

Farmacología de los coloides sintéticos

C. Chamorro, M. A. Romera, J. Márquez

SERVICIO DE MEDICINA INTENSIVA. CLÍNICA PUERTA DE HIERRO. MADRID.

RESUMEN

La reposición del volumen intravascular constituye uno de los pilares básicos en la resuscitación de los pacientes en shock. El tipo de fluido a emplear, cristaloides o coloides, es objeto de controversia. Los coloides contienen partículas con un peso molecular elevado y, como consecuencia, ejercen una presión oncótica en el espacio intravascular. Este efecto va a depender de la concentración del fármaco administrado y del peso molecular. Por otro lado, también pueden ocasionar efectos adversos hematológicos, renales y reacciones alérgicas. En esta revisión, se describen algunos de los aspectos más relevantes de los tres tipos de coloides sintéticos empleados actualmente: almidones, gelatinas y dextrans. Los almidones proceden de la amilopeptina del almidón. Hay disponibles almidones de alto (450.000 daltons), medio (200.000 – 250.000) y bajo (75.000 – 150.000) peso molecular. La modificación de los radicales hidróxilo por hidroxietilo, en los carbonos C2, C3, C6 de las moléculas de glucosa, condiciona las diferentes características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los almidones. Las gelatinas proceden de la degradación del colágeno animal. Su peso molecular oscila entre 15.000 y 90.000 daltons. Son los coloides asociados con mayor incidencia de reacciones alérgicas; además, su obtención a partir de huesos bovinos plantea dudas sobre la transmisión de la encefalopatía espongiiforme. Los dextrans son polisacáridos obtenidos de la sucrosa. Existen dos tipos, uno de 40.000 daltons y otro de 70.000. Son los coloides sintéticos en los que se han descrito más efectos secundarios. Los coloides, como otros fármacos, tienen unas indicaciones, unas dosis recomendadas, unos efectos adversos y unas contraindicaciones. Se deben aprovechar las diferencias, entre los distintos coloides, para seleccionar el más adecuado a cada situación clínica. Un uso adecuado de los coloides puede tener trascendencia en la evolución clínica de los pacientes. En la actualidad, el nuevo almidón HEA 130/0,49 se acerca al perfil ideal que debemos buscar: efecto expansor adecuado, pocos efectos adversos y poca acumulación en el organismo.

Palabras clave: Shock. Coloides. Almidones.

ABSTRACT

Pharmacology of synthetic colloids

Intravascular volume replacement is one of the basic cornerstones in the resuscitation of shock patients. The type of fluid, whether crystalloids or colloids, to be used is still a subject of debate. Colloids contain particles with high molecular weights, and thus exert an oncotic pressure on the intravascular space; this effect depends both on the concentration and on the molecular weight of the administered substance. On the other hand, these preparations may also induce haematological, renal and allergic adverse side effects. The present review examines some of the more relevant aspects of the three currently used types of synthetic colloids (starches, gelatins and dextrans). The starches are derived from the amylopectin of natural starch, and preparations with high (450,000 daltons), intermediate (200,000-250,000 daltons) and low (75,000-150,000 daltons) molecular weight are available. The substitution of hydroxyethyl radicals for the hydroxyl ones in the C2, C3 and C6 carbon atoms of the glucose molecules gives rise to the varying pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the starch molecules. Gelatins are prepared by degradation of animal collagen; their molecular weights range from 15,000 to 90,000 daltons. Gelatins are the colloids most frequently associated to allergic reactions; furthermore, the fact that they are prepared from bovine bone causes doubts and concern regarding the possibility of transmission of spongiform encephalopathy. Dextrans are sucrose-derived polysaccharides. Two types are available, with molecular weights of 40,000 and 70,000 daltons, respectively. It is with these colloids that the highest incidence of side effects has been reported. Colloids have, as many other drugs do, definite indications, recommended doses, adverse side effects and contraindications. Advantage should be taken of the differences between the various colloids in order to select the one that is most appropriate for each clinical situation. An adequate use of colloids may be transcendently relevant to the clinical evolution of the patients. At present, the new HEA 130/0,4/9 starch is the one that more closely approaches the ideal profile we strive for: adequate expansor effect, few side effects, and little accumulation in the organism.

Key words: Shock. Colloids. Starches.

