

Hidroxietilalmidón (Hextend®) en solución electrolítica balanceada en el choque hipovolémico hemorrágico*

Drs. DAVID A. MATEO DE ACOSTA A.¹, DIEGO G. VÁZQUEZ S.², MATEO PORRES A.³, EDGAR BEDOLLA A.⁴, JHONELLE A. WAISSBLUTH G.⁵.

¹ Departamento de Cirugía, University of Illinois College of Medicine at Chicago, Metropolitan Group Hospitals. Chicago, Illinois, E.U.A.

² Departamento de Cirugía, Hospital General de México, SSA. México DF-México.

³ División de Cuidados Intensivos Pulmonares, University of Utah Health Sciences Center - School of Medicine. Salt Lake City, Utah, E.U.A.

⁴ Departamento de Cirugía, University of Oklahoma Health Sciences Center. Oklahoma City, Oklahoma, E.U.A.

⁵ Universidad Mayor, Escuela de Medicina, Santiago, Chile.

Abstract

Use of hetastarch in a balanced electrolyte solution -Hextend®- in the resuscitation of the patient in hypovolemic hemorrhagic shock: Review of the international literature

Hextend® is a preparation of hetilstarch in a balanced electrolyte solution that contains 143 mEq/L of sodium, 124mEq/L of chloride, 5 mEq/L of calcium 3 mEq/L of potassium 0.9 mEq/L of magnesium, 0.99 g/L of glucose and 24 mEq/L of lactate. It has a volume of distribution similar to blood volume which enables it to stay in the intravascular compartment until it is renally cleared or absorbed by the reticuloendothelial system. It shows a bimodal pattern of clearance with a half life during the first 8 hrs of its infusion of 4.2 hrs and during the 7 days following of 38.2 hrs. Hextend® is currently one of the preferred resuscitation solutions in the hypovolemic patient showing a better profile of effects over hemostasis and acid base status and conferring a better survival over similar patients resuscitated with crystalloids or other synthetic colloids. Hextend® provides an adequate fluid that is effective in the resuscitation of the trauma patient in hypovolemic hemorrhagic shock and promises to become the fluid of choice in the routine management of these patients. There is a need of more randomized prospective studies in the field of trauma using Hextend® and its combination with the inflammatory cascade modifiers such as ethyl pyruvate among others.

Key words: Hetastarch, Hextend®, resuscitation, hypovolemic shock, permissive hypotension, thromboelastograph, Pentalyte®

*Recibido el 22 de Abril de 2010 y aceptado para publicación el 21 de Junio de 2010.

Este Trabajo no ha sido apoyado por ninguna institución o fuente económica tipo Grant.

Este Trabajo no presenta conflicto de intereses.

Los autores no son parte de empresas farmacéuticas ni presentan conflicto de intereses con respecto al tema.

Correspondencia: Dr. David A. Mateo de Acosta

Advocate Illinois Massonic Medical Center. 836 W. Wellington Ave Room 4807,
Chicago IL 60657 U.S.A.

E-mail: drdavidmateodea@yahoo.com.mx

Resumen

Hextend® es una combinación de hetilalmidón balanceada en una solución de electrolitos que contiene 143 mEq/L de sodio, 124 mEq/L de cloro, 5 mEq/L de calcio, 3 mEq/L de potasio, 0,9 mEq/L de magnesio, 0,99 g/L de glucosa y 24 mEq/L de lactato. Posee un volumen de distribución equivalente al volumen sanguíneo manteniéndose en el compartimento vascular hasta ser excretado vía renal o absorbido por el sistema retículo-endotelial. Estas características le confieren un patrón farmacocinético bimodal con una vida media de 4,2 horas durante las primeras 8 hrs de infusión y de 38,2 h durante los primeros 7 días. Hextend® es actualmente una de las soluciones de reanimación con mejor perfil de efectos sobre la hemostasia y el equilibrio ácido base del paciente en choque hipovolémico y confiere un aumento de la sobrevida, comparado con controles resucitados con cristaloides u otros coloides sintéticos. Esta combinación de hetilalmidón en una solución amortiguadora electrolítica posee mínimos efectos sobre la función hemostática y plaquetaria por lo que actualmente es preferido frente a soluciones cristaloides y otros coloides utilizados en el pasado en la reanimación de pacientes politraumatizados en estado de choque hipovolémico hemorrágico. A su vez, promete transformarse en el fluido de elección en el manejo rutinario de estos pacientes. En relación al uso de este producto es imperativo realizar un mayor número de estudios prospectivos *randomizados*. La literatura internacional augura un esplendoroso futuro al uso de Hextend®, como también a su posible combinación con modificadores de la cascada inflamatoria, entre otros con el etil piruvato.

