvenientes.

No es inmunogénico y por lo tanto no puede inducir la formación de anticuerpos.

Reacciones desfavorables. Durante o después de la infusión pueden aparecer pápulas, urticaria, hipotensión, hipertermia y/o escalofríos. Reacciones que pueden ceder al interrumpir la infusión.

Dado que las reacciones secundarias están en relación causal con la liberación de histamina, ello permite la aplicación de las medidas profilácticas o terapéuticas correspondientes. Ante reacciones de intolerancia, manifestadas como dolores de espalda, náuseas, rubor, etc. deberá interrumpirse inmediatamente la infusión; pero si es inminente un estado de shock se darán las medidas tendientes a su corrección.

Hetalmidón. Este polímero sintético también llamado almidón hidroxietílico, se prepara con amilopectina por la introducción de grupos de éter hidroxietílico en sus residuos de glucosa. El propósito de la modificación es retardar la degradación del polímero. Esta preparación tiene muchas semejanzas con el dextrán. El hetalmidón tiene un peso molecular promedio de 450 000 con límites de 10 000 a 1 000 000. Las moléculas de menor peso molecular se excretan fácilmente por la orina y con el preparado habitual aproximadamente el 40 % de la dosis se excreta en 24 horas. Las moléculas de mayor peso molecular se metabolizan lentamente; solo el 1 % de una dosis persiste 2 semanas después. El hetalmidón puede tener la misma acción que el dextrán sobre los mecanismos de coagulación sanguínea. Aunque se dice que el hetalmidón tiene menos propiedades antigénicas que el dextrán, esta aseveración no está respaldada por la experiencia clínica.

Pentalmidón. El pentalmidón es un coloide artificial compuesto casi enteramente de amilopectina. Los grupos hidroxietil éter son introducidos en las unidades de glucosa de almidón y el material resultante es hidrolizado hasta llevarlo a un producto con un peso molecular que lo hace útil como un agente sedimentador de eritrocitos. Pentalmidón se caracteriza por su substitución molar y también por su peso molecular. El peso molecular promedio del pentalmidón es de aproximadamente 264,000 con un rango de 150,000 a 350,000.

Las moléculas de pentalmidón con pesos moleculares por debajo de

50,000 son rápidamente eliminados por excreción renal. Una dosis de 500 ml. de la solución de pentalmidón (aproximadamente 50 gr.) es eliminada en un 70 por ciento a través del riñón en las primeras 24 horas.

La DL 50 de pentalmidón en ratones ha variado de 16.4 a 22 gr/Kg. Los estudios de toxicidad subaguda en ratones, administrándoles 50 ml/Kg/día por 14 días, en conejos 10 mg/kg/día por 23 días y en perros 45 ml/Kg/día por 5 días a la semana por 4 semanas, mostraron que los principales hallazgos fueron un aumento en el peso del hígado con signos de retiro de polisacáridos y de signos de almacenamiento de los mismos en las células reticuloendoteliales y en las fagocitarias del bazo, nodos linfáticos y de pulmones. Los estudios sobre bacterias y animales han mostrado que pentalmidón no tiene efectos mutagénicos ni teratogénicos.(22, 24).

III. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

Si bien es cierto que la sangre y/o sus fracciones son un recurso indispensable y en ciertos momentos insustituible en los pacientes quirúrgicos que sufren hemorragia, también es cierto que este recurso con cierta frecuencia escasea en los quirófanos y por otro lado no está exenta de producir eventos adversos. Por lo anteriormente expuesto, el

anestesiólogo, con cierta frecuencia antes de decidirse por el uso de la sangre, intenta restablecer el gasto cardíaco, tensión arterial y frecuencia cardíaca, administrando soluciones cristaloides y coloides al paciente que tiene hemorragia. Esta medida puede bastar para restablecer o mantener las variables hemodinámicas en un rango aceptable y de esta manera puede evitarse el uso de la sangre o sus fracciones con el consecuente ahorro de este recurso.

Sin embargo todos los expansores del plasma han llegado a producir defectos hemostáticos, los cuales pueden deberse a la precipitación del factor antihemofílico y del Von Willebrand, depleción del fibrinógeno y disfunción plaquetaria. (1, 2). Aunque el hetalmidón puede interferir con la hemostasia (3, 4), su efecto es mucho menor que el de los dextranos, (5) y probablemente que el de los derivados de la gelatina.