Correspondencia: Dr. Carlos Chamorro
Servicio de Medicina Intensiva. Clínica Puerta de Hierro
C/ San Martín de Porres 4. 28035 Madrid
E-mail: cchamorro.hpth@salud.madrid.org



INTRODUCCIÓN

La reposición del volumen intravascular es uno de los pilares básicos en la resucitación de los pacientes en shock¹. Además, forma parte del tratamiento diario de los pacientes quirúrgicos, traumatizados y de los ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos². No existe un único fluido de reposición, ideal para todas las circunstancias y para todos los pacientes. Por tanto, hay que dejar al lado la estéril, prolongada y no resuelta controversia, sobre cuál es el líquido ideal³⁻⁷. Debemos elegir el fluido de reposición de acuerdo al tipo de pérdida, a la rapidez necesaria para dicha reposición, a la situación clínica y a las comorbilidades asociadas del paciente. Idealmente, en situaciones de urgencia, el fluido administrado debe restaurar con rapidez tanto el volumen plasmático como el flujo de la microcirculación y el transporte de oxígeno, sin producir efectos secundarios o tóxicos. En este sentido, con relación a los cristaloides, los coloides restauran de forma más precoz y mantenida el volumen intravascular y, probablemente, reestablecen más eficazmente la microcirculación⁸⁻¹¹.

Los coloides, como todos los fármacos, tienen unas indicaciones, unas dosis recomendadas, unos efectos secundarios y, por tanto, unas contraindicaciones. La selección inadecuada del coloide o de su dosis puede producir efectos secundarios o tóxicos¹². Existen varios coloides comercializados; cada uno con sus propias características farmacocinéticas y farmacodinámicas. El objetivo de esta revisión es mostrar estas características así como sus diferencias. No hay que olvidar que existen otras opciones y que la reanimación con fluidos debe ser usada conjuntamente con esfuerzos para prevenir nuevas pérdidas de líquidos y con el tratamiento correcto de la causa responsable del shock^{13,14}.

EFFECTOS GENERALES DE LOS COLOIDES

El término coloide se aplica a todos aquellos fluidos que contienen partículas de gran peso molecular que, teóricamente, al no atravesar las paredes de los capilares, una vez administrados ejercen una presión oncótica en el espacio intravascular. Esta presión es directamente proporcional a la concentración del fármaco administrado e inversamente proporcional al peso molecular del soluto.

Los coloides se clasifican en naturales y sintéticos. Los naturales, como la albúmina, hoy por hoy no tienen papel en la reposición urgente de volumen¹⁵. Los sintéticos, a diferencia de la albúmina, están compuestos por partículas de diferentes pesos moleculares; es decir, son sustancias polidispersas. El peso molecular de los coloides se puede expresar como peso molecular medio en número (MWn) que es el peso molecular medio de todas las moléculas oncóticamente activas o, más frecuentemente, como el peso molecular medio en peso (MWw). Este último representa la media de los pesos

moleculares, independientemente del número de partículas y, por tanto, está más influido por la presencia de moléculas de alto peso molecular. Cuanto más alto sea el cociente MWw/MWn, mayor será la polidispersión de las moléculas¹⁶. Las moléculas con peso molecular menor de 55.000 daltons, umbral de filtración de los glomérulos, son rápidamente eliminadas por vía renal. En consecuencia, ejercen su efecto oncótico durante menos tiempo. En el espacio vascular, la presencia de las moléculas de mayor peso molecular ejerce el efecto de expansión de volumen, a expensas del volumen administrado y de la atracción de líquidos del espacio extravascular. De forma general, los coloides expanden el volumen intravascular entre 0,8 - 1,5 veces su volumen.

Además del efecto expansor del volumen intravascular, se está estudiando la influencia de los coloides en diferentes aspectos de la microcirculación y de la oxigenación tisular. Durante la hipovolemia se producen alteraciones de la microcirculación que pueden generar un círculo vicioso, con daño tisular progresivo, que finalmente puede conducir al fallo multiorgánico. En el ámbito experimental, se ha demostrado que los coloides, a diferencia de los cristaloides, restauran de forma más efectiva la microcirculación¹⁰. Así mismo, estos fármacos pueden modular la respuesta inflamatoria de los monocitos y de las células endoteliales, disminuir la expresión de moléculas de adhesión y, por tanto, prevenir o corregir la *leak* capilar, en lo que se ha denominado "efecto sellante coloidal"¹⁷. Existen estudios clínicos que confirman estas ventajas observadas a nivel experimental. Así, en pacientes politraumatizados con riesgo de desarrollar *leak* capilar, la administración de almidones de medio-bajo peso molecular fue más beneficiosa que el uso de otros fluidos¹⁸. En pacientes sometidos a cirugía abdominal, a igualdad de parámetros hemodinámicos y de oxigenación general, la administración de coloides, en comparación a los cristaloides, aumentó de forma significativa la presión intratisular de oxígeno¹¹.