Palabras clave: Hetastarch, Hextend®, choque hipovolémico, hipotensión permisiva, tromboelastógrafo, Pentalyte®.

Introducción

Las guías terapéuticas del Colegio Americano de Cirujanos recomiendan una reanimación hídrica agresiva precoz como parte esencial del manejo del paciente en choque hipovolémico¹. Sin embargo, no existen evidencias estadísticas que apoyen estos conceptos, y se ha observado que la reanimación agresiva en pos de una normotensión, aumenta el volumen de sangrado y la mortalidad²⁻⁴.

La reanimación del paciente en choque hipovolémico hemorrágico manteniendo al paciente hipotenso (HYPO) ofrece una mejor sobrevida⁴. La actualidad bélica mundial ha llevado a un cambio en las estrategias de manejo de los heridos en combate, estableciendo como aceptable la reanimación con hipotensión permisiva combinada al uso de coloides, tales como el *Hextend®* (BioTime, Inc., Berkeley, CA)⁵. Este concepto ha sido respaldado por las observaciones de Bickell y cols, quienes reportan un aumento en la sobrevida de pacientes en choque hipovolémico que no son resucitados con fluidos intravasculares preoperatorios⁶. Por otra parte, Dutton y cols⁷, evalúan la aplicación de protocolos de HYPO a pacientes en choque hipovolémico, estableciendo que cuando el objetivo es sólo alcanzar una presión arterial sistólica de 70 mmHg, se alcanza una sobrevida comparable a la obtenida por el Comité del ATLS.

Handrigan reportó el uso de HYPO en un modelo de roedor, manteniendo una presión arterial media de 60 mmHg posterior a una hemorragia del 56% del volumen corporal total, utilizando Hextend® y comparándolo con el uso de Ringer Lactato. A

4 horas reportan una mortalidad similar en ambos grupos, concordando así con estudios previos⁶⁻⁸. La velocidad de infusión y el volumen requerido para mantener al paciente durante la HYPO se mantuvo estable durante las 4 horas del estudio, deduciendo que la respuesta miocárdica también lo hace, lo cual responde las inquietudes de las autoridades del ATLS con respecto a los efectos sobre la contractilidad miocárdica en un protocolo de reanimación con hipotensión permisiva.

En este trabajo revisaremos el papel de Hextend® en el manejo del paciente en choque hipovolémico hemorrágico, enfocándonos en sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas y discutiendo los estudios actuales que describen los efectos de Hextend® sobre la hemostasis y su influencia en la morbi-mortalidad.

Composición de Hextend®

Hextend® contiene Hidroxietil almidón (hetastarch al 6% - HES) con un peso molecular (PM) de 550kD en una solución electrolítica balanceada con lactato y glucosa con un PM total de 670kDa y una sustitución molar (SMo) de 0,75. Las moléculas de D-glucosa se encuentran polimerizadas y en uniones α -1,4 y α -1,6 ramificada⁸. El HES actúa como un agente oncótico que permite la retención intravascular de líquido hasta su reemplazo por proteínas plasmáticas, mientras el lactato actúa como amortiguador de hidrogeniones (H⁺)⁹.

La Tabla 1 compara la composición de Hextend® con la del plasma sanguíneo

Estudios de Hextend®, en modelos animales de

Tabla 1. Comparación de Hextend® con el plasma sanguíneo

Componente	Hextend®	Plasma sanguíneo
Sodio mEq/L	143	142
Cloro mEq/L	124	103
Calcio mEq/L	5	5
Potasio mEq/L	3	4
Magnesio mEq/L	0,9	3
Dextrosa / Glucosa g/L	0,99	0,8-1,2

Hextend® también 28 mEq/L de lactato. Adaptado de Hextend® prescribing information, 2003, Hospira.

choque hipovolémico han reportado menor mortalidad comparado con el uso de albúmina o Ringer Lactado Racémico, mientras que estudios *in vitro*, de hemodilución de hasta 75% de Hextend® y 25% de plasma sanguíneo, muestran efectos favorables sobre la hemostasia⁹.