En nuestro medio, entre las soluciones sintéticas utilizadas hasta ahora como expansores del plasma, contamos con los dextranos, los cuales son polímeros de glucosa, siendo el más conocido el dextrans de bajo peso molecular (dextrans 40). Pero en otras partes del mundo a este grupo ahora se han agregado otros expansores del plasma como son los derivados del hidroxietil de almidón, denominados bajo el nombre de H. E. S. (Hydroxy-Ethyl-Starch) de alto peso molecular como el Volex en los Estados Unidos o los nuevos de bajo peso molecular como la solución de pentalmidón conocida en Europa con el nombre de "Lomol" y en los Estados Unidos como "Pentastarch" o "Pentaspan".

El dextrán fue introducido como sustituto del plasma en 1944 por A. Gronwall y B. Ingelman, (6) y su farmacología ha sido revisada cada década. (7, 8, 9). Todos los dextrans usados en la clínica pueden llegar a provocar reacciones tóxicas serias como el shock anafiláctico y el sangrado. Las reacciones anafilácticas a menudo son moderadas pero pueden llegar a ser muy severas, (10, 11). Desde que se introdujo el dextrán en la práctica clínica la frecuencia de las reacciones anafilactoides que pueden producir han variado del 5.2 al 7.7 por ciento. (10, 11). En un estudio prospectivo y controlado en el cual se estudiaron 750 pacientes seleccionados al azar para ser tratados con 500 ml ya fuera de Dextrano 60, hetalmidón o con tres derivados de la gelatina, 35 pacientes (4.7 %) de los que habían recibido dextrán tuvieron reacciones anafilactoides, una de las cuales fue severa, en cambio cuando se usó hetalmidón sólo en el 2.7 % de los pacientes se presentó una erupción macular localizada; por otro lado, los derivados de gelatina produjeron efectos adversos en aproximadamente el 21.3 % de los pacientes.

Algunas reacciones al dextrán están relacionadas con el *Streptococcus leuconostoc mesenteroides* que es el que produce al dextrán nativo como una capa delgada. (13). Otros coloides como la acacia, la polivinilpirrolidona y las gelatinas provocan reacciones por liberación directa de histamina. (14, 15). El dextrán en 32 a 40 por ciento de los humanos provoca una liberación de histamina en comparación con la liberación explosiva que se observa con la gelatina. (14, 15). Por otro

lado, el hetalmidón, no es alergénico en el hombre, no provoca reacciones por liberación de histamina, (15) y después de varios años de su amplio uso en la clínica, no se han reportado reacciones anafilactoides serias.

Con base a lo anterior, planeamos comparar las posibles alteraciones sobre los grupos sanguíneos, plaquetas, tiempos de protrombina (TP), parcial de tromboplastina (TPT), y la presión oncótica producidos por el dextrán 40 con los del nuevo expansor del plasma conocido como pentalmidón, que se pudieran presentar en pacientes quirúrgicos, cuyos sangrado transoperatorio fuera del orden de 15 a 25 % del volumen sanguíneo calculado.

IV. MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 40 pacientes adultos de ambos sexos, los cuales fueron divididos aleatoriamente en dos grupos de 20 cada uno. Las siguientes fueron características para ambos grupos: Todos los pacientes fueron sometidos a diferentes tipos de intervenciones quirúrgicas de las áreas de Cirugía General, Oncología, Urología y Ginecología; los métodos anestésicos empleados en ellos fueron anestesia general balanceada, la cual incluía halotano-fentanil, o bien analgesia regional ya fuera bloqueo peridural o bloqueo subaracnoideo con lidocaína. El riesgo

anestésico-quirúrgico (RAQ) de los pacientes según la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA), estuvo entre I y III. Antes del inicio de la cirugía el volumen sanguíneo aproximado de los pacientes fue calculado en 75 ml. por kilogramo y para ser incluidos en el estudio se requirió que los pacientes durante el transoperatorio tuvieran una hemorragia entre el 15 y 20 por ciento del volumen sanguíneo calculado. Una vez alcanzado el rango de hemorragia mencionado y cuando el anestesiólogo había tomado la decisión de administrar expansores del plasma, se tomaron muestras de sangre para determinar el grupo sanguíneo y el Rh, tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina, cuenta plaquetaria y proteínas totales. Una vez tomadas las muestras se administraron 500 ml. de dextrán a un grupo y al otro 500 ml. de pentalmidón. Se registraron la tensión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca antes de la cirugía, en el momento de la decisión de la administración de los expansores y posteriormente a los 10, 20, 30, 40, 50, 60, y 90 minutos de haber iniciado dicha administración.