Sin embargo, la presencia de estas moléculas en el espacio vascular puede producir también efectos secundarios. En este sentido, y a nivel general, los aspectos que merecen principal atención son la influencia en los parámetros de la coagulación, en el funcionamiento renal y en el desarrollo de reacciones anafilácticas.

Todos los coloides, en mayor o menor grado, pueden inducir trastornos de la coagulación¹⁹. Estos serán más importantes cuanto mayor sea el tamaño de la molécula y más prolongada sea su permanencia intravascular. Las macromoléculas alteran la unión del factor VIII con el factor von Willebrand y favorecen la eliminación de estos complejos, lo que pueden inducir un síndrome de Von Willebrand like. Además, pueden alterar la adhesibilidad plaquetaria a nivel del receptor IIb/IIIa, la estabilidad del coágulo de fibrina y pueden tener cierto efecto fibrinolítico. Por tanto, su uso está contraindicado en pacientes hemofílicos y con otras coagulopatías. Además, en pacientes con problemas hemorrágicos o con poten-

ciales fuentes de sangrado, deben usarse con precaución y sin superar las dosis recomendadas²⁰.

Los coloides también pueden producir, por diversos mecanismos, trastornos de la función renal²¹. En unos casos pueden deberse a la excesiva elevación de la presión oncótica ("síndrome hiperoncótico"). En otros casos, sobre todo en pacientes deshidratados o con baja perfusión renal, la filtración glomerular de moléculas hiperoncóticas puede producir una orina con densidad muy elevada, viscosa, capaz de producir obstrucciones tubulares. Por último, los coloides pueden ser captados directamente por las células tubulares induciendo un daño directo tubular. No existen recomendaciones sobre la cifra de creatinina a partir de la cual no se aconseja la administración de coloides. Probablemente, hay que ser muy cautos a la hora de administrarlos en pacientes con insuficiencia renal moderada y, en todo caso, siempre seleccionar los de menor peso molecular. Finalmente, estos fármacos no deben emplearse en pacientes con insuficiencia renal oligúrica, ya que se pierde la vía natural de eliminación.

Otros problemas que pueden generar los coloides son las reacciones alérgicas y los derivados de la solución en los que van vehiculizados. La mayoría de los coloides comercializados se encuentran disueltos en salino al 0,9% y un exceso de aporte puede inducir cuadros de acidosis hiperclorémica con sus potenciales problemas. Por último, hay que recordar que una de las vías de eliminación de estos fármacos es a través de su captación por el sistema retículo endotelial (SRE). Teóricamente, un excesivo aporte podría provocar la saturación y bloqueo de este sistema, con sus potenciales efectos secundarios. No obstante, diferentes estudios han demostrado que, usados a las dosis recomendadas, no provocan estos problemas²².

Existen tres tipos de coloides comercializados: almidones, gelatinas y dextranos. Estos, a su vez están disponibles en diferentes formulaciones, lo que modifica sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas^{12,23,24}.

ALMIDONES

Características farmacocinéticas y farmacodinámicas

Proceden de la amilopectina del almidón de maíz. La amilopectina está constituida por cadenas de glucosa ramificadas, análogas al glucógeno humano. Estas cadenas son rápidamente hidrolizadas por la amilasa plasmática por lo que, para conseguir un efecto clínico más prolongado, es preciso modificar químicamente su estructura. Dicha modificación consiste en la sustitución de los radicales hidróxilo (grupos -OH) de los carbonos C2, C3, C6 de las moléculas de glucosa por radicales hidroxietilo (-OCH₂CH₂OH) (Figura 1).

Los cambios mencionados en la estructura confieren las características farmacocinéticas a los almidones. Así, a mayor grado de sustitución molar (GS) (número de grupos hidroxietilo dividido por el número de moléculas de glucosa) y a mayor grado de sustitución en la posición C2 (relación C2/C6), mayor resistencia a su degradación por la amilasa y, por tanto, efecto clínico más prolongado. Es decir, un almidón con GS de 0,6 y relación C2/C6 de 9, tiene un efecto mucho más prolongado que otro con GS 0,45 y relación C2/C6 de 6²⁴.

Los efectos farmacodinámicos, como el coloidal, dependen también del peso molecular y de la concentración. Hay comercializados almidones de alto (450.000 daltons), medio (200-250.000) y bajo peso molecular (75-150.000). Estos, a su vez, pueden estar preparados en concentraciones al 6% (isooncóticas) o al 10% (hiperoncóticas). Las soluciones al 6% producen una expansión similar o discretamente superior al volumen infundido, mientras que las soluciones al 10% provocan un aumento 1,3 - 1,5 veces superior; esto se debe, principalmente, al movimiento de agua intersticial al espacio vascular.