En el año 2005 Hextend® pasó a ser el fluido de las bolsas *Combat Life Saver*, de los paramédicos del ejército Norteamericano¹⁰, refiriéndose a éste como la respuesta a los efectos negativos de HES en la reanimación del paciente en choque hemorrágico.

Farmacocinética y farmacodinamia del Hextend®

Las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de Hextend® fueron delineadas en voluntarios sanos a los que se administró Hextend® a dosis de 10 ml/kg de peso corporal, durante 20 minutos a una velocidad de 0,5 ml/kg/min, determinando la constante de eliminación, la vida media ($T_{1/2}$), el volumen de distribución (VD) y la depuración sérica de Hextend®¹¹. También, se determinó su relación con los niveles séricos de los factores VIII, IX, XI, XII, el antígeno al factor von Willebrand (vWFAg) y la función plaquetaria.

El VD de Hextend® es 72 ml/kg, la $T_{1/2}$ es bimodal de 4,2 hrs en las primeras 8 horas y de 38,2 hrs en los primeros 7 días. El HES es eliminado renalmente con una excreción acumulada en las primeras 24 hrs de 64%, reflejándose en una disminución rápida inicial de la concentración sérica de HES ([HES]s) posterior a la administración de Hextend®. Las concentraciones urinarias de HES [HES]u a 7 días post infusión se han reportado en 0,2-2,72 mg/dl. El tiempo parcial de tromboplastina (TTP), no así el tiempo de protrombina (TP), aumenta a un máximo a las 6 hrs post infusión, mientras que el tiempo de trombina disminuye inmediatamente después de

la infusión de Hextend®, manteniéndose en niveles bajos durante 48 hrs. El fibrinógeno, el factor VIII y el vWFAg disminuyen posterior a la administración de Hextend® y la función plaquetaria aumenta temporalmente. Se ha reportado disminución en los niveles de bilirrubina total, alanina amino transferasa (ALT), γ -glutamil transferasa (GGT), albúmina, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa (AST), deshidrogenasa láctica (DHL) y fosfoquinasa de creatinina, mientras que los de amilasa aumentan a las 6 hrs post infusión llegando a niveles cuatro veces mayores a los normales a las 24 hrs, para regresar a los niveles basales después de 7 días. Los niveles de electrolitos plasmáticos, urea y creatinina se mantienen dentro de los niveles basales durante los períodos de infusión.

Los estudios concluyen que Hextend® se ajusta a un modelo de dos compartimentos con una fase de distribución de pocas horas y una fase de eliminación de días a semanas. Ya que Hextend® es una mezcla heterogénea de HES, las moléculas con PM bajo son eliminadas rápidamente y las que sobrepasan el umbral renal son metabolizadas y fagocitadas por el sistema retículo-endotelial.

La [HES]s no se estabiliza durante una infusión corta de Hextend®, sino que muestra niveles pico al final de la infusión, disminuyendo inmediatamente después de finalizada esta con una $T_{1/2}$ en las primeras 8 hrs. de 4,2 hrs. La $T_{1/2}$ de HES, en los 7 días post infusión es de 38,2 hrs. La $T_{1/2}$ de Hextend®, cambia como una función del período de eliminación estudiado¹² debido a la heterogeneidad del PM de las moléculas de HES resultando en un aumento de la $T_{1/2}$ conforme aumenta el tiempo estudiado.

El VD de Hextend®, de 72 ml/Kg, equivale al volumen sanguíneo circulante por lo que se mantiene en el compartimiento intravascular al 100%.

La depuración de Hextend® es de 0,98ml/min siendo detectable en el suero y la orina hasta 7 días post infusión. El 64% de la dosis del HES en Hextend® se elimina en 24 hrs¹³, Hextend® tiene un potencial de almacenamiento limitado y no modifica los marcadores de la función renal¹⁴.

Hextend® no causa desbalance electrolítico a pesar de la hemodilución, contrastando con los cambios electrolíticos que ocasiona el uso de HES al 6% en solución fisiológica¹⁵. El $[HCO_3]_s$ aumenta con el uso de Hextend® evitando la acidosis metabólica yatrogénica que acarrea el uso de cristaloideos en pacientes en choque hipovolémico¹⁶.

