



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
DEPARTAMENTO DE ANESTESIA Y ALGOLOGIA**

**REPERCUSIÓN DE LA HEMODILUCIÓN HIPERVOLÉMICA
AGUDA SOBRE LA FUNCIÓN RENAL Y LA COAGULACIÓN EN
EL PACIENTE PEDIÁTRICO EN EL REEMPLAZO DEL VOLUMEN
INTRAVASCULAR CON ALBUMINA AL 6% VS HIDROXIETIL
ALMIDÓN AL 6% (130/0.4)**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:**

ANESTESIOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. MARÍA ARACELI SÁNCHEZ SÁNCHEZ.

ASESORES DE TESIS:

**DR. VICTOR E. FUENTES GARCIA.
DR. PEDRO D. CASTAÑEDA MARTINEZ.
DR. JUAN CARLOS RAMIREZ MORA.**



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DR. JAIME NIETO ZERMEÑO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADEMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

DR. VICTOR E. FUENTES GARCIA
JEFE DE DEPARTAMENTO DE ANESTESIA Y ALGOLOGIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ANESTESIOLOGIA PEDIATRICA
HOSTPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

DR. PEDRO D CASTAÑEDA MARTINEZ
MEDICO ADSCRITO DE ANESTESIOLOGIA
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDREROCO GOMEZ

DR. JUAN CARLOS RAMIREZ MORA
MEDICO ADSCRITO DE ANESTESIOLOGIA
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

INDICE

TITULO.	I
AUTORES.	II
INTRODUCCION.	1
ANTECEDENTES.	1
JUSTIFICACION.	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	4
OBJETIVO GENERAL.	5
Objetivos específicos.	
HIPOTESIS GENERAL.	5
MATERIAL Y METODOS.	6
Diseño de estudio	6
Universo de estudio	6
Descripción de variables	7
Procedimiento.	
RESULTADOS.	9
DISCUSION	14
CONCLUSIONES.	15
ANEXOS	16
BIBLIOGRAFIA.	17

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES.

LA TECNICA DE LA HEMODILUCION HIPERVOLEMICA AGUDA (AHH) provee estabilidad hemodinámica y limita el uso de transfusiones sanguíneas, tiene influencia sobre la fisiología corporal (1). Reportes previos de la HHA han sido en adultos. El efecto sobre la función fisiológica en los pacientes pediátricos necesita ser revisada.

La Hemodilución Hipervolemica se define como la disminución en el hematocrito y el aumento de la PVC a consecuencia de la administración de volumen. La hemodilución normovolémica (HNV) es un procedimiento, relativamente sencillo, mediante el cual, inmediatamente antes de la intervención y bajo control hemodinámico, se extraen 2-3 unidades de sangre al paciente adulto, y se sustituyen por un volumen igual de coloides (dextrano, hidroxietil almidón) y/o cristaloides. El valor del hematocrito nos indicará el grado de hemodilución. Es moderada (Hemodilución normovolémica moderada, HNM), cuando el valor hematocrito oscile entre 27 y 30% (Hemodilución normovolémica aguda, HNA), cuando dichas cifras sean mucho más bajas. Las unidades extraídas se mantienen en el quirófano a temperatura ambiente y se reinfunden preferentemente cuando termina la intervención, existe buena hemostasia y las pérdidas sanguíneas han cesado (Vara-Thorbec, 1999)

Aunque la hemodilución hipervolémica (HHV) no es en sentido estricto una técnica de autotransfusión, es, sin embargo, una técnica ahorradora de sangre ya que, al hiperhemodiluir al paciente si presenta una hemorragia perderá fundamentalmente plasma y diluyente, ahorrándose, por tanto, eritrocitos.

Fue ideada en 1969 por el español Ricardo Vela y consiste en la infusión perioperatoria de un litro de dextrano. Este tipo de hemodilución se ha difundido poco, debido entre otras causas, al posible peligro de la sobrecarga hídrica. Sin embargo, hay estudios que han demostrado que HHV inducidas mediante la administración de hidroxietil-almidón (15 ml/kg de peso, con una velocidad de infusión de 100ml/minuto), no producen modificación hemodinámica alguna ni elevación de las cifras de la presión arterial y pulmonar (Ruiz-Morales y cols, 1999).

La HHV es más fácil, más rápida, más barata y requiere menos equipamiento que la HNV (Mielke 1997), debe ser considerada como una alternativa más en la estrategia global de evitar exponer a los pacientes a los riesgos de las transfusiones sanguíneas homólogas. Concretamente, Mielke y cols (1997) en una serie de 49 pacientes en los que se aplicó HNA (n23) o HHV (n26) consiguieron evitar la transfusión homóloga en el 57 y 65% de los pacientes, respectivamente, y proponen que, en aquellas pacientes con una pérdida hemática estimada mayor de 1000 ml, en adultos, la HHV es una alternativa más simple, rápida y económica que la HNA.