La combinación de todas las características mencionadas define a los diferentes almidones (HEA) comercializados. Por

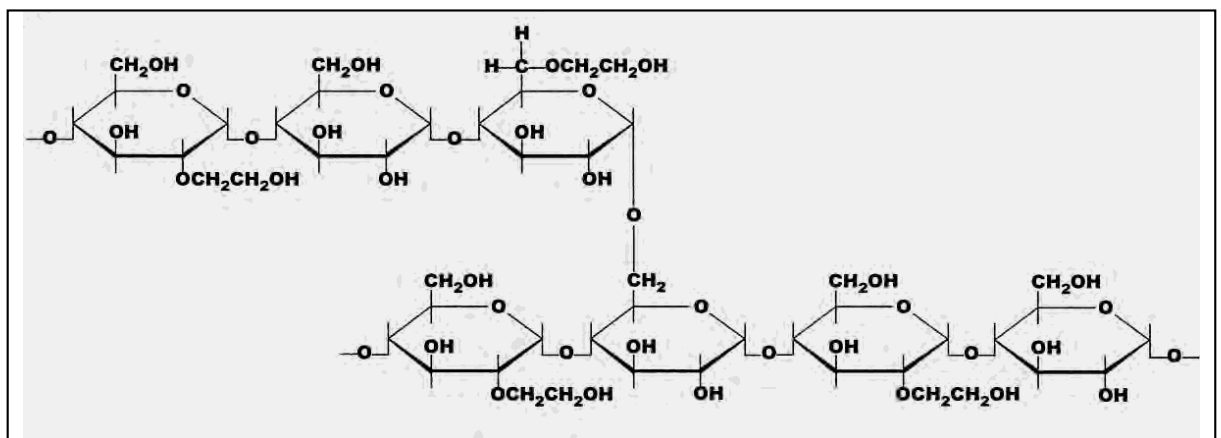


Figura 1. Estructura química de los almidones.

**TABLA 1. Almidones comercializados**

	Conc	MWw	GS	C2/C6	Efecto
EXPAFUSIN®	6%	70.000	0.5	4/1	2-3 horas
VOLUVEN®	6%	130.000	0.4	9/1	6 horas
HEMOHES®	6%	200.000	0.5	5/1	6 horas
HEMOHES®	10%	200.000	0.5	5/1	6 horas
HESTERIL®	6%	200.000	0.5	5/1	6 horas
HESTERIL®	10%	200.000	0.5	5/1	6 horas
ELOHES®	6%	200.000	0.62	9/1	12 horas
HES GRIFOLS®	6%	450.000	0.7	9/1	24 horas
HES BAXTER®	6%	450.000	0.7	9/1	24 horas

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

TABLA 2. Composición y características hidroelectrolíticas de los coloides, comparadas con las de los cristaloides

	Na	Cl	K	Ca	Lact	Osmol	pH
Ringer L	130	109	4	3	28	273	6-7
Salino 0.9	154	154	0	0	-	308	5
Dextrano 40	150	150	0	0	-	255	4
Dextrano 70	150	150	0	0	-	309	5
ELOHES® 6%	154	154	0	0	-	308	3-7
VOLUVEN®	154	154	0	0	-	308	4-5
Hemocé®	145	145	5.1	12.5	-	-	-
Gelafundina®	154	120	0	0.4	-	274	7

ejemplo, un HEA 130/0,4/9 significa que tiene un MWw de 130000, un GS de 0,4 y una relación C2/C6 de 9 (Tabla 2).

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

Efectos secundarios

El almidón ideal es aquél con el que conseguimos el efecto buscado y durante el tiempo suficiente, hasta la corrección de la causa subyacente del shock. La permanencia intravascular, por encima del tiempo deseado, puede provocar la apari-

ción de efectos secundarios adversos, acumulación en el organismo y bloqueo del SRE²⁵. Esto justifica la constante investigación en el diseño de nuevos almidones. Recientemente, se ha comercializado nuevo almidón (HEA 130/0,4/9), que se acerca a ese perfil ideal, conseguir un efecto expansor de duración idónea, hasta la resolución de la causa del shock, y permanencia intravascular suficientemente corta para evitar efectos secundarios²⁶⁻²⁸ (Figura 2).

