

FLUIDOTERAPIA CON COLOIDES EN EL SHOCK HIPOVOLÉMICO

**Autores: Dres. Javier Espinaco Valdés*, Belkis R. Marrero de
Armas** e Ismael Sosa Betancourt***.**

Kimberley Hospital Complex. Sudáfrica.

Artículo de Revisión

* Especialista de II Grado en Anestesiología y Reanimación. Gordonia Hospital.
Upington, Sudáfrica.

** Residente MGI. Gordonia Hospital. Upington. Sudáfrica.

*** Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación. Intensivista.
Kimberley Hospital Complex. Sudáfrica.

RESUMEN:

Introducción: Múltiples soluciones de reemplazo se utilizan en el tratamiento del shock hipovolémico, sepsis severa, shock séptico y medicina perioperatoria, la selección de cual usar ha estado gobernada por variables como disponibilidad, costo y tradición. En los últimos años una nueva consideración ha marcado el interés de la comunidad médica, los efectos sistémicos de los diferentes preparados y la repercusión de estos en la recuperación final. **Objetivos:** Realizar una puesta al día sobre la fluidoterapia con coloides en el shock hipovolémico. **Material y Método:** Se consultó amplia y actualizada bibliografía nacional e internacional mediante la red nacional de información médica y sus importantes enlaces. **Desarrollo:** Se realizó una revisión de la literatura sobre el tema, en el cual se abordó la problemática de la fluidoterapia con coloides en el shock hipovolémico, sus consideraciones y particularidades. **Conclusiones:** Desafortunadamente cuando se revisa este tema se encuentran limitaciones relacionadas con el tamaño de la muestra o el diseño utilizado en los diferentes estudios lo que limita el arribo a conclusiones definitivas y por ende la propuesta de guías terapéuticas.

Palabras Claves: Shock hipovolémico, fluidoterapia, cristaloides, coloides.

INTRODUCCIÓN.

Shock hipovolémico. Consideraciones históricas de importancia en el enfoque del tratamiento con fluidos. El escenario de la I Guerra Mundial (1918) ofreció algunos de los avances más importantes en el tratamiento del shock hipovolémico secundario a traumas. La documentación crítica con relación al tiempo entre el inicio de la agresión y el comienzo del tratamiento (concepto de “golden hour”), demostraron que los soldados resucitados dentro de la primera hora después del trauma tuvieron una mortalidad de solo 10 % mientras aquellos tratados en las primeras 8 horas la mortalidad fue de hasta 75 %. También en 1918 el cirujano militar norteamericano Walter Cannon y cols.¹ demostraron que el tratamiento preventivo del shock secundario a hemorragias con fluidos intravenosos, tenía un efecto deletéreo en la recuperación de los pacientes con hemorragias activas.^{2,3}

Son cinco los conflictos bélicos que aportaron las bases de nuestros conocimientos actuales en el tratamiento del shock hemorrágico: las Primera y Segunda Guerras Mundiales, el conflicto de Corea, la guerra de Vietnam y por último los conflictos de Afganistán e Irak. Durante la Primera Guerra Mundial los cirujanos W. Cannon y J. Fraser¹ llamaron al uso limitado de fluidos y sangre durante la hemorragia indicando que: (cita textual) *“Injection of a fluid that will increase blood pressure has dangers in itself. Hemorrhage in a case of shock may not have occurred to a marked degree because the blood pressure has been too low and the flow too scant to overcome the obstacle offered by a clot. If the pressure is raised before the surgeon is ready to check any bleeding that may take place, blood that is sorely needed may be lost.”*

Para el grupo de Cannon los parámetros hemodinámicos a alcanzar eran una presión sistólica de 70 a 80 mmHg con una infusión de soluciones cristaloideas hipertónicas/coloides creándose desde entonces las bases de la resucitación hipotensiva.