Uno de los aspectos más cuestionados de la HHV es la necesidad de valorar el estado del volumen intravascular pues la hipervolemia puede ejercer un efecto perjudicial en ancianos y en pacientes con compromiso miocárdico. Su uso rutinario puede tener inconvenientes por compromiso del sistema cardiovascular por lo que es preceptiva una cuidadosa monitorización cardiovascular. Actualmente se están realizando diversos estudios microcirculatorios encaminados a explicarnos cómo

mejora la perfusión y el aporte de oxígeno a los órganos y tejidos, lo cual es una condición necesaria para una aplicación más segura en la clínica humana.

El presente estudio es un ensayo clínico controlado que investiga la influencia de la HHA en la función renal y coagulación en pacientes pediátricos.

La hemodilución, uno de los eventos de reanimación incluyen el uso de cristaloides, coloides y control de la temperatura, a lo que sigue la transfusión de concentrados eritrocitarios, factores de coagulación y plaquetas.

La hemodilución uno de los eventos más comunes durante la reanimación, se ha demostrado que induce cambios en la tromboelastografía que sugieren incremento de la generación de la trombina y un estado de hipercoagulabilidad inicial.

Los coloides al paso del los años han adquirido la reputación de producir efectos sobre la coagulación además de la hemodilución. Estudios recientes han demostrado que al comparar la formación de un trombo entre dos muestras sanguíneas, una de ellas con solución salina y la otra con coloides, en esta última la formación del trombo es completamente anormal y retardada.

El uso de HES (hidroxietil starch) con un alto peso molecular; interfiere en la coagulación de acuerdo a la dosis empleada. Las anomalías plaquetarias ocurren frecuentemente con HES de alto peso molecular, mientras que las soluciones HES con un peso molecular menor, son eliminadas más rápidamente y tienen menor efecto sobre la hemostasis. (2).

Algunas de las indicaciones de los coloides son: reemplazo de volumen, rápida restauración de la circulación general, evitar la fuga capilar, evitar el edema tisular, mejorar la microcirculación, proveer mejor oxigenación tisular, disminuir las pérdidas sanguíneas, mejorar los parámetros hemodinámicos, proveer propiedades antiinflamatorias, menores náuseas y vómitos postoperatorios, menores requerimientos de analgesia postoperatoria.

La albúmina fue el coloide habitual que se empleo en casi todas las situaciones clínicas; sin embargo; en la actualidad, se recomienda discontinuar su uso (3), por múltiples causas entre las que figuran por su importancia, la difusión al tejido pulmonar. El trabajo de Assaly RA es realmente ilustrativo. (4)

También existe la muy conocida disminución de la albúmina endógena al administrar albúmina exógena, según dice Stehle (5) "Además un riesgo de la albúmina artificial es que conduce a una *down-regulate* (regulación negativa) de la síntesis de la nueva albúmina, sumado a un potencial deterioro de la energía obtenida del ciclo de la urea".

Así también, es bien conocida la acción proinflamatoria de la albúmina; dice Dieterich (6). "Las propiedades pro-inflamatorias de la solución de la albúmina humana y la falta de retención de el intravascular" sugieren que la albúmina no es el coloide de primera elección en pacientes críticamente enfermos.

Los almidones de peso molecular 200KD o más están en total desuso, debido básicamente a las complicaciones de la coagulación y la función renal; además, han sido ampliamente superados por el nuevo almidón Hidroxitilstararch 130/0.4 por ser un fármaco diferente e innovador.

Un paso adelante ha sido los almidones de tercera generación, el hidroxietilstarch 130/0.4. Primero, es importante resaltar el trabajo de Waitzinger (7), que indica su permanencia en el intravascular durante 6 horas y que se distribuye sólo en el torrente sanguíneo. Otra de las novedosas propuestas fue la mejora en la oxigenación tisular. En el trabajo de Schroeder (8), en voluntarios sanos se realizó una hemodilución del 18% y se reemplazo 1:1.2 se inserto un electrodo en el músculo femoral y se concluyó que el hidroxietil 130/0.4 produjo un continuo incremento de la tensión de oxígeno tisular en el músculo esquelético. Lang (9) estudio pacientes para cirugía mayor abdominal que recibieron Hidroxietilstarch 130/0.4 Ringer lactato, se concluye que la mejora de la oxigenación tisular por el hidroxietilstarch 130/0.4 se debe a que mejora la micro circulación, y que esto podría disminuir las complicaciones postoperatorias como fallo multiorgánico, infecciones, etc.

El uso de este fármaco en pediatría es controvertido debido a la falta de estudios. Sin embargo para el caso del hidroxietilstarch 130/0.4 6% existen varios estudios en la actualidad que hablan de su seguridad y eficacia.