Se volvieron a tomar muestras de sangre para determinar las variables mencionadas a las 12, 24 y 36 horas posteriores a la administración de expansores, así como en el 5º día o el día de alta de los pacientes. Se registró la cantidad de soluciones cristaloides, plasma y concentrado de eritrocitos administrados durante el transoperatorio. Cada vez que se tomaron las muestras de sangre se calculó la presión oncótica mediante la siguiente fórmula:

$$PO = PT \times 2.1 + (PT) \times 0.16 + (PT) \times 0.009$$

en donde PO = presión oncótica y PT = proteínas totales.

Para el análisis estadístico, a las variables mencionadas se les determinaron los promedios, desviaciones y errores estándar. Mediante una prueba de t de Student para muestras independientes fueron comparados ambos grupos.

V. RESULTADOS

Al grupo al cual se le administró pentalmidón estuvo formado por 6 mujeres y 14 hombres con edad promedio de ± 11 años y peso de 61 ± 10 kg. el RAQ fue de E-I-B en 2 casos, E-II-B en 15 casos y E-III-B en 3 casos. Las cirugías practicadas en ellos fueron 4 del área de Cirugía General, 5 de Oncología, 6 de Ginecología y 4 de Urología, para las cuales se empleo anestesia general balanceada en 14 casos, bloqueo peridural lumbar (BPD) en 4 y bloqueo subaracnoideo (BSA) en 2 casos. La cantidad de pentalmidón administrada a cada uno de ellos fue de 500 ml. Los volúmenes circulantes calculados en ellos fue de 4672 ± 749 ml, la hemorragia transoperatoria cuantificada en ml. fue de 800 ± 315 y el porciento del volumen sanguíneo perdido se estimó en 17.3 ± 6.4 . Para contribuir a mantener el volumen circulante además

del pentalmidón en 18 casos se usó solución Hartmann en cantidad promedio de 1125 ± 391 ml., la solución glucosada al 5% en cantidad de 503 ± 324 ml. en 13 casos, la solución mixta 821 ± 452 ml. en 14 casos, la solución salina 1000 ml. en un caso, concentrado de eritrocitos se usó en 5 casos (4 de los cuales tuvieron una pérdida sanguínea de más del 25% del volumen sanguíneo calculado), la cantidad promedio del concentrado de eritrocitos empleado fue de 360 ± 134 ml., el plasma se usó en 3 casos, los cuales eran de los que tuvieron hemorragias mayores de 25% del volumen sanguíneo calculado y la cantidad de plasma fue de 300 ml. en 2 casos y de 600 ml. en un caso. Las cifras de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina, así como la cuenta de plaquetas, las proteínas totales y la presión oncótica, se muestran en el cuadro 1. En este grupo del pentalmidón sólo se encontró a un paciente con antecedente de alergia a la penicilina y no se registraron fenómenos alérgicos durante el estudio.

El grupo al cual se le administró dextrán 40 estuvo formado por 18 mujeres y 2 hombres, con edad promedio de 43 ± 14 años y peso de 62 ± 6 kg. El RAQ fue E-I-B en 4 casos, E-II-B en 14 y E-III-B en 2 casos. Las cirugías practicadas en ellos fueron 1 del área de Cirugía General, 5 de Oncología, 10 de Ginecología y 3 de Urología, para los cuales se emplearon anestesia general balanceada en 17 casos y BPD en 3 casos. La cantidad de dextrán administrada a cada uno de ellos fue de 500 ml. Los volúmenes circulantes calculados fueron de 4680 ± 486 ml., la hemorragia transoperatoria cuantificada en ml. fue

de 765 ± 159 , y el porcentaje del volumen sanguíneo perdido se estimó en 16.3 ± 3.3 . Para contribuir a mantener el volumen circulante además del dextrán 40, en los 20 casos se administró solución Hartmann en cantidad de 1017 ± 166 ml, la solución glucosada al 5 % 528 ± 207 ml. en 14 casos y la solución mixta 522 ± 209 ml en 9 casos, en ninguno de los casos se administró solución salina, concentrado de eritrocitos o plasma. Las cifras de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina, así como la cuenta de plaquetas, las proteína totales y la presión oncótica se muestran en el Cuadro II. En este grupo no hubo pacientes con antecedentes alérgicos y tampoco se registraron fenómenos alérgicos durante el estudio.