Efectos del Hextend® sobre la hemostasia

Coagulopatía asociada al uso de HES

El uso de HES ocasiona efectos negativos sobre los sistemas hemostáticos de una manera dosis

dependiente¹⁷. A dosis de 10 ml/kg–15 ml/kg no se asocia con coagulopatía¹⁸. Sin embargo, con dosis de 20 ml/kg, el tiempo de sangrado (Ts) aumenta hasta tres veces y el volumen de sangrado total hasta 4 veces^{17,18}. El HES también disminuye los niveles de fibrinógeno y aumentan el tiempo de protrombina (TP)¹⁹.

Efectos sobre la coagulación de soluciones cristaloides y coloides vs Hextend®

El uso de cristaloides en pacientes en choque hemorrágico se asocia al desarrollo de hipercoagulabilidad mientras que el uso de coloides a hipocoagulabilidad. Sin embargo, los coloides suspendidos en soluciones electrolíticas balanceadas como Hextend® y Pentalyte® no tienen estos efectos. Se ha demostrado diferencias significativas en la hemostasia²⁰ y el volumen de sangrado²¹ entre las diferentes combinaciones de HES. Con el refinamiento del tromboelastógrafo (TEG®) se han establecido los mecanismos que conllevan al desarrollo de coagulopatía en pacientes reanimados con soluciones a base de HES.

Roche examinó los efectos, *in vitro*, de Hextend® y Pentalyte® a diferentes diluciones y los comparó con los de los cristaloides²². Su estudio examinó 8 grupos: Solución Salina al 0,9% (Sham®), Solución de Ringer Lactato, HES al 6% en Solución Fisiológica (Sabax® PM/SMo = 450/0,6), HES al 6% en una solución electrolítica balanceada (Hextend® PM/SMo = 670/0,7), Pentastarch al 6% en Solución Fisiológica (Haes-Steril® PM/SMo = 200/0,5), Pentastarch al 6% en Solución electrolítica balanceada (Pentalyte® PM/SMo = 200/0,5), Tetrastarch al 6% en solución fisiológica (Voluven® PM/SMo = 130/0,4) y Solución de Albúmina Humana (SAH) al 4,5% Alb®.

En diluciones de 20%, Voluven® causa menor fuerza de coágulo al TEG®. En diluciones del 40%, Sabax®, Hextend®, Voluven®, Haes-Steril®, y Alb® aumentaron el tiempo de formación del coágulo, en comparación con controles. Sham® y Pentalyte®, en diluciones del 40%, mostraron un aumento en la tasa de formación de coágulo.

Como se ha establecido previamente, los niveles de calcio iónico deben mantenerse por encima de 0,56 mmol/L para no afectar la hemostasia. En este estudio, el uso de Sham® se asoció a una reducción del calcio iónico en diluciones de 40-60%, no así en la dilución al 20%. A una dilución de 40% sólo Alb® resultó en niveles de calcio sérico menores a 0,56 mmol/L, pero en la dilución de 60% todos los compuestos suspendidos en solución salina lo hicieron. Este estudio concluye que sólo Hextend® y Pentalyte® son seguros para reemplazar hasta el 60% del volumen sanguíneo total, siendo superiores

a las combinaciones suspendidas en solución salina y que la infusión de grandes volúmenes de solución fisiológica causa acidosis metabólica hiperclorémica²³ lo que a su vez causa aumento del tiempo de sangrado y cambios en la hemostasia²⁴. El PM, la SMo²⁵ y la proporción de C2: C6²⁶ del HES, son características moleculares que influyen sobre el perfil hemostático de la solución reanimadora. Esto se debe a que un mayor número de anillos de glucosa son sustituidos por HES en los compuestos con proporción C2:C6 elevada, causando un metabolismo menos eficiente y un mayor peso molecular del compuesto *in vivo*.

Efectos de Hextend® sobre los niveles endógenos de heparina

El paciente con choque hipovolémico hemorrágico, muestra hipocoagulabilidad secundaria al insulto isquémico y a la hemodilución resultante de la reanimación intravascular. En pacientes post trasplante hepático²⁷, y en modelos animales de oclusión/reperfusión aórtica²⁸, se ha observado que la liberación de heparina endógena contribuye al desarrollo de hipocoagulabilidad durante la reperfusión tisular. En esta sección analizaremos los efectos de Hextend® sobre el sistema endógeno heparina - antitrombina III.