En la década del 50 los trabajos de Wiggers ² propusieron la resucitación agresiva con soluciones cristaloideas que permitieran no solo repletar el compartimiento intravascular sino también el espacio extravascular con una resucitación completa del enfermo antes que se estableciera un tratamiento definitivo. Diez años más tarde Moore y Shires ^{3, 4} propusieron la clásica relación 3:1 (3 mililitros de solución cristaloidea por cada mililitro de sangre perdida) que sirvió como guía en los tratamientos dados durante la guerra de Vietnam y es lo que propone el actual curso de la ATLS (Advance Trauma Life Support).⁵

Los recientes conflictos en Afganistán e Irak demuestran que el número de soldados norteamericanos muertos en acción permanecen similares a conflictos anteriores (20 %) pero que los fallecimientos mediatos y tardíos por heridas aumentó, posiblemente por las largas distancias entre el sitio donde la agesión inicial ocurrió y el lugar donde se estableció el tratamiento definitivo renovando el debate entre las estrategias de resucitación con grandes volúmenes vs. hipotensión permisible/resucitación de bajos volúmenes.⁶⁻⁹

Estos conflictos demostraron que la hemorragia no controlada es la causa principal de muertes prevenibles en el campo de batalla, por tanto, las nuevas estrategias de reanimación que priorizan el control agresivo de la hemorragia antes que el tratamiento agresivo con fluidos se acercan más a las conclusiones dadas por Cannon y Fraser que a las propuestas de Moore, Shires y el algoritmo de la ATLS.¹⁻⁷

Dado lo anterior es importante preguntarse si es mejor administrar fluidos y así mejorar la entrega de oxígeno hística (DO₂) tomando el riesgo de una coagulopatía dilucional y disrupción del coágulo recién formado o demorar la resucitación hasta que la hemorragia se controle quirúrgicamente y tomar el riesgo de un colapso hemodinámico con la consiguiente disfunción multiorgánica.

Desafortunadamente, hay pocas investigaciones que concluyan de forma definitiva el manejo del paciente traumatizado con hemorragia activa ⁸ hasta el verano del 2007 solo se publicaron dos ensayos prospectivos hechos en humanos investigando la eficacia de la resucitación hipotensiva con resultados diferentes. ⁹⁻¹²

Por lo limitado y controversial de los resultados derivados de estudios prospectivos hechos en humanos, la resucitación hipotensiva debe verse actualmente como una opción en fase experimental y no como parte de los cuidados estándares del paciente en shock. ¹³

OBJETIVOS A ALCANZAR EN LA RESUCITACIÓN: La administración de volumen al paciente en shock tiene como principal objetivo normalizar la microcirculación restaurando el volumen plasmático circulante.

Lo anterior se monitoriza con la medición seriada de parámetros que evalúen una adecuada entrega de oxígeno tisular. Esos parámetros podrían dividirse principalmente en tres categorías: signos clínicos y hemodinámicos, mediciones del transporte de oxígeno y marcadores de laboratorio. ⁹ Signos clínicos como la presión arterial y el gasto urinario son poco sensibles, investigaciones demuestran que 85 % de los pacientes traumatizados en fase de shock compensado pueden normalizar estos valores existiendo todavía un estado subyacente de hipoperfusión hística. ^{12, 13} Otros signos clínicos como palidez,

llenado capilar lento, toma de conciencia, disminución de la presión de pulso y gradiente térmico tienen mayor valor diagnóstico.¹⁴

Los marcadores de anaerobiosis como el lactato y el déficit de base (DB) deben ser evaluados como índices de recuperación del shock a nivel celular. La acidosis láctica tiene un valor pronóstico de muerte, infecciones y falla multiorgánica.¹⁵⁻¹⁸ Varios autores mostraron que el aclaramiento temprano (primeras 24 horas – el “silver day” del trauma siguiendo la “golden hour” de Santy) de la acidosis láctica se relaciona directamente con mejor posibilidad de sobrevivir.^{19, 20} Rutheford, Morris y Reed²¹ encontraron que el DB refleja de forma sensible el grado y duración de la hipoperfusión, Bannon, O'Neill y Martin²² demostraron que el DB y la acidosis láctica eran superiores a la saturación de oxígeno en la sangre venosa central como predictores de hipotensión intraoperatoria y requerimientos de transfusión mientras que Davis, Kaups, Parks^{23, 24} concluyeron que el DB era superior al pH como indicador de aclaración de la acidosis metabólica y una guía útil como reemplazo de volumen en el trauma.