Los problemas que presentaron los antiguos almidones, es importante decir que la alteración renal sucedía por dos mecanismos: uno era fallo agudo hiperoncótico renal, y el otro nefrosis osmótica. El primero se produce por una elevada presión oncótica dentro del capilar renal que compite con la presión de la filtración renal; el segundo se desarrolla por la tumefacción del túbulo proximal renal y la vacuolización celular (nefrosis osmótica). Esto ha sido completamente superado, ya que el hidroxietilstarch 130/0.4 no es hiperoncótico y además no es retenido en el organismo.

En un estudio se ha demostrado que la concentración máxima y la vida media terminal del hidroxietilstarch 130/0.4 no se ven afectadas en pacientes con alteración de la función renal a los que se les perfunde una dosis única de 500 ml en 30 min. En este trabajo se estudiaron la dependencia farmacocinética del Hidroxietilstarch 130/0.4 6% sobre la función renal en 19 pacientes voluntarios con disfunción renal no anúrica estable, en rangos que iban desde valores normales de creatinina hasta alteraciones renales severas, encontrándose que la excreción urinaria fue del 59% en pacientes con alteración leve o moderada (valor no diferente observado en voluntarios sanos) y del 50% en pacientes con alteración severa de la función renal (aclaramiento de creatinina 15-30 ml/min/1.73 m²). Es por eso que los autores concluyeron que hidroxietilstarch 130/0.4 puede ser administrado de forma segura, incluso en pacientes con alteración de la función renal severa, sin que se observe acumulación plasmática, siempre y cuando el flujo urinario se mantenga (10). Además, según Boldt, los almidones de tercera generación como el Hidroxietilstarch 130/0.4 en pacientes con insuficiencia renal medrada a severa no deterioran la función renal (11).

K,Shong Pung en su estudio concluye que la administración de HES en niños para cirugía cardiaca no causa más sangrado ni requerimientos de transfusión, que la infusión de plasma y sugiere que la dosis de 10ml por Kg es una alternativa segura para reemplazo de volumen intravascular. (12)

El impulso de los estudios de las ciencias básicas nos están llevando a modificaciones de nuestra conducta clínica. Los conocimientos de la fisiología de los líquidos, del endotelio y los fenómenos que ocurren a partir del mismo van modificando conceptos hasta ayer indiscutibles.

JUSTIFICACIÓN

La técnica de la hemodilución hipervolemica aguda, tiene efectos sobre la fisiología, previos reportes han sido publicados en adultos.

Los efectos sobre la fisiología necesitan ser revisados en pacientes pediátricos.

Más del 80% de los requerimientos de productos sanguíneos son utilizados en las terapias intensivas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La administración de diferentes coloides para la hemodilución hipervolémica aguda, presenta alguna repercusión para sobre la función renal y las pruebas de coagulación.

OBJETIVO GENERAL

Valorar la repercusión de la hemodilución hipervolémica sobre las pruebas de función renal y de coagulación en el paciente pediátrico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar la existencia de cambios en la función renal y en la coagulación con la administración de coloides con hidroximetil almidón y albumina.

Valorar la eficacia de la hemodilución hipervolémica aguda en el paciente pediátrico sometido a cirugías potencialmente hemorrágicas.

HIPÓTESIS

La administración de Hidroxetil almidón al 6% (1400.4) para la hemodilución hipervolemica aguda en paciente pediátrico presenta menos repercusiones en la función renal y en la coagulación que la administración de albúmina al 6%.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO:

Estudio clínico abierto de grupos paralelos (casi experimental).

UNIVERSO DE ESTUDIO:

Pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez, sometidos a cirugía mayor con potencial de sangrado.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes ASA II Y III
- Pacientes ambos géneros
- Pacientes de 1 a 17 años
- Pacientes sometidos a cirugía electiva
- Pruebas de función renal y de coagulación normal para la edad.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Hematocrito menor a 25%
- Hb menor de 8gr/dl
- Antecedentes de disfunción cardiaca, pulmonar o renal
- Antecedentes de coagulopatias
- Antecedentes de alergia a colóides.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Sangrado mayor a un volumen circulante.

VARIABLES

DEPENDIENTES:

- Recuento plaquetario
- Tiempo de protrombina
- Tiempo de tromboplastina parcial
- INR
- Creatinina
- Urea
- Lactato
- Albúmina endógena

INDEPENDIENTES:

- Hidroxetil almidón (140/0.4).
- Albúmina 6%.

PROCEDIMIENTO

- Se seleccionara al paciente según el diagnostico quirúrgico de ingreso, de acuerdo a la valoración preanestésica un día previo.
- Un investigador invitara a participar en el estudio informado a los padres o tutores del paciente los cuales firmaran el consentimiento informado.
- Se asignará al paciente a alguno de los grupos
- Se monitorizara signos vitales. Monitoreo tipo II
- Posterior a la inducción se realizara la hemodilución hipervolemica aguda para el grupo (A) con 20ml/kg de albumina al 6% y para el grupo (B) con 20ml/kg de hidroxietil almidón al 6% en 20 min.