En un modelo animal de choque hipovolémico, Nielsen comparó las diferencias entre Sham®, SAH y Hextend® sobre la velocidad de formación y fuerza del coágulo antes y después de la agregación de heparinasa I a las muestras. Previo a la agregación de heparinasa I, Hextend® mostró un 34% de disminución en el tiempo de iniciación / formación de coágulo (valor R en TEG®) en relación a Sham®. Posterior a la agregación de heparinasa I, SAH y Hextend® mostraron tiempos R menores a Sham®. Sin embargo, Hextend® causó disminución de la fuerza del coágulo (valor G en TEG®). Finalmente, el uso de Hextend® fue asociado a una disminución de los niveles endógenos de heparina y de antitrombina III²⁹.

Durante el proceso de isquemia-reperfusión, la heparina es secretada principalmente por las células cebadas hepato-entéricas. Su actividad endógena aumenta durante la fase hemorrágica y disminuye durante la reperfusión²⁷⁻²⁹. Hextend® y Pentalyte® disminuyen la lesión hepato-entérica por isquemia-reperfusión³⁰, decreciendo la liberación endógena de heparina al inhibir la desgranulación de las células cebadas hepato-entéricas. La disminución en la fuerza del coágulo (valor G TEG®) asociada al uso de Hextend®, en diluciones mayores al 60%, es secundaria a la inhibición de la formación de mediadores tromboticos, más no secundaria a una inhibición de mediadores endógenos de la hemostasia³¹.

Nielsen, concluye que la disminución de la actividad del sistema heparina-antitrombina III es responsable de los cambios en los parámetros hemostáticos posteriores a la hemorragia, y que comparado con el uso de Sham® o SAH²⁹, el Hextend® acelera la iniciación y velocidad de formación de coágulo. La hemodilución con coloides disminuye el tiempo de inicio-formación de coágulo así como la fuerza del mismo. La administración de SAH aumenta los niveles del complejo del Factor VIII (VIII: C) a mayor escala que la administración de Hextend®. McCammon reportó que la hemodilución *per se* causa disminución de la actividad de anticoagulantes endógenos como el anti-Xa (31 a 33%), antitrombina III (AT 32 a 39%) y el cofactor II de la Heparina (HCII 27 a 32%) y en los niveles de fibrinógeno de un 39 a 45%, así como en la cuenta plaquetaria en un 38 a 40%. También reportó que el uso de SAH no modifica la actividad del Factor VIII: C, mientras que el uso de Hextend® causa una disminución del 43% de ésta. Por otra parte, la SAH disminuye el tiempo de iniciación-formación de coágulo, sin modificar la fuerza de este, mientras que Hextend® no modifica el tiempo de iniciación de coágulo y sí disminuye la fuerza de este a mayor escala que SAH^{22,25,30,31}.

Efecto de Hextend® sobre la actividad plaquetaria

Existe una relación directa entre el peso molecular (PM) y la proporción C6: C2 del HES y la inhibición de la función plaquetaria *in vivo*^{30,32}. El HES, tanto de PM alto, de 450kD, medio de 200kD y bajo de 70kD, disminuye la actividad plaquetaria, mientras que el HES de PM bajo, de 130kD, no lo hace³³. Konrad³⁴, documentó que el HES de 70kD afecta la formación del coágulo más que el HES de 130kD, y deduce que además del PM del HES, el grado de SMO y el solvente en que se balancea el HES afectan la actividad plaquetaria.

Deusch, determinó la expresión de receptores de superficie de plaquetas después de la hemodilución *in vitro* con Hextend®, PM 550kD, Sabax®, PM 600 kD, HES PM 200kD (Elohäst® 6%, Fresenius Kabi Austria GmbH, Graz, Austria), y el solvente utilizado para producir Hextend® previo y posterior a la agregación de Ca²⁺ (2,5 mmol/L) a las muestras de voluntarios sanos. Hextend®, no mostró los efectos negativos de los otros coloides sobre la función plaquetaria, y por el contrario incrementó la reactividad plaquetaria. La hemodilución con la solución electrolítica con que se produce el compuesto, causó una activación plaquetaria similar a la reportada con el uso de Hextend®. Los autores deducen que la activación plaquetaria observada con éste no es un efecto del HES 550kD sino del solvente en el cual

se balancea³⁵. La agregación de calcio (2,5 mmol/L) a la muestra hemodiluida con Sabax®, produjo una reversión de la disminución de la actividad plaquetaria y la expresión de las glicoproteínas IIb-IIIa causado por Sabax®.