Los patrones de los tiempos de protrombina mostraron en ambos grupos un ligero aumento en el tiempo en segundos y un ligero descenso en el porcentaje de actividad. La prueba de t no mostró diferencias significativas entre ambos grupos ($P > 0.20$). Figura 1. Tampoco se encontraron diferencias significativas en el tiempo parcial de tromboplastina ($P > 0.20$) La cuenta de plaquetas en ambos grupos mostró un patrón de ligero descenso en las primeras 36 horas posteriores a la administración de los expansores, con un regreso cercano a las cifras iniciales al 5° día o en el día del alta de los pacientes. La prueba de t no mostró diferencias significativas entre grupos ($P > 0.20$). Fig. 1 y 2.

En relación a las proteína totales y a la presión oncótica la prueba de t no mostró diferencias significativas entre ambos

grupos en el momento en que se decidió la administración de los expansores ($P > 0.20$), sin embargo, a las 12, 24 y 36 horas y al 5° día o el día de alta de los pacientes, la presión oncótica fue significativamente mayor en el grupo tratado con pentalmidón ($P < 0.02$ a $P < 0.001$). Fig. 3.

En ninguno de los grupos se observaron cambios en la tipificación de la sangre.

VI. CONCLUSIONES

Después de que se realizaron los estudios sobre los efectos Farmacodinámicos y Farmacocinéticos del pentalmidón se pensó que era necesario comparar las variaciones sobre la masa plasmática provocada por el pentalmidón y la provocada por expansores conocidos como el plasmagel (una solución al 3 % de un fluido modificado de gelatina) y el Rheomacrodex (una solución al 10 % de dextrán 40); en este estudio se midieron las masas plasmáticas y a los 10 minutos, 6 y 24 horas después de transfundir 500 ml. de cada uno de los expansores en un lapso de 30 minutos. Para medir el volumen plasmático se usó albúmina marcada radioactivamente, los resultados indicaron que el pentalmidón produce una expansión del volumen, superior al volumen inyectado de la solución, el efecto de dicha expansión permanece igual al volumen

inyectado a las 24 horas. El plasmagel produce una expansión del volumen inicial igual al volumen inyectado, pero su duración es inferior a 6 horas. El dextrán produce un aumento del volumen, el cual es inicialmente superior al volumen inyectado; pero su duración es también inferior a 6 horas. Nuestros resultados también mostraron que el pentalmidón mantiene una presión oncótica mayor a las 12, 24 y 36 horas posteriores a su administración ($P < 0.02$ a $P < 0.001$), cuando se le comparó con la producida por el dextrán, sin embargo, haciendo un análisis crítico de nuestro estudio, sabíamos que en el grupo tratado con pentalmidón, había 5 casos en los cuales se empleo plasma y/o concentrado de eritrocitos además del pentalmidón y los cristaloides, lo anterior nos condujo a plantearnos la siguiente pregunta: ¿La transfusión de plasma y/o concentrado de eritrocitos en estos 5 casos, pudo influir para que la presión oncótica fuera significativamente mayor en todo el grupo?. Para obtener la respuesta realizamos un segundo análisis estadístico, el cual consistió en excluir a los 5 pacientes que habían recibido plasma y/o concentrado de eritrocitos. Los promedios y desviaciones estándar de la presión oncótica en este nuevo grupo fue a las 12 horas de 22.00 ± 3.20 torr, a las 24 horas fue de 22.14 ± 4.12 , a las 36 horas de 22.50 ± 3.2 y al 5º día o el día de alta de los pacientes fue de 23.80 ± 2.50 . La prueba de t siguió mostrando que estas cifras eran significativamente mayores ($P < 0.001$) cuando se les comparó con las del grupo de dextrán, de tal manera que podemos concluir que pentalmidón contribuye a mantener una mejor y más

sostenida presión oncótica en estos pacientes quirúrgicos.

Por otro lado, recientemente se ha investigado (18, 23, 25, 26) el uso de pentalmidón como expansor del plasma en el trans y postoperatorio de cirugía de corazón en donde mostró ser tan efectivo como la albúmina para elevar el índice cardiaco (la albúmina lo elevó en 0.3 ± 0.5 L/min/m y el pentalmidón en 0.5 ± 0.5 L/min/m), ambos expansores mantuvieron el índice cardiaco por arriba de 2.0 L/min/m. Los autores de dichas investigaciones piensan que si el costo es menor al de la albúmina entonces el pentalmidón pudiera ser el coloide de primera elección en estos casos.