- Al finalizar la infusión se tomaran exámenes de laboratorio (TP, TPT, INR, plaquetas, urea, creatinina, albumina endógena), a la hora, las 6 horas y a las 12 horas posteriores.
- Los resultados de los exámenes y los signos vitales se anotaran en la hoja de recolección de datos para su análisis posterior.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Por la falta de estudios previos semejantes se decide, utilizar una muestra de 11 pacientes en cada grupo

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 20 pacientes y se eliminaron 2 por presentar sangrado quirúrgico mayor de 1 volumen sanguíneo circulante.

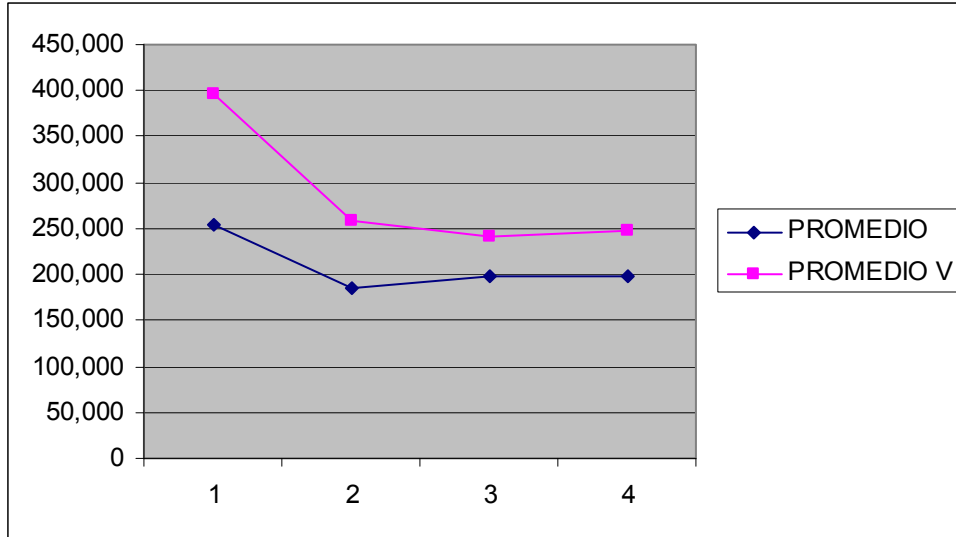
EN EL CUADRO 1 MUESTRA LA DISTRIBUCION POR GENERO.

COLOIDES	EDAD PROMEDIO	PESO PROMEDIO
HIDROXIETIL ALMIDON	4 (40%)	6 (60%)
ALBUMINA	6 (60%)	4 (40%)

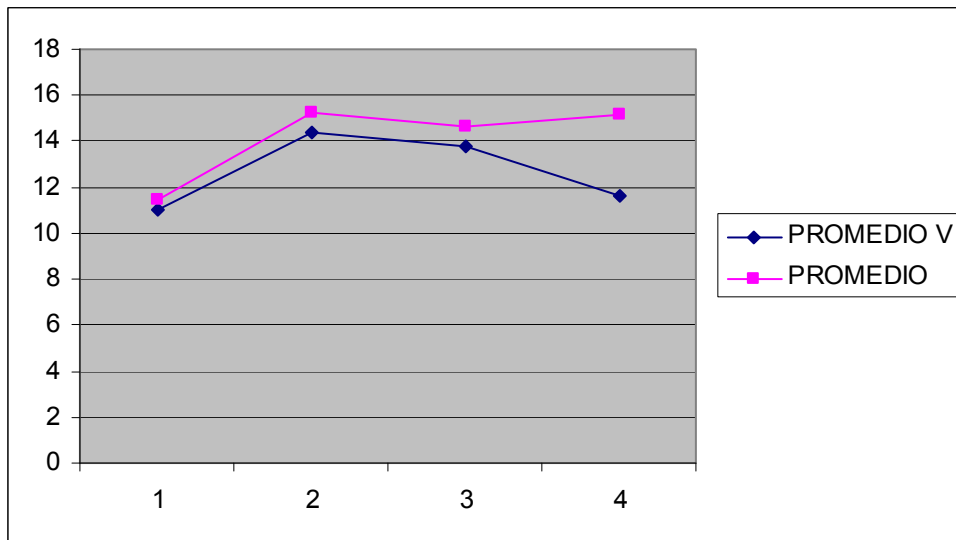
EN EL CUADRO 2 SE MUESTRA LA DISTRIBUCION POR EDAD Y PESO.