Los compuestos de HES no inhiben la función plaquetaria, interfiriendo con la señalización intracelular dependiente de calcio, sino que muestran un fenómeno de recubrimiento plaquetario³⁶ que bloquea el acceso de las uniones endógenas al receptor de la glicoproteína IIb-IIIa.

Efectos de Hextend® en el estado ácido-base y electrolítico

Los pacientes con choque hipovolémico hemorrágico, reanimados con cristaloides, desarrollan acidosis metabólica hiperclorémica debido a la mayor cantidad de cloro de estas soluciones. La hipercloremia, absoluta y relativa al sodio sérico^{37,38}, causa una reducción de la diferencia iónica fuerte (DIF) entre los electrolitos, lo que ocasiona un aumento de la concentración de hidrogeniones, para preservar la neutralidad eléctrica del plasma. En estos pacientes, la acidosis metabólica se asocia con mayor morbi-mortalidad³⁹. Hextend® contiene menos cloro (124 mmol/L) que Sham® (154 mmol/L) y no causa acidosis metabólica⁴⁰. La Tabla 2 muestra una comparación de Hextend®, Sham® y Ringer Lactado no Racémico⁴¹.

Los estudios de modelos de choque hipovolémico hemorrágico no han determinado una causalidad relacionada de la acidosis metabólica hiperclorémica con un aumento de la mortalidad. Sin embargo, en modelos de choque séptico, los pacientes reanimados con Hextend® muestran una sobrevida 45% mayor e índices menores de acidosis metabólica que los resucitados con Sham®⁴¹. Estos modelos animales correlacionan la hipercloremia con mortalidad y establecen que la acidosis metabólica es un factor predictor independiente de aumento de mortalidad^{37,41,42} y que la hipercloremia, es un factor independiente para el desarrollo de acidosis metabólica. Sin embargo, Hextend®, aunque aumenta el cloro sérico, aumenta en un 45% la sobrevida del paciente. Así mismo Sham®, pero no Hextend®, causa una disminución del calcio sérico, lo cual es un factor negativo independiente sobre la sobrevida de los sujetos.

Debemos señalar que estos estudios han sido realizados en modelos experimentales de choque séptico y no debemos tomar sus resultados como extrapolables o equivalentes al choque hipovolémico hemorrágico ya que la fisiopatología de estos estados es diferente.

Tabla 2 Comparación de la composición de Hextend® Sham® y Ringer Lactado Racémico

Componente	Hextend®	Sham®	Ringer Lactado
Na+ mmol/L	143	154	130
Cl- mmol/L	124	154	109
K+ mmol/L	3	0	4
Ca2+mmol/L	2,5	0	1,5
Mg2+mmol/L	0,5	0	0
Lactato mmol/L	28	0	28
HES g/dl	6	0	0
DIF mEq/L	28	0	28

Hextend® es el nombre comercial de la solución balanceada de HES. Sham® es uno de los nombres comerciales de la solución de NaCl al 0,9% (Solución Fisiológica) DIF representa la diferencia iónica fuerte. Adaptado de Kellum Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis: Improved short-term survival and acid-base balance with Hextend compared with saline. Critical Care Medicine - Volume 30, Issue 2 (Febrero 2002).

Conclusiones

La búsqueda de un líquido de reanimación intravascular ideal sigue en proceso. Hasta ahora, existen más de 80 estudios, realizados en los últimos 5 años, que analizan el uso de diferentes soluciones en la reanimación del paciente con choque hipovolémico hemorrágico así como sus efectos sobre la sobrevida, las vías hemostáticas y los efectos a largo plazo sobre la contractilidad miocárdica y la cascada inflamatoria. En esta revisión, analizamos las ventajas del uso de Hextend® en estos pacientes y recalamos que es seguro en el paciente hipovolémico tanto en estrategia tipo HYPO como llegando a hemodiluciones mayores al 60% del volumen sanguíneo calculado. Así mismo, Hextend® es la preparación de HES que menos efectos negativos posee sobre los sistemas hemostáticos, la cascada inflamatoria y el estado ácido base y electrolítico del paciente en choque hipovolémico hemorrágico. Enfatizamos que estos estudios han sentado las bases para la recomendación de uso de Hextend® en estos pacientes como fluido de elección, si bien no ideal, y que lo han hecho en base a investigaciones *in vitro* o en modelos animales. Recomendamos la actualización constante en este campo y en el presente su enfoque hacia estudios Clínicos Fase III.