Los estudios originales de Shoemaker, Appel y Kram²⁵ en 1988 donde proponían una entrega supranormal de oxígeno ($IC > 4,5$ L/min/m², $DO_2 > 600$ ml/min/m², $VO_2 > 170$ ml/min/m²) en pacientes quirúrgicos de alto riesgo han sido cuestionados por investigaciones más recientes con resultados conflictivos. Dos de los estudios hechos en pacientes politraumatizados concluyen que alcanzar valores fisiológicos supranormales es un indicador de reserva funcional mas que un objetivo terapéutico y que intentar esto en pacientes que no tienen la necesaria reserva podría tener efectos deletéreos.^{26, 27}

Con el uso de fluidos para la resucitación del paciente hipovolémico deberá tenerse en cuenta el riesgo de inducir edema intersticial. El edema hístico está relacionado con una

pérdida del balance en la suma de las fuerzas de Starling a través de la membrana capilar o a un aumento de la permeabilidad capilar a proteínas y como consecuencia a un flujo neto hacia el intersticio. Una disminución de la integridad de las membranas, un incremento de la presión hidrostática o una disminución de la presión coloidosmótica del plasma puede inducir edema intersticial. El edema endotelial al comprometerse la perfusión orgánica perpetuando el ciclo.

La tabla 1 refleja de forma resumida los objetivos a alcanzar durante la resucitación del shock hemorrágico.²⁸

Tabla 1: Objetivos de la Resucitación en el Shock hemorrágico

CLINICOS	LABORATORIO	MONITOREO
<ul style="list-style-type: none"> • No gradiente térmico • Pulsos distales palpables • Llenado capilar adecuado • Buen estado de conciencia • Temperatura > 36°C • FC < 100 lpm • Presión Arterial Sistólica > 90 mmHg • Gasto Urinario > 0,5 ml/Kg 	<ul style="list-style-type: none"> • Hb \geq 7.0 mg/dl, considerar \geq 9.0 mg/dl si trauma craneal • Déficit de base < 5 mmol/l. • Lactato sérico < 2.0 mmol/l • INR < 1,5 	<ul style="list-style-type: none"> • PAM > 65 mmHg • CVP de 6 a 12 mmHg • Saturación en sangre venosa central > 65% • CI > 2.0L/min/m2 • Volumen Sistólico de 0.5 a 1 ml/kg • Presión Intracraneal < 20 mmHg • PPC > 60 mmHg • Presión en el compartimento abdominal < 20 mmHg

Abreviaturas: PAM: Presión Arterial Media, CI: Índice cardíaco, PPC: Presión de Perfusión Cerebral

SELECCIÓN DE FLUIDOS. Todos los fluidos utilizados como soluciones de reemplazo en el paciente traumatizado tienen méritos y deméritos. Los principales elementos a considerar para hacer la selección son la inducción de reacciones

anafilactoides, incremento de tendencia al sangramiento, inducción de edema tisular, disfunción renal y alteraciones inmunes.

COLOIDES:

Albúmina: La albúmina se usa como solución de reemplazo desde la mitad del pasado siglo.²⁹ Este se ha cuestionado basado en un meta-análisis publicado en 1998³⁰ que incluía 30 ensayos hechos con 1419 enfermos. Los autores notaron un incremento en la mortalidad de los pacientes tratados con albúmina concluyendo que por cada 17 enfermos críticos tratados con esta solución había una muerte relacionada con esta intervención. Esta publicación fue criticada por errores metodológicos. Además, otro meta-análisis que incluyó 42 ensayos no confirmó estos hallazgos incluso sugiriendo que había disminución en la mortalidad cuando se seleccionaron ensayos con mayor calidad metodológica.³¹ Los enfermos críticos están por lo general hipoalbuminémicos consecuencia de malnutrición, disfunción hepática, pérdidas gastrointestinales o porque tienen un síndrome de disfunción capilar. Estos enfermos tienen mal pronóstico y hay estudios publicados³² que sugieren que la albúmina es beneficiosa en pacientes críticos con hipoalbuminemia y en enfermos con daño pulmonar agudo e hipoproteinemia la asociación de albúmina con furosemida mejora el balance hídrico, la oxigenación y variables hemodinámicas.³¹