También se han comparado los efectos entre el pentalmidón y albúmina en pacientes con sépsis severa, ambos elevaron de una manera similar el gasto cardiaco y el volumen de eyección. Pentalmidón se asoció con una disminución del factor VIII: c. (18). En pacientes quemados se comparó el uso de pentalmidón y albúmina, en donde se observó que los efectos derivados del pentalmidón son iguales o superiores a los producidos por la albúmina. Tanto al albúmina como el pentalmidón produjeron un aumento en el sangrado y tiempos de coagulación, atribuyendo estos efectos a la hemodilución. (19). En pacientes con ataques isquémicos agudos, se les provocó hemodilución hipervolémica con pentalmidón, la cual se mantuvo por 3 días.

Los exámenes neurológicos mostraron ser mejores cuando se les comparó con terapias estándar. (20).

La limitada disponibilidad de productos naturales ha estimulado la búsqueda de sustitutos sintéticos del plasma o sangre. Substancias específicamente diseñadas para restablecer el volumen plasmático pueden tener una presión oncótica comparable a la del plasma.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

VIII. CUADROS Y FIGURAS

CUADRO I. PENTALMIDON

	0 Horas	12 Horas	24 Horas	36 Horas	5o día o Alta
T P (Seg.)	12.7 ± 1.1	12.8 ± 1.2	13.3 ± 1.4	12.7 ± 1.4	12.3 ± 1.3
T P (%)	79.0 ± 16	81.5 ± 14	72.6 ± 15	77.5 ± 14	82.8 ± 17
T P T (Seg.)	28.3 ± 5.3	31.5 ± 5.5	31.1 ± 4.7	30.3 ± 6.1	29.0 ± 5.4
Plaquetas	254 ± 78	227 ± 61	217 ± 60	209 ± 64	271 ± 99
Prot. Tot.	6.26 ± 0.93	6.14 ± 0.83	6.19 ± 1.10	6.39 ± 0.70	6.36 ± 0.82
Pres. Oncot.	21.7 ± 4.6	21.1 ± 4.19	21.4 ± 5.31	22.2 ± 3.7	22.2 ± 4.2

CUADRO II. DEXTRAN 40

	0 Horas	12 Horas	24 Horas	36 Horas	5o día o Alta
T P (Seg.)	12.7 ± 0.95	12.66 ± 1.00	13.29 ± 0.9	12.90 ± 1.30	11.81 ± 0.74
T P (%)	80.05 ± 13.7	78.9 ± 15.3	69.9 ± 14.0	75.7 ± 14.0	90.4 ± 11.3
T P T (Seg.)	29.6 ± 4.9	28.8 ± 6.3	34.8 ± 11.5	30.4 ± 5.0	28.3 ± 2.0
Plaquetas	250 ± 63	243 ± 58	220 ± 65	228 ± 47	247 ± 37
Prot. Tot.	6.07 ± 0.81	5.60 ± 0.62	5.24 ± 0.54	5.53 ± 0.53	5.69 ± 0.49
Pres. Oncot.	21.02 ± 3.80	18.53 ± 2.96	16.69 ± 2.50	18.14 ± 2.30	18.85 ± 2.30