Referencias

1. American College of Surgeons ATLS Committee on Trauma: Resources for optimal care of the injured patient. Chicago 93-96, 1997.
2. Kwan I, Bunn F, Roberts I. Timing and Volume of Fluid Administration for Patients with Bleeding following Trauma. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2003. Issue 3 Art No.: CD002245 DOI: 10.1002/14651858. CD002245.
3. Stern SA, Dronen SC. Effect of blood pressure on hemorrhage volume and survival in a near-fatal hemorrhage model incorporating a vascular injury. Ann Emerg Med 1993; 22: 155-163.
4. Mapstone J, Roberts I, Evans P. Fluid resuscitation strategies: a systematic review of animal trials. J Trauma 2003; 55: 571-589.
5. Institute of Medicine Committee on Fluid Resuscitation for Combat Casualties: Protocols Of Care At The Site Of Injury. Washington, DC: National Academy Press, 1999, pp 97-108.
6. Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. N Engl J Med 1994; 331: 1105-1109.
7. Dutton RP, Mackenzie CF, Scalea TM. Hypotensive resuscitation during active hemorrhage: impact on in-hospital mortality. J Trauma 2002; 52: 1141-1146.
8. Shier D, Butler J, Lewis R, eds. Hole's Human Anatomy & Physiology. 8th ed. Boston, Mass: McGraw-Hill; 1999. p. 110-118.
9. Nielsen VG, Tan S, Brix AE, Baird MS, Parks D. Hextend (hetastarch solution) decreases multiple organ injury and xanthine oxidase release after hepatoenteric ischemia-reperfusion in rabbits. Critical Care Med 1997; 25: 1565-1574.
10. Combat Lifesaver Course: Student Self-Study, IS0871, "A" edition, 25 July 2005.
11. Wilkes NJ, Woolf RL, Powanda MC, Gan TJ, Machin SJ, Webb A, et al. Hydroxyethyl Starch in Balanced Electrolyte Solution (Hextend®) -Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles in Healthy Volunteers. Anesth Analg 2002; 94: 538-544.
12. Omar MN, Shouk TA, Khaleq MA. Activity of blood