La infusión de albúmina 5 % resulta en una expansión plasmática igual al 0,75 % del volumen infundido y el uso de albúmina al 25 % tiene una capacidad expansora de 4 a 5 veces el volumen infundido. Su uso en el tratamiento del paciente en shock tiene además como ventaja su capacidad estabilizadora de membrana debido a su acción “scavenger” de radicales libres más su capacidad transportadora de drogas y moléculas endógenas.¹⁰

Dextranes: En la Tabla 2, se muestran las características de los dextranes. Son polímeros de glucosa disponibles en dos preparaciones de diferentes pesos moleculares y concentraciones (6 % dextrán 70 –peso molecular promedio igual a 70 KDa; 10 % dextrán 40 –peso molecular promedio igual a 40 KDa). Su uso puede estar asociado con la inducción de reacciones anafilactoides y coagulopatias. El mecanismo exacto del efecto antiplaquetario de las soluciones de dextrán es desconocido, parece interferir con la adhesión plaquetaria a la pared vascular lesionada y a otras plaquetas. La interrupción de la infusión de dextrán 40 y dextrán 70, 12 y 24 horas antes de la intervención quirúrgica respectivamente deberá eliminar el sangramiento excesivo asociado al uso de estas soluciones. En intervenciones de bajo riesgo de sangramiento donde una anticoagulación ligera esté indicada para contrarrestar un alto riesgo de trombosis venosa profunda (cirugía de cadera o artroplastia de rodilla) la infusión de dextrán intraoperatoria puede ser una opción válida.²⁸

Tabla 2: Características de las diferentes soluciones de dextranes.

	6% dextrán 70	10% dextrán 40
- Peso molecular medio (KDa)	70 000	40 000
- Duración del efecto expansor (hr)	5	3-4
- Eficacia expansora (%)	100	175-(200)
- Dosis máxima (g/Kg)	1,5	1,5

Gelatinas: En la Tabla 3, se muestran las características de las gelatinas.³³ Se obtiene modificando fibras colágenas de hueso bovino. Dado su bajo peso molecular (35 KDa) su vida media intravascular es corta y su capacidad expansora limitada. Su ventaja es que no

tiene límite en la dosis a utilizar. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con su uso. La aparición de reacciones anafilácticas con el uso de este producto es mayor que con el uso de los almidones según muestra un ensayo de más de 20 000 pacientes.^{34, 35}

Tabla 3: Características de las soluciones de gelatina

	Gelatina basada en puentes cruzados con Urea	Gelatina con puentes cruzados	Gelatinas succiniladas
- Concentración (%)	3,5	5,5	4,0
- Peso Molecular (KDa)	35 000	30 000	30 000
-Duración del efecto expansor. (hr)	1-3	1-3	1-3
- Eficacia expansora (%)	70-80	70-80	70-80
-Osmolaridad (mOsm/L)	301	296	274

Almidones (HES): En la Tabla 4, se muestran las características de las soluciones de los almidones.³³ Son polímeros de glucosa que son manufacturados a través de la hidrólisis y hidroxietilación de un almidón altamente ramificado como la amilopectina. El proceso de hidroxietilación aumenta significativamente la solubilidad del compuesto y retarda la hidrólisis del mismo por la amilasa pancreática. La farmacocinética de estos compuestos está determinada por el patrón de hidroxietilación, en particular la sustitución molar (MS) y por el grado de sustitución (DS) molecular.

Las preparaciones de uso clínico se caracterizan en dependencia de: su concentración (baja: 3%; media: 6%; alta: 10%), MS (baja: 0,4; media: 0,5; alta: 0,62 y 0,7) y su peso molecular (bajo: 70 KDa; medio: de 130 a 260 KDa; alta: > 450 KDa).