COLOIDES	EDAD PROMEDIO	PESO PROMEDIO
HIDROXIETIL ALMIDON	5.3(4.6)	19.7(14.2)
ALBUMINA	6.1(5.2)	22.3(16.2)

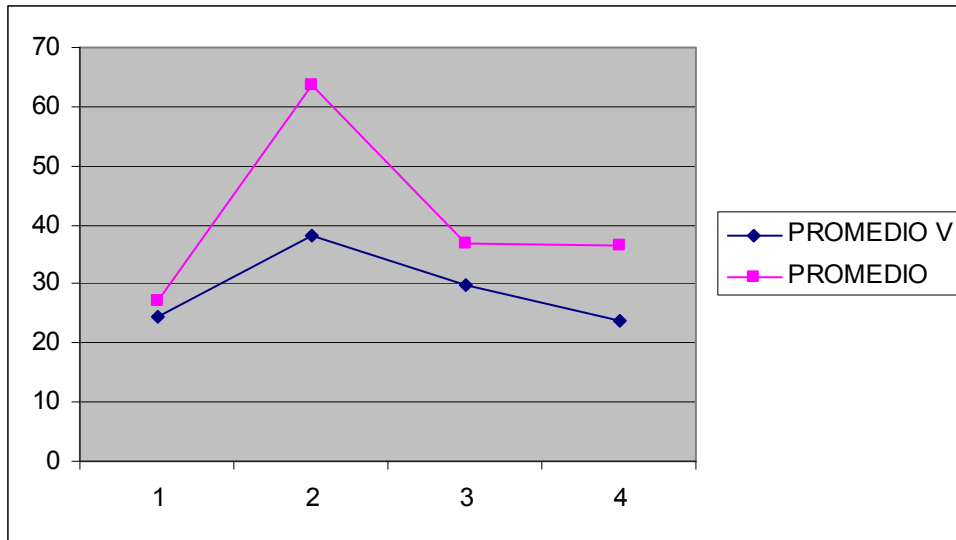
FIGURA 1 SE MUESTRA LA DISTRIBUCION A LO LARGO DEL ESTUDIO DEL CONTEO PLAQUETARIO



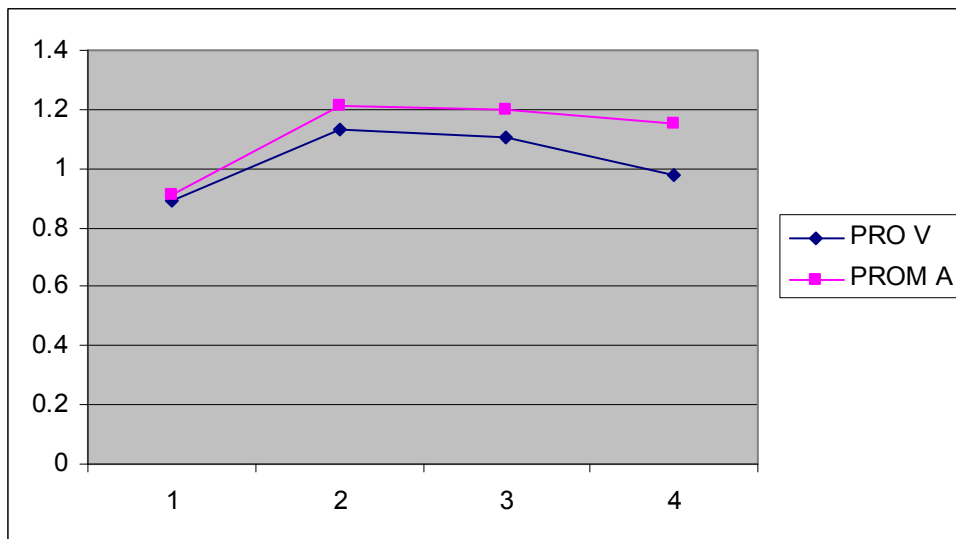
EN LA FIGURA 2. SE MUESTRA LA EVOLUCION DE EL TIEMPO DE PROTROMBINA



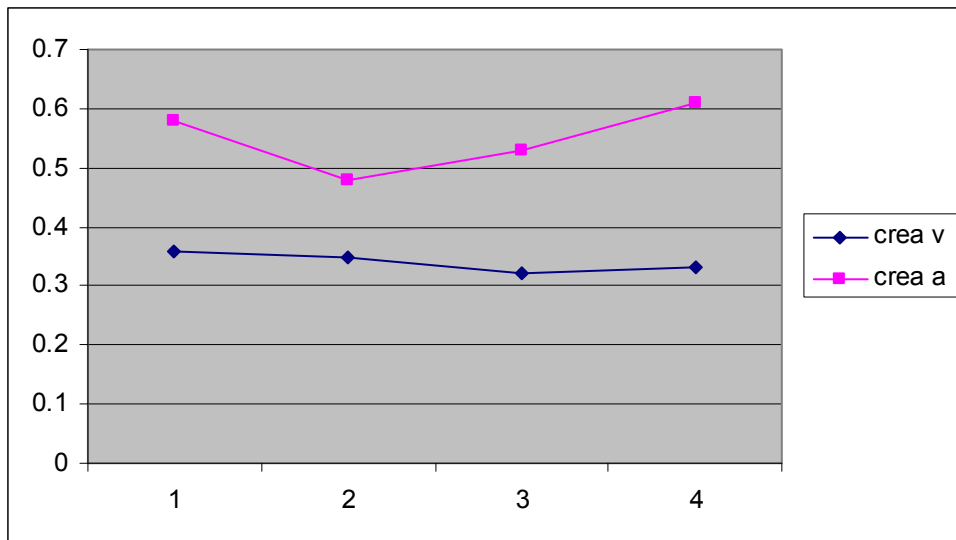
EN LA FIGURA 3 SE MUESTRA LA EVOLUCION DEL TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA



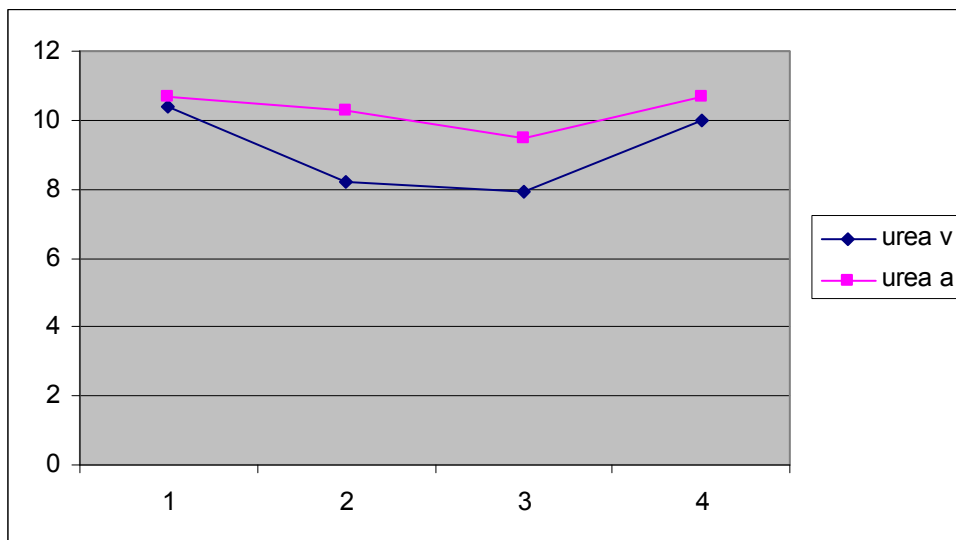
EN LA FIGURA 4 SE MUESTRA LA EVOLUCION DEL INR



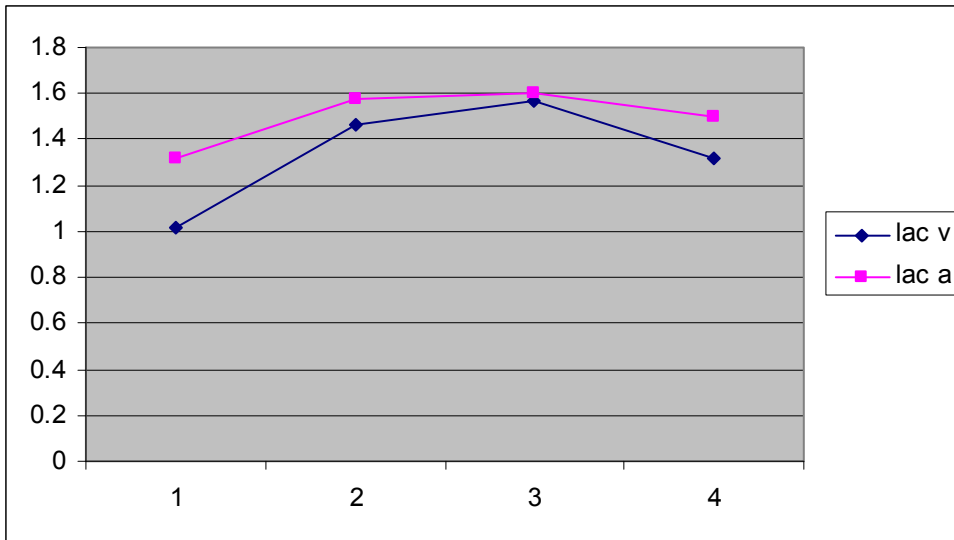
EN LA FIGURA 5. SE MUESTRA LA EVOLUCION DE LA CREATININA



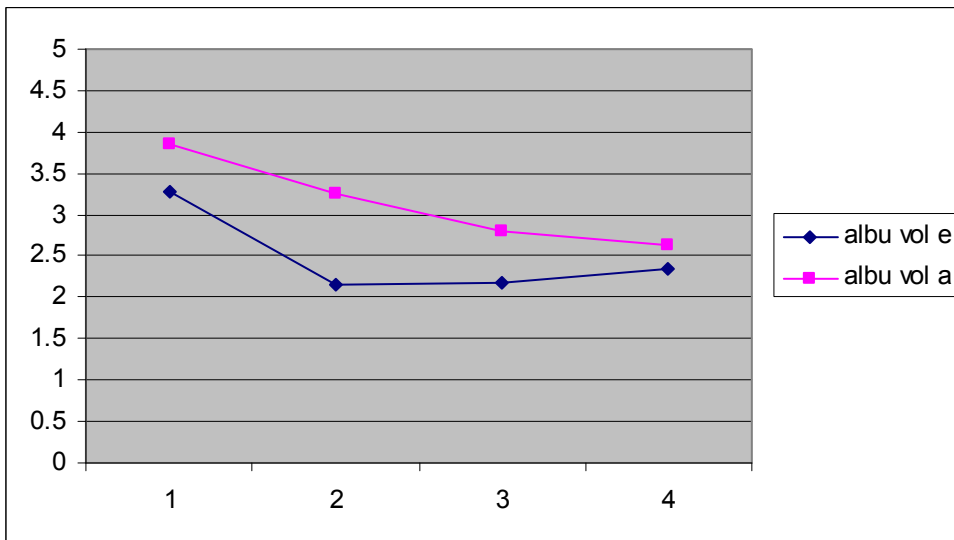
EN LA FIGURA 6. SE MUESTRA LA EVOLUCION DE LA UREA



EN LA FIGURA 7 SE MUESTRA LA EVOLUCION DE EL LACTATO SERICO



EN LA FIGURA 8 SE MUESTRA LA EVOLUCION DE LA ALBUMINA SERICA



DISCUSIÓN

Del total de 22 pacientes estudiados se eliminaron dos por sangrado el cual como se indico fue de más de un volumen sanguíneo, sin afectar a los resultados finales, quedando 10 pacientes por grupo, como se muestra en el cuadro número 1 no hay diferencia en la distribución por genero de los pacientes, entre ambos grupos, lo que consideramos como una distribución homogénea y que no repercute en los resultados finales.

Con respecto a la distribución por edad y peso fueron similares en ambos grupos pero el peso promedio, el peso del grupo de hidroxietil almidón, fue más amplio pero sin que esto tenga alguna repercusión clínica durante el estudio.

De la figura 1 a la figura 8 se muestran las variables dependientes y su evolución con respecto al tiempo,

- a) En la figura 1 se muestra la distribución plaquetaria, que para el grupo de hidroxietil almidón fue más drástica la primer caída con más de de la mitad de la caída numéricamente pero que estas no descienden mas allá de los valores normales promedio para la edad, sin embargo aunque la caída es menos pronunciada en el grupo de la albumina esta logra su recuperación más rápido que el hidroxietil almidón.
- b) Con respecto , al TP como se muestra en la figura 2 no hay diferencias estadísticamente significativas sin embargo, la recuperación fue casi total del grupo del hidroxietil almidón pero que a pesar de eso ambos grupos no tienen significancia clínica de sangrado; sin embargo en la figura 3 se muestra una gran prolongación del TPT en el grupo de