- coagulation and fibrinolysis during and after hydroxyethyl starch (HES) colloidal volume replacement. *Clin Biochem* 1999; 32: 269-274.
13. Boon JC, Jesch F, Ring J, Messmer K. Intravascular persistence of hydroxyethyl starch in man. *Eur Surg Res* 1976; 8: 497-503.
 14. Cittanova ML, Leblanc I, Legendre CI. Effect of hydroxyethyl starch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet* 1996; 348: 1620-1622.
 15. Williams EL, Hildebrand KL, McCormick SA, Bedel MJ. The effect of intravenous lactated Ringer's solution versus 0.9% sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers. *Anesth Analg* 1999; 88: 999-1003.
 16. Wilkes NJ, Woolf R, Mutch M. The effects of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acidbase and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 2001; 93: 811-816.
 17. Lewis JH, Szeto ILF, Bayer WL, Takaori M, Safar P. Severe hemodilution with hydroxyethyl starch and dextrans. *Arch Surg* 1966; 93: 941-950.
 18. Garzon AA, Cheng C, Lerner B, Lichtenstein S, Karlson KE. Hydroxyethyl starch (HES) and bleeding. *J Trauma* 1967; 7: 757-766.
 19. Strauss RG. Review of the effects of hydroxyethyl starch on the blood coagulation system. *Transfusion*. 1981; 21: 299-302.
 20. Roche AM, James MF, Grocott MP, Mythen MG. Coagulation effects of in vitro serial haemodilution with a balanced electrolyte hetastarch solution compared with a saline-based hetastarch solution and lactated Ringer's solution. *Anaesthesia* 2002; 57: 950-955.
 21. Gan TJ, Bennett-Guerrero E, Phillips-Bute B. Hextend, a physiologically balanced plasma expander for large volume use in major surgery: a randomized phase III clinical trial. Hextend Study Group. *Anesth Analg* 1999; 88: 992-998.
 22. Anthony M, Roche, Michael F. M. James, Elliott Bennett-Guerrero, Michael G. Mythen. A Head-to-Head Comparison of the In Vitro Coagulation Effects of Saline-Based and Balanced Electrolyte Crystalloid and Colloid Intravenous Fluids. *Anesth Analg* 2006; 102: 1274-1279.
 23. Kellum JA. Saline-induced hyperchloremic metabolic acidosis. *Crit Care Med* 2002; 30: 259-261.
 24. Martin G, Bennett-Guerrero E, Wakeling H. A prospective, randomized comparison of thromboelastographic coagulation profile in patients receiving lactated Ringer's solution, 6% hetastarch in a balanced-saline vehicle, or 6% hetastarch in saline during major surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16: 441-446.
 25. Treib J, Haass A, Pindur G. All medium starches are not the same: influence of the degree of hydroxyethyl substitution of hydroxyethyl starch on plasma volume, hemorrheologic conditions, and coagulation. *Transfusion* 1996; 36: 450-455.
 26. Treib J, Haass A, Pindur G. Influence of the C2/C6 hydroxyethylation ratio of hydroxyethyl starch (HES) on hemorrheology, coagulation and elimination kinetics. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1452-1456.
 27. Harding SA, Mallett SV, Peachey TD. Use of heparinase modified thrombelastography in liver transplantation. *Br J Anaesth* 1997; 78: 175-179.
 28. Nielsen VG, Geary BT. Hepatoenteric ischemia-reperfusion increases circulating heparinoid activity in rabbits. *J Crit Care* 2000; 15: 142-146.
 29. Vance G, Nielsen, MD Resuscitation with Hextend® Decreases Endogenous Circulating Heparin Activity and Accelerates Clot Initiation After Hemorrhage in the Rabbit. *Anesth Analg* 2001; 93: 1106-1110.
 30. McCammon AT, Wright JP, Figueroa M, Nielsen VG. Hemodilution with Albumin, but Not Hextend®, Results in Hypercoagulability as Assessed by Thrombelastography in Rabbits: Role of Heparin-Dependent Serpins and Factor VIII Complex. *Anesth Analg* 2002; 95: 844-850.
 31. Nielsen VG, Armstead VE, Geary BT. PentaLyte® does not decrease heparinoid release but does decrease circulating thrombotic mediator activity associated with aortic occlusionreperfusion in rabbits. *Anesth Analg* 2001; 92: 314-319.
 32. Stöger Müller B, Stark J, Willschke H. The effects of hydroxyethyl starch 200 kd on platelet function. *Anesth Analg* 2000; 91: 823-827.
 33. Franz A, Bräunlich P, Gamsjäger T. The effects of hydroxyethyl starches of varying molecular weight on platelet function. *Anesth Analg* 2001; 92: 1402-1407.
 34. Konrad C, Markl T, Schuepfer G. In vitro effects of different medium molecular hydroxyethyl starch solutions and lactated ringer's solution on coagulation using SONOCLOT. *Anesth Analg* 2000; 90: 274-279.
 35. Engelbert Deusch E, Thaler U, Kozek-Langenecker SA. The effects of High Molecular Weight Hydroxyethyl Starch Solutions on Platelets. *Anesth Analg* 2004; 99: 665-668.
 36. Deusch E, Gamsjäger T, Kress H, Kozek-Langenecker S. Binding of hydroxyethyl starch molecules to the platelet surface. *Anesth Analg* 2003; 97: 680-683.
 37. Kellum JA, Bellomo R, Kramer DJ. Etiology of metabolic acidosis during saline resuscitation in endotoxemia. *Shock* 1998; 9: 364-368.
 38. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999; 90: 1265-1270.
 39. Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG: Natural history and course of acquired lactic acidosis in adults. DCA-Lactic Acidosis Study Group. *Am J Med* 1994; 97: 47-54.
 40. Wilkes NJ, Woolf R, Mutch M. The effects of balanced

- versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 2001; 93: 811-816.
41. Kellum. Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis: Improved short-term survival and acid-base balance with Hextend compared with saline. *Critical Care Medicine* 2002; 30: 300-305.
42. Stewart P. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983; 61: 1444-1461.