Se ha observado disminución de la actividad del factor de Von Willebrand (vWF) y del factor VIII con las soluciones de almidón de degradación lenta o aquellas con mayor sustitución molar comprometiendo la adhesión plaquetaria a fibras colágenas subendoteliales disminuyendo la activación del factor X. La superficie plaquetaria cubierta con moléculas de almidón puede impedir la unión de los receptores de la glicoproteína IIb/IIIa a sus ligandos que incluyen las moléculas solubles de fibrinógeno y el vWF interfiriendo con la fase adhesiva de esta célula. La Desmopresina aumenta los niveles de factor VIII después del uso de soluciones de almidón y se sugiere como tratamiento de cagulopatías ligeras asociadas al uso de estas soluciones.²⁸

En cuanto a la función renal de pacientes hipovolémicos resucitados con soluciones coloidales, los datos son controversiales⁽³⁴⁾. En estos pacientes la filtración glomerular (FG) de soluciones hiperoncóticas (dextranses, HES 10%, albúmina al 25%) causa una orina hiperviscosa y éxtasis en el flujo tubular resultando en obstrucción del lumen.³⁶

Tanto las gelatinas como los HES se eliminan por FG pero las gelatinas no afectan la función renal. Estudios hechos en pacientes con transplante renal muestran que el uso de HES con altos niveles de MS (0,62) tienen mayor incidencia de insuficiencia renal post-operatoria que con el uso de gelatinas⁽³⁴⁾, esta conclusión no es aplicable cuando se usan productos con menor índice de MS (0,5).³⁷

Tabla 4: Características de los almidones ³³

	HES 70/0,5	HES 130/0,4	HES 200/0,5	HES 200/0,5 260/0,5 (pentastarch)	HES 200/0,62	HES 450/0,7 (hetastarch)
- Concentración (%)	6	6	6	10	6	6
- Eficacia expansora (%)	80-90	100	100	130-150	100	100
- Duración del efecto expansor (hr)	1-2	3-4	3-4	3-4	5-6	5-6
- Peso Molecular (Da)	70 000	130 000	200 000	200 000	200 000	450 000
- MS	0,5	0,4	0,5	0,5	0,62	0,7
- Dosis Máxima (ml/Kg)	33	33-50	33	20	33	20

Se concluye que en el paciente con shock hipovolémico no compensado o irreversible secundario a trauma la restauración adecuada de volumen es esencial. Así volver a un estado circulatorio adecuado después de lograda hemostasia quirúrgica es un requisito para evitar la falla multiorgánica asociada a los estados de hipoperfusión microcirculatoria.

Pocos estudios comparan regímenes de reemplazo en pacientes politraumatizados. Más investigaciones se necesitan para distinguir diferentes tipos de pacientes (con o sin trauma craneal, trauma cerrado, trauma penetrante, presencia de enfermedades asociadas, y de esta manera seleccionar la mejor opción. Es hora de abandonar emociones y concentrarse en las evidencias científicas disponibles.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Cannon WB, Frasier J, Cowell EM. The preventive treatment of wound shock. JAMA 1918; 70: 618-21.
2. Wiggers CJ. Physiology of Shock. New York: Commonwealth Fund; 1950.
3. Shires T, Coln D, Carrico J. Fluid therapy in hemorrhagic shock. Arch Surg. 1964; 888: 688-93.
4. Shires GT, Williams J, Brown F. Acute changes in extravascular fluids associated with major surgical procedures. Ann Surg. 1961; 154: 803-10.
5. Advanced Trauma Life Support for Doctors. Student Course Manual. 7 ed. [sl.]. American College of Surgeons. 2004:69-102.
6. Holcomb JB. Fluid resuscitation in modern combat casualty care: Lesson learned from Somalia. J Trauma 2003; 54: s46-s51.
7. Alam HB, Burris D, Dacorta JA. Hemorrhage control in the battlefield: role of new hemostatic agents. Milit Med. 2005; 170: 63-69.
8. Kane SK, MacCallum MJ, Friedrich AD. Resuscitation of the Trauma Patient. International Anesthesiology Clinics. 2007; 45(3): 61-81
9. Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. N Engl J Med. 1994; 331: 1105-1109.
10. Dutton RP, Mackenzie CF, Scalea TM. Hypotensive resuscitation during active hemorrhage: impact on in-hospital mortality. J Trauma 2002; 52: 1141-1146.