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

1) Trastornos de la coagulación. Están relacionados con alteraciones de la unión y concentración del complejo Factor VIII/Von Willebrand, y con alteraciones de la adhesibilidad plaquetaria. Estas alteraciones se han descrito, más frecuentemente, con los almidones de mayor efecto acumulativo y con dosis superiores a 20 ml/Kg, sin poder descartar una respuesta idiosincrásica²⁵. La administración de desmopresina puede corregir par-

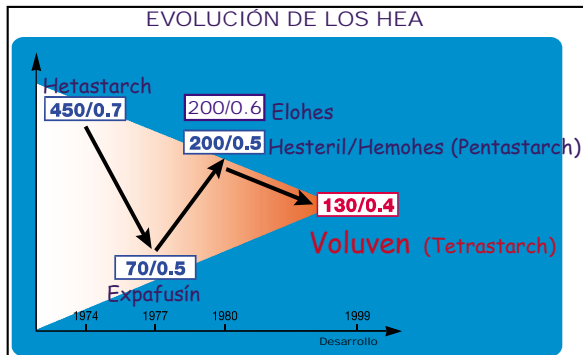


Figura 2. Evolución en el desarrollo de los almidones.

cialmente estos trastornos. Las nuevas generaciones de almidones, como el HES 130/0,4/9, tienen un mejor perfil de seguridad. En comparación con otros coloides, prácticamente no alteran la función plaquetaria²⁹ y no afectan otros parámetros de la coagulación, incluso administrados a dosis altas (hasta 50 ml/Kg de peso)³⁰⁻³³.

2) Alteraciones de la función renal. Se han descrito en diferentes situaciones con el uso de almidones de alto y medio peso molecular. Algunos autores contraindican el uso de estos almidones en el mantenimiento de los donantes de órganos ya que puede empeorar la funcionalidad del injerto renal³⁴. También, se ha descrito un aumento en la incidencia de fracaso renal agudo en pacientes con shock séptico a los que se han administrado estos almidones, para la reposición de su volemia³⁵. Aunque no existen muchos estudios, algunos trabajos recientes, han demostrado la seguridad de los nuevos almidones en pacientes con alto riesgo de desarrollar alteraciones renales, como los sometidos a circulación extracorpórea o aquellos que ya tienen un cierto grado de insuficiencia renal³⁶.

3) Reacciones alérgicas. La semejanza estructural con el glucógeno, del que sólo se diferencia en 2 moléculas de glucosa, explica su excelente tolerabilidad por el sistema inmune. En este sentido, diferentes estudios han demostrado que son los coloides que producen menor incidencia de reacciones alérgicas³⁷.

4) Otros efectos secundarios. Se ha descrito, tras el uso prolongado, el depósito de almidones en la piel y la producción de cuadros de prurito prolongado y de difícil control²⁸. La unión de la amilasa con las moléculas de almidón origina una macroamilasemia que impide su eliminación urinaria. Como consecuencia, la determinación de la amilasa plasmática puede mostrar valores elevados durante 3-5 días. Esta elevación no tiene trascendencia clínica, salvo el potencial error en el diagnóstico analítico de una pancreatitis²⁸. Estos efectos secundarios también están ligados a la capacidad de acumulación del almidón en el organismo, por lo que son muy poco frecuentes cuando se emplea el almidón 130/0,4/9.

Indicaciones y dosis

Los almidones están indicados en la reposición de volumen en todas las situaciones de déficit de volumen intravascular. Además, sus efectos beneficiosos en la microcirculación pueden aportar ventajas en el paciente crítico.

En general, no se recomienda administrar dosis superiores a 20 ml/Kg/día y durante más de tres días sucesivos³⁸. No obstante, el nuevo coloide (HEA 130/0,4/9) se puede emplear a dosis superiores y la Agencia Europea del Medicamento ha aprobado su uso en dosis de hasta 50 ml/Kg/día. La nueva formulación de almidones en suero hipertónico (Hyperhasæ®) combina las ventajas de los almidones y de suero hipertónico, por lo que puede ser útil durante la resucitación en el ámbito extrahospitalario.

GELATINAS

Características farmacocinéticas y farmacodinámicas

Son polipéptidos procedentes de la degradación del colágeno animal.

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

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

Efectos secundarios

1) Alteraciones de la coagulación. Como con todos los coloides, aunque en menor grado que con los almidones y dextranos, se han descrito alteraciones sobre la coagulación; en este caso, relacionadas con la estabilidad del coágulo de fibrina y con alteraciones de la agregabilidad plaquetaria³⁹⁻⁴⁰.

2) Alteraciones de la función renal. Se han descrito casos de insuficiencia renal asociados al empleo de gelatinas⁴¹. La fisiopatología de este trastorno es similar a la inducida por los



almidones. Sin embargo, al tener un peso molecular más pequeño, la acumulación y captación tubular de las gelatinas es mucho menor.

3) Reacciones alérgicas. En este aspecto, son los coloides en los que se han descrito mayor incidencia de reacciones alérgicas. Por este motivo, en EEUU se suspendió la comercialización de gelatinas en 1978. En un estudio multicéntrico francés, en el que se incluyeron alrededor de 20000 pacientes, la incidencia de reacciones alérgicas fue del 0,34% con las gelatinas, 0,27% con dextranos, 0,06% con almidones y 0,1% con la albúmina³⁷.