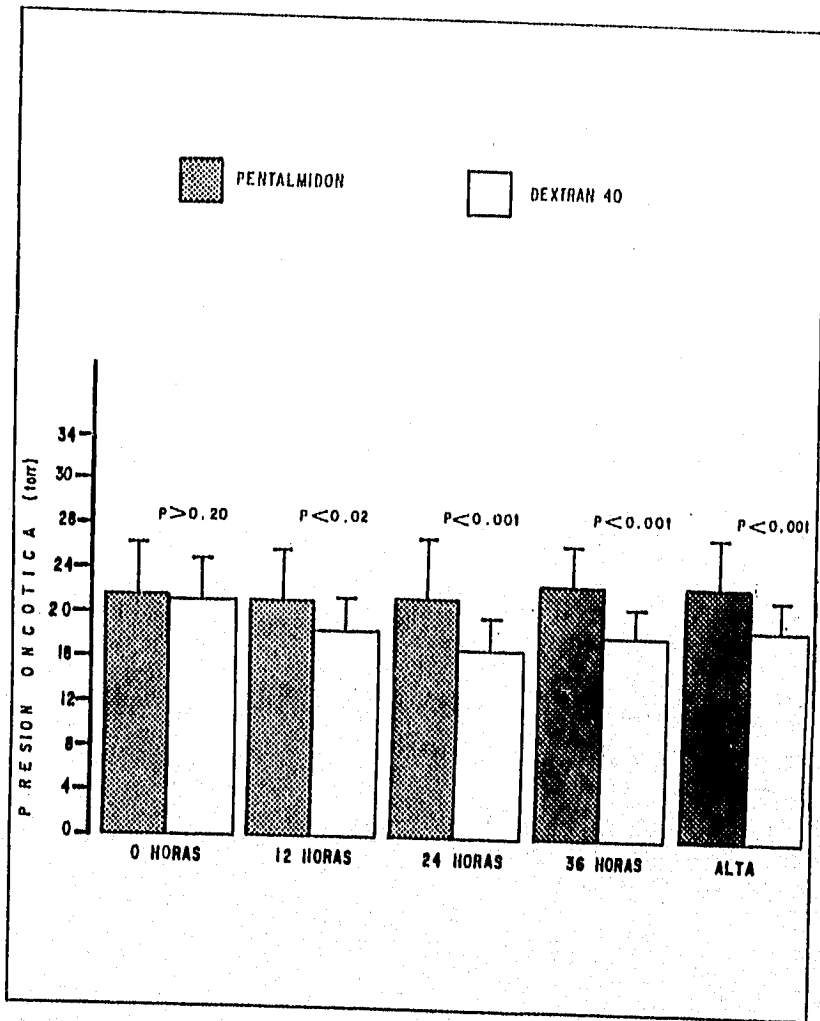


Fig. 1: Se muestran los promedios y desviaciones estándar de la presión oncótica calculada. La prueba de t mostró que el pentalmidón mantuvo una presión oncótica significativamente mayor y sostenida cuando se le comparó con el dextrans 40 ($P < 0.02$ a $P < 0.001$).