la albumina , hasta 2.5 veces su valor estadísticamente significativo , pero en un lapso de 6 horas esta recupera casi en su totalidad el valor , esto sugiere que la repercusión clínica de la dilución con albumina pudiera en algunos casos ser predisponente a sangrado, que en este estudio no se presento ningún caso.
- c) Con respecto al INR, en la figura 4, se muestra que a pesar de tener el TPT prolongado no existe evidencia clínica ni preclínica de actividad sangrante puesto que no hay diferencia en este índice.
- d) Para las pruebas de funcionamiento renal la creatinina y la urea se mantienen en promedios de normalidad y las variaciones encontradas no son técnicamente significativas de datos de lesión renal.
- e) Con respecto al lactato sérico como indicador de perfusión tisular se muestra en la figura 7 que hay un incremento en ambos grupos pero que este incremento no repercute ni clínica ni estadísticamente.
- f) En comparación con nuestro estudio hay un decremento de la albumina sérica total de hasta un 30% y recuperándose posterior de las 12 hrs.

CONCLUSIONES

Concluimos que la Hemodilución hipovolemica es una técnica segura que se puede realizar con los dos coloides en pacientes pediátricos sin disfunción cardiopulmonar o renal previa, en cirugías potencialmente sangrantes.

El remplazo de volumen con Hidroxietil almidón o albumina no tiene efecto deletéreo sobre la coagulación y función renal en el paciente pediátrico.

Concluimos además que la albumina no mostró mayores beneficios que otras alternativas más económicas, lo que conlleva un beneficio económico para los costos generados por el quirófano.

Existe una gran confusión que es llevada de la mano de la rutina, durante años se han continuado con el empleo de las practicas usadas ancestralmente y que no se ha revisado su actualización, por lo anterior proponemos diseñar un nuevo estudio en el paciente pediátrico para establecer protocolos de manejo.