4) Otros efectos secundarios. Como material de partida, para su obtención, se utilizan huesos bovinos, incluidas las vértebras. Aunque, en general, los huesos se consideran material de riesgo IV para la transmisión de encefalopatía espongiiforme (infectividad no detectable), la inclusión de vértebras, aun con retirada previa de la médula espinal, podría clasificarlas como material de riesgo II (infectividad media). Consecuentemente, hay un problema potencial de riesgo de infecciones. El origen de los productos y la manipulación físico-química a la que son sometidos parece que es suficiente para la eliminación del riesgo de transmisión de la encefalopatía espongiiforme aunque, el desconocimiento actual de la biología de este prión, hace suponer que este riesgo no es nulo³². No se puede descartar que, en un futuro, se exijan mayores garantías para la obtención de las gelatinas; por ejemplo, la exclusión de las vértebras.

Indicaciones y dosis

Al igual que otros coloides, las gelatinas estarían indicadas para la reposición de volumen en todas las situaciones de déficit de volumen intravascular. No obstante, las gelatinas con alto contenido en K y Ca no se deben administrar en situaciones de hiperpotasemia, intoxicación digitalica o conjuntamente con sangre³³. Su efecto expansor no alcanza el 100% del volumen administrado y tiene una breve duración.

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

DEXTRANOS

Características farmacocinéticas y farmacodinámicas

Son polisacáridos obtenidos de la sucrosa y transformados, a polímeros de glucosa, mediante hidrólisis ácida por la enzima dextranasa de la bacteria *leuconostoc mesenteroides*.

Existen dos tipos de dextranos comercializados, diferenciados por su peso molecular medio (MWw). El primero, (Macrodex®), se caracteriza por tener un MWw alto, 70.000 daltons, está comercializado al 10% y presenta una dispersión de moléculas entre 15.000-160.000. El segundo, (Rheomacro-

dex®), tiene un menor MWw, 40.000 daltons, y está comercializado al 10% en solución salina o glucosada. Este último, al tener mayor número de moléculas, posee un poder expansor mayor que el Macrodex®; sin embargo, al ser sus moléculas más pequeñas y, por tanto, de eliminación más rápida, el efecto expansor es más breve. El 90% de las moléculas del Rheomacrodex® tienen un peso molecular que oscila entre 10.000 y 80.000 daltons y entre el 40-65% es inferior a 55.000 daltons. En los pacientes con función renal normal, el 60%-80% de las moléculas son eliminadas en menos de 6 horas. El resto de moléculas de mayor tamaño son metabolizadas más lentamente por la dextranasa plasmática, o bien son eliminadas por vía digestiva o fagocitadas por el SRE.

Se calcula que un gramo de dextrano 40 retiene 30 ml de agua y 1 gramo de dextrano 70 retiene entre 20 y 25 ml²³.

Efectos secundarios

Probablemente, son los coloides sintéticos en los que más efectos secundarios se han descrito, lo que ha motivado un descenso en su utilización.

1. Los dextranos producen alteraciones de la hemostasia dosis-dependientes. Una dosis superior a 1,5 g/Kg puede aumentar o provocar hemorragias ya que interfiere en la formación del coágulo de fibrina, teniendo cierto efecto fibrinolítico, empeora la agregabilidad plaquetaria y reduce el complejo VIII/Von Willebrand⁴⁴. Otro potencial problema, con el uso de dextranos en el shock hemorrágico, es la capacidad de agregar in vitro a los hematíes; esto puede dificultar y retrasar la realización de las pruebas cruzadas, necesarias antes de realizar una trasfusión sanguínea.

2. Como todos los coloides, pueden afectar negativamente la función renal. Una revisión, realizada en 1989, concluyó que el uso de dextrano estaba asociado al desarrollo de alteraciones renales en pacientes con shock séptico⁴⁵.

3. La incidencia de reacciones alérgicas es superior a la de los almidones. Existe comercializado un Hapteno dextrano monovalente de 1000 daltons que, administrado previamente a los dextranos, disminuye la incidencia de alergias. De hecho, su administración es una práctica obligada en muchos países⁴⁶.

Indicaciones y dosis

Además de las indicaciones habituales de los coloides, con el uso de dextrano 40, se ha descrito una mejoría de la microcirculación, probablemente relacionada con su capacidad de reducir la agregación de los hematíes y plaquetas y la viscosidad sanguínea⁴⁷. Por este motivo, se usa como profilaxis del tromboembolismo, sobre todo tras cirugía ortopédica. Algunos autores lo recomiendan en situaciones de embolismo pulmonar grave y, en pacientes en shock cardiogénico, a los que se les ha colocado un balón de contrapulsación.