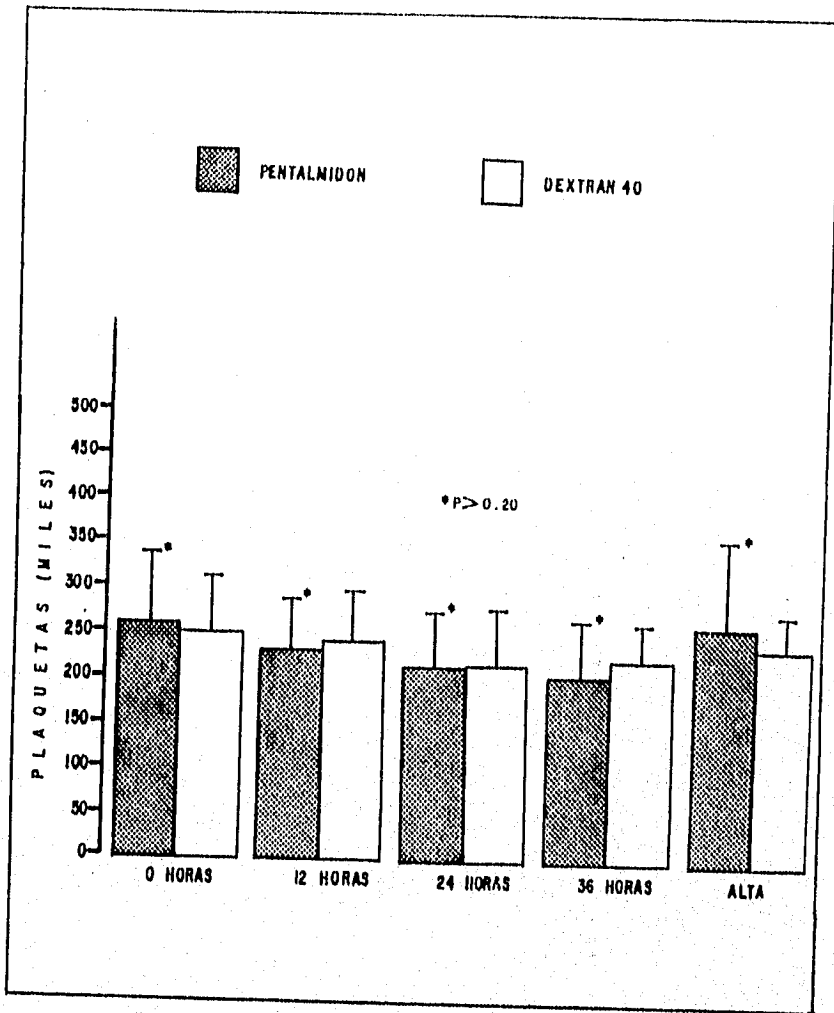


Fig. 2: Se muestran los promedios y desviaciones estándar de la cuenta de plaquetas. En ambos grupos hubo ligero descenso de las plaquetas en las primeras 36 horas del post-operatorio. La prueba de t no mostró diferencias significativas entre ambos expansores ($P > 0.20$).

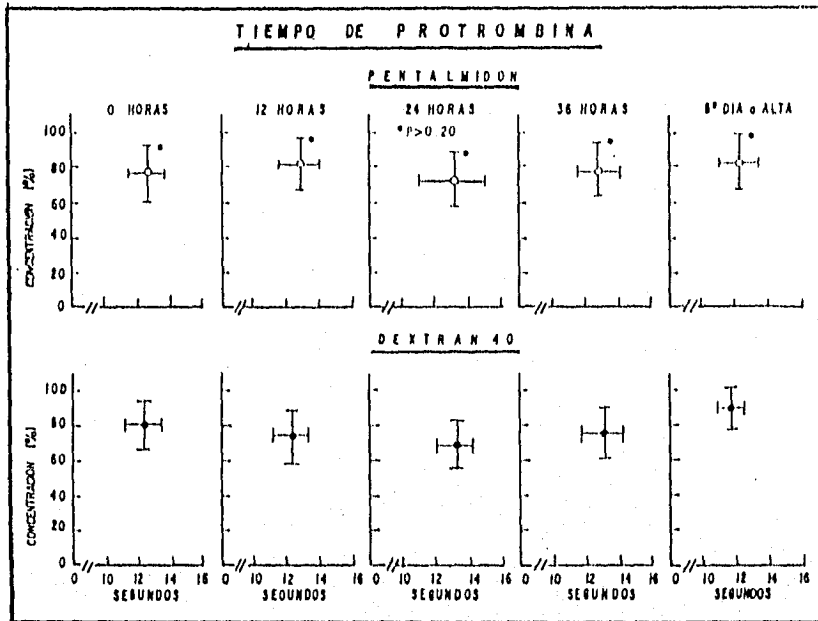


Fig. 3: Se muestran los promedios y desviaciones estándar de los TP. Cuando se comparó el pentalmidón con el dextrán 40 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($P > 0.20$).

VIII. REFERENCIAS

1. **Gilbert HM.:** Agentes que afectan el volumen y la composición de los líquidos corporales. En: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. (Ed.) Goodman G.A.; Goodinan L.L.; Rall T.W.; Muvad F. 7a. Ed. Ed. Med. Panamer. (México) 1986. Pág. 818.
2. **Miller RD; Brzica Jr SM.:** Sangre, componentes sanguíneos, coloides y autotransfusión. En: Anestesia (Ed) Miller, R.D., Ediciones Doyma (Barcelona) 1988, pp. 1258-9.
3. **Daniels MJ; Straus RG; Smith-Floss AM.:** Effects of hydroxyethyl starch on erythrocyte typing and crossmatching. *Transfusion* 1982; 22: 226-228.
4. **Puri VK; Howard M; Paidipaty BB; Singh S.:** Resuscitation in hypovolemia and shock: a prospective study of hydroxyethyl starch and albumin. *Crit Care Med* 1983; 11: 518-523.
5. **Strauss RG; Stump DC; Henriksen RA; Saunders R.:** Effects of hydroxyethyl starch on fibrinogen, fibrin clot formation and fibrinolysis. *Transfusion*. 1985; 25: 230-234.