Consideramos como una buena alternativa el uso de hidroxietil almidón comparado con el empleo de albumina ya que esta ultima tiene las desventajas que requiere de condiciones de almacenamiento mas demandantes, su costo es muy superior, la propiedad de mantener el volumen en el lecho intravascular es efímero y la cantidad de albumina para lograr los mismos efectos que el hidroxietil almidón es mayor.

Los resultados en cuanto a los exámenes de laboratorio de pruebas de coagulación y gruesamente de función renal ha demostrado en este estudio, que se conservan en límites normales o de muy rápida recuperación sugiere que el hidroxietil almidón ofrece mayor seguridad con beneficios duraderos y resultados predecibles

ANEXO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

REPERCUSION DE LA HEMODILUCION HIPERVOLEMICA AGUDA SOBRE LA FUNCION RENAL Y LA COAGULACION EN EL PACIENTE PEDIATRICO EN EL REMPLAZO DE VOLUMEN INTRAVACULAR CON ALBUMINA 6% VS HIDROXIETIL ALMIDON 6%

Nombre: _____

Registro: _____ Grupo: _____

Edad: _____ Sexo: _____

Peso: _____ SCT: _____

DX: _____ Cirugia realizada: _____

ASA: _____ vsc: _____ vsp: _____

Exámenes de laboratorio:

	T0 (basal)	T1 (1 hrs)	T2 (6hrs)	T3 (12hrs)	T4 (24hrs)
HB					
Hct					
Plt					
TP					
TPT					
INR					
ALBUMINA					
Creatinina					
Urea					
Lactato					

Signos vitales:

	T0 basal	T1 30min	T2 60min	T4 2hrs	T4 3hrs	Fin de cx
T/A						
FC						
FR						
Temperatura						
PVC						

BIBLIOGRAFÍA

1. Li Li, Zhiscngli, Yanqiu Ai, Zhongyu Wang. Influence of acute hypervolemic hemodilution with different intravascular volumen replacement on blood coagulation and renal funtion in elderly patients. Life science Journal, 2008; 5(4): 38-40. (ISSN:1097-8135).
2. Carrillo Esper y Col. Coagulopatía dilucional. Revista Mexicana de anestesiología.Vol.31. Supl. 1, Abril-Junio 2008 pp S129-S131.
3. Niermeyer, S; Van Reempts p; Kattwinkel j; wiswell T; Burchfield D; Saugstad OD; Milner A; Knaebel S; Perlman J; Azzopardi D ; Gunn A; Boyle R; Toce S; Solimano . A Resuscitation of newborns, Annals of emergency Medicine, Vol . 37(4):S110- S125. 2001.
4. Assaly RA, Azizi M, Kennedy DJ, Amauro C, Zaher A, Houts FW, Habib RH, Shapiro JI, and Dignam JD, Plasma expansion by poly ethylene-glycol-modified albumin clinical science 107:263-272, 2004.
5. Stehle G, Wunder A and Heense D, is albumin administration harmful in critically iii patients? The patient's Nitrogen and Energy Balance May Provide an Answer, Crit Care Med. 28:1697-1699,2000.
6. Dieterich HJ, Yearbook of intensive Care and Emergency Medicine, Pag. 714-721, 2004.
7. Waitzinger J, Bepperling F, Pabst G, Opitz J, Muller M, Baron JF. Pharmacokinetics and Tolerability of a New Hydroxyethylstarch (HES) Specification (HES 1300.4) after Single Dose infusion of 6% or 10% Solution in Healthy Volunteers. Clin, Drug. Invest, 16:151-160, 1998.
8. Schroeder F, Standl TG, Nierhaus A, Burmeister MA, Schulte am Esch J, Tissue Oxigenation during Acute Normovolemic Hemodilution with a Newly Hydroxyethyl Starch Solution in Volunteers. Anesthesiology Vol. 93 N34, 203, 2000.
9. Lang K, Colloids Versus Crystalloids, and Tissue Oxygen Tension in Patients Undergoing Major Abdominal Surgery (Volumen 130), Anesth Analg 93:405-9,2001.

10. Perazella MA. Drug induced renal failure: update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity. *Am J Med Sci*, 325(6):349-362, 2003.
11. Bold J and Priebe HJ, intravascular volume replacement therapy with sytetic colloids: Is there an influence on renal function?, *Anesth Analg* 96:376-382, 2003
12. K Chung Song, P. Kum Suk, Y.M, Ja and K.kyong OK. Departament of anesthesiology and pain medicine; Seul National University Hospital, Seul, Korea. Effects of intravascular volume therapy using hydroxyethyl starch (130/0.4) on post operative bleeding and transfusion requeriments in children undergoing cardiac surgery a rabdomized clinical trial. *Acta Anesthesiol Scand* 2006;50:108-111.