Recientemente, en algunos países europeos, se ha comer-

cializado una solución mezcla de Dextrano 70 y salino hipertónico (Rescueflow®) para la reposición de volumen en el ámbito extrahospitalario^{48,49}.

Como con la mayoría de los coloides que hemos revisado, no se deberían administrar más de 20 ml/Kg/día.

CONCLUSIONES

En la actualidad, disponemos de diferentes coloides comercializados y cada uno posee distintas propiedades farma-

cocinéticas y farmacodinámicas. Por tanto, es posible aprovechar estas diferencias para seleccionar el coloide más adecuado en cada situación clínica. Los nuevos almidones comercializados se acercan al perfil ideal que debemos buscar; es decir, efecto expansor durante un tiempo adecuado y poca acumulación en el organismo. En cualquier caso, al administrar un coloide debemos recordar que, como todo fármaco, tiene unas indicaciones, unas contraindicaciones y una dosis máxima. El buen uso de los coloides puede tener trascendencia en la evolución de aquellos pacientes en los que se administran.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Chamorro C, Martínez-Melgar JL, Romera MA. Shock. En Moya Mir MS ed. Normas de actuación en Urgencias. Panamericana. Madrid. 2001. p 145-51.
- 2- Boldt J. Volume replacement in the surgical patient-does the type of solution make a difference. *Br J Anaesth* 2000;84:783-93.
- 3- Valanovich V. Crystalloid versus colloid fluid resuscitation: a meta-analysis of mortality. *Surgery* 1989;105:65-71.
- 4- Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *Br Med J* 1998;316:961-4.
- 5- Boldt J, Lenz M, Kumle R, Papsdorf M. Volume replacement strategies on intensive care units: results from a postal survey. *Intensive Care Med* 1998;24:147-51.
- 6- Choi PTL, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999;27:200-10.
- 7- Rizoli SB. Crystalloids and colloids in trauma resuscitation: A brief overview of the current debate. *J Trauma* 2003;54:S82-S88.
- 8- Boldt J, Muller M, Mentges D, Papsdorf M, Hempelmann G. Volume therapy in the critically ill: is there a difference? *Intensive Care Med* 1998;24:28-36.
- 9- Boldt J. Volume therapy in the intensive care patient-we are still confused, but ...*Intensive Care Med* 2000;26:1181-92.
- 10- Funk W, Baldinger V. Microcirculatory perfusion during volume therapy. A comparative study using crystalloid or colloid in awake animals. *Anesthesiology* 1995;82:975-82.
- 11- Lang K, Boldt J, Suttner S, Haisch G. Colloids versus crystalloids and tissue oxygen tension in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2001;93:405-9.
- 12- Chamorro C, Romera MA, Silva JA, Márquez J. Coloides para la reposición del volumen intravascular. *Emergencias* 2002;14:190-6.
- 13- Stainsby D, MacLennan S, Hamilton PJ. Management of massive blood loss: a template guideline. *Br J Anaesth* 2000;85:487-91.
- 14- Chamorro C, Alvarez JA, Arranz C. Sedación del paciente crítico en el medio extrahospitalario. *Emergencias* 1995;7:141-9.
- 15- Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers: systematic review of randomised controlled trials. *Br Med J* 1998;317:235-40.
- 16- Salmon JB, Mythen MG. Pharmacology and physiology of colloids. *Blood Reviews* 1993;7:114-20.
- 17- Zikria BA, King TC, Stanford J, Freeman HP. A biophysical approach to capillary permeability. *Surgery* 1989;105:625-31.
- 18- Allison KP, Gosling P, Jones S, Pallister I, Porter KM. Randomized trial of hydroxyethylstarch versus gelatin for trauma resuscitation. *J Trauma* 1999;47:1114-21.
- 19- Blanloeil Y, Trossaert M, Rigal JC, Rozec B. Effets des solutés de remplissage vasculaire sur l'hémostase. *Ann Fr Anaesth Reanim* 2002;21:648-67.
- 20- Abramson N. Plasma expanders and bleeding. *Ann Intern Med* 1988;108:307-12.
- 21- Boldt J, Priebe HJ. Intravascular volume replacement therapy with synthetic colloids: Is there an influence on renal function. *Anesth Analg* 2003;96:376-82.
- 22- Dieterich HJ. Recent developments in European colloid solutions. *J Trauma* 2003;54:S26-S30.
- 23- Rainey TG, Read CA. Pharmacology of colloids and crystalloids. En Chernow B ed. *The pharmacologic approach to the critically ill patient*. Third Edition. Williams and Wilkins. Baltimore. 1994. p 272-90.
- 24- Traylor RJ, Pearl RG. Crystalloid versus colloid versus colloid: All colloids are not created equal. *Anesth Analg* 1996;83:209-12.
- 25- Treib J, Baron JE, Grauer MT, Strauss RG. An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Med* 1999;25:258-68.
- 26- Treib J, Haas A, Pindur G. Coagulation disorders caused by hydroxyethyl starch. *Thromb Haemost* 1997;78:974-83.
- 27- Jammicki M, Bombeli T, Seifert B, Zollinger A, Camenzind V, Pasch T, Spahn DR. Low and medium-molecular-weight hydroxyethyl starches. *Anesthesiology* 2000;93:1231-7.
- 28- Warren BB, Durieux ME. Hydroxyethyl starch: Safe or not?. *Anesth Analg* 1997;84:206-12.
- 29- Franz A, Bränlich P, Gamsjäger T, Felferning M, Gustorff B, Kozek-Langenecker SA. The effects of hydroxyethyl starches of varying molecular weights on platelet function. *Anesth Analg* 2001;92:1402-7.
- 30- Boldt J, Lehmann A, Römpert R, Haisch G, Isaro F. Volumen therapy with a new hydroxyethyl starch solution in cardiac surgical patients before cardiopulmonary. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;14:264-8.
- 31- Langeron O, Doelberg M, Ang ET, Bonnet F, Capdevila X, Coriat P. Voluven, a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130/0.4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5. *Anesth Analg* 2001;92:855-62.
- 32- Haisch G, Boldt J, Krebs C, Kumle B, Suttner S, Schulz A. The influence of intravascular volume therapy with a new hydroxyethyl starch preparation (6% HES 130/0.4) on coagulation in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2001;92:565-71.
- 33- Neff TA, Doelberg M, Jungheinrich C, Sauerland A, Spahn DR, Stoker R. Repetitive large-doses infusion of the novel hydroxyethyl starch 130/0.4 in patients with severe head injury. *Anesth Analg* 2003;96:1453-9.
- 34- Cittanova ML, Leblanc I, Legendre CH, Mouquet C, Riou B, Coriat P. Effects of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet* 1996;348:1620-2.
- 35- Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001;357:911-6.
- 36- Jungheinrich C, Sharf R, Wargenau M, Bepperling F, Baron JF. The pharmacokinetics and tolerability of an intravenous infusion of the new hydroxyethylstarch 130/0.4 (6%,500 mL) in mild-to-severe renal impairment. *Anesth Analg* 2002;95:544-51.
- 37- Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L et le Groupe Français d'étude de la tolerance des substituts plasmatiques. Réactions anaphylactoïdes aux substituts colloïdaux du plasma: incidence, facteurs de risque, mécanismes. *Ann Fr Anesth Réanim* 1994;13:301-10.