6. **Gronwoll A; Ingelman B.:** Untersuchungen über Dextran and sei-Verhalten bei parenteral Zufuhr I. II. *Acta Physiol Scand*, 1945; 7: 97.
7. **Squire JR; Bull JP; Maycock W de A; Ricketts CR.:** Dextran its properties and use in medicine. Springfield, C.C. Thomas, 1955.
8. **Segal A.:** The Clinical use of Dextran Solutions. New York, Grune & Stratton, 1964.
9. **Data JL; Nies AS.:** Drugs five years later: dextran 40. *Ann Intern Med*: 1974; 81: 500-504.
10. **Michelson e.:** Anaphylactic reaction to dextrans. *New Eng J Med* 1988; 278: 552.
11. **Krenzelok EP; Parker wA.:** Dextran 40 anaphylaxis. *Anest Analg* 1975; 54: 736-738.
12. **Schoning B; Koch H.:** Pathergiequote verschiedener Plasma substitute an Haut und Respirationstrakt orthopadischer Patienten. *Anaesthesist* 1975; 24: 507-516.
13. **Maver PH.:** Dextran, a antigen in man. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953; 83: 879.

14. **Lorenz W; Dopenicke A; Messner K; Reigmann HJ; Thermann M; Lahn W; Berr J; Schmal A; Dormann P; Ragenfuss P; Hamelmann H.** Histamine release in human subjects by modified gelatin (haemaccel) and dextran: An explanation for anaphylactoid reactions observed under clinical conditions?. *Br J Anaesth* 1976; 48: 151-165.

15. **Lorenz W; Doenicke A; Freund M; Schmal A; Dormann P; Praetorius B; Schurk-Bulich M.** Plasmahistaminspiegel beim menschen nach rascher infusion von hydroxyathyestärke: Ein betrag zur frage allergischer oder anaphylaktoider reaktionen nach gabe eines neuen plasmasubstituts. *Anaesthesist* 1975; 24: 228-230.

16. **Lorenz W; Seidel W; Doenicke A; Tauber R; Reimann HJ; Uhlig R; Mann G; Dormann P; Schmal A; Hafner G; Hamelmann H.** Elevated plasma histamine concentrations in surgery: Causes and clinical significance. *Klin Wochenschr.* 1974; 52: 419-425.

17. **Maurer PH; Berardinelli B.** Immunologic studies with hydroxyethyl starch (HES) a proposed plasma expander. *Transfusion* 1968; 8: 265-268.

18. **London MJ; Ho JS; Tiedmann JK; Verrier ED; Levin J; Merrick SH; Hanley FL; Browner WS; Mangano DT.** A randomized clinical trial of 10 % pentastarch (low molecular weight hydroxyethyl starch) versus 5 % albumin for plasma volume expansion after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989; 97: 785-797.

19. **Rackow EC; Mecher C; Astiz ME; Griffel M; Falk KL; Weil MH.** Effects of pentastarch and albumin infusion on cardiorespiratory function and coagulation in patients with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Crit Care Med* 1989; 17: 394-398.

20. **Waxman K; Holmes R; Tominaga G; Chela P; Grimes J.** Hemodynamic and oxygen transport effects of pentastarch in burn resuscitation. *Ann Surg* 1989; 209: 341-345.

21. **Study Group.** Hypervolemic hemodilution treatment of acute stroke. Results of randomized multicenter trial using Pentastarch. The hemodilution in stroke study group. *Stroke* 1989; 20: 317-323.

22.- **Weeb AR; Moss RF; Tighe D; Mythem MG; al saady N; Joseph AE; Bennet ED.** A narrow range, medium molecular weight pentastarch reduces structural organ damage in a hyperdynamic porcine model of sepsis. *Intensive Care Med.* 1992; 18(6): 348-55.

23.- London MJ; Franks M; Verrier ED; Merrick SH; Levin J; Mangano DT. The safety and efficacy of ten percent pentastarch as a cardiopulmonary bypass priming solution. A randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992 Aug; 104(2): 284-96.

24.- Nagy KK; Davis J; Duda J; Fildes J; Roberts R; Barret J. A comparison of pentastarch and lactated Ringer's solution in the resuscitation of patients with hemorrhagic shock. *Circ Shock.* 1993 Aug; 40(4): 289-94.

25.- Mastroianni L; Low HB; Rollman J; Wagle M; Bleske B; Chow MS. A comparison of 10 % pentastarch and albumin in patients undergoing open-heart surgery. *J Clinical Pharmacol.* 1994 Jan; 34(1): 34-40.

26.- Wang SS; Chu SH; Lin HM; Tsai CH.: Clinical use of pentastarch in cardiac surgery without homologous blood transfusion. *J Formos Med Assoc.* 1995 Apr; 94(4): 153-8.