11. Roberts I, Evans P, Bunn F. Is the normalization of blood pressure in bleeding trauma patients harmful? *Lancet* 2001;357: 385-387.
12. Wo CC, Shoemaker WC, Appel PL. Unreliability of blood pressure and heart rate to evaluate cardiac output in emergency resuscitation and critical illness. *Crit Care Med.* 1993;21: 218-223.
13. Kaplan LJ, McPartland K, Santora TA. Start with a subjective assessment of skin temperature to identify hypoperfusion in intensive care unit patients. *J Trauma.* 2001;50:620–628.
14. Huckabee WE. Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism: I.
15. Effect of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation. *J Clin Invest* 1958;37: 244–54.
16. Huckabee WE. Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism: II. Exercise and formation of O₂-debt. *J Clin Invest* 1958;37:255–63.
17. Broder G, Weil MH. Excess lactate—an index of reversibility of shock in human patients. *Science* 1964;143:1457–9.
18. Crowl AC, Young JS, Kahler DM. Occult hypoperfusion is associated with increased morbidity in patients undergoing early femur fracture fixation. *J Trauma* 2000;48:260–7.
19. Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R. Lactate clearance and survival following injury. *J Trauma* 1993;35:548–9.
20. Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *Am J Surg* 2003;185:485–91.

21. Rutherford EJ, Morris JA Jr, Reed GW. Base deficit stratifies mortality and determines therapy. *J Trauma*. 1992; 33:417–423.
22. Bannon MP, O'Neill CM, Martin M. Central venous oxygen saturation, arterial base deficit, and lactate concentration in trauma patients. *Am Surg*. 1995;61:738–745.
23. Davis JW, Kaups KL, Parks SN. Base deficit is superior to pH in evaluating clearance of acidosis after traumatic shock. *J Trauma*. 1998;44:114–118.
24. Davis JW, Parks SN, Kaups KL. Admission base deficit predicts transfusion requirements and risk of complications. *J Trauma*. 1996;41:769–774.
25. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, et al. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high risk surgical patients. *Chest*. 1988;94: 1176–1186.
26. Bishop MH, Shoemaker WC, Appel PL, et al. Prospective randomized trial of survivor values of cardiac index, oxygen delivery, and oxygen consumption as resuscitation endpoints in severe trauma. *J Trauma*. 1995;38:780–787.
27. Velmahos GC, Demetriades D, Shoemaker WC, et al. Endpoints of resuscitation of critically injured patients: normal or supranormal? A prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2000;232:409–418.
28. Garcia A. Critical Care Issues in the Early Management of Severe Trauma. *Surg Clin N Am*. 2006; 86: 1359-1387.
29. Kim K P, Reilly PM. Multisystem Trauma. En: Newman FM, Fleisher LA, Fink MP *Perioperative Medicine: Managing for Outcome*. Saunders Elsevier, 2008: 579-587.

30. Cochrane Injuries Group: Human albumin administration in critically ill patients: Systematic review of randomized control trials. *BMJ* 1998; 317: 235-40.
31. Wilkes MM, Navickis RJ: Patient survival after human albumin administration: A metaanalysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; 135: 149-64.
32. Vincent JL, Dubois MJ,, Navickis RJ. Hypoalbuminemia in acute illness: Is there a rationale intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg* 2003; 237:319-334.
33. Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2002; 30:2175-2182.
34. Boldt J. Fluid choice for resuscitation of the trauma patient: a review of the physiological, pharmacological, and clinical evidence. *Can J Anesth* 2004; 51(5): 500-513.
35. Strauss RG. Volume replacement and coagulation: a comparative review. *J Cardiothorac Anesth* 1988; 2(suppl 1): 24–32.
36. Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L. Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study (French). *Ann Fr Anesth Reanim* 1994; 13: 301–310.
37. Rozich JD, Paul RV. Acute renal failure precipitated by elevated colloid osmotic pressure. *Am J Med* 1989; 87: 359–60.
38. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001; 357: 911–6.