- 38-** Jonville-Béra AP, Autret-Leca E, Gruel Y. Acquired type I von Willebrand's disease associated with highly substituted hydroxyethyl starch. *N Engl J Med* 2001;345:622-3.
- 39-** De Jonge E, Levi M, Brends F, Van der Elde AE, Ten Cate JW, Stoutenbeek CP. Impaired haemostasis by intravenous administration of a gelatin-based plasma expander in human subjects. *Thromb Haemost* 1998;79:286-90.
- 40-** Mardel SN, Saunders FM, Allen H et al. Reduced quality of clot formation with gelatin based plasma substitutes. *Br J Anaesth* 1998;80:204-7.
- 41-** Hussain SF, Drew PJT. Acute renal failure after infusion of gelatins. *Br Med J* 1989;299:1137-8.
- 42-** Baron JF. Crystalloids versus colloids in the treatment of hypovolemic shock. En Vincent JL ed. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* 2000. Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg. 2000. p 443-66.
- 43-** Nearman HS, Herman ML. Toxic effects of colloids in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 1991;7:713-23.
- 44-** De Jonge E, Levi M. Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: A comparative review. *Crit Care Med* 2001;29:1261-7.
- 45-** Prough DS, Johnston WE. Fluid restoration in septic shock: no solution yet. *Anesth Analg* 1989;69:699-704.
- 46-** Hedin H, Ljungstrom KG. Prevention of dextran anaphylaxis. Ten years experience with hapten dextra. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113:358-9.
- 47-** Dewachter P, Laxenaire MC, Donner M, Kurtz M, Stolz JF. In vivo rheologic studies of plasma substitutes. *Ann Fr Anesth Reanim* 1992;11:516-25.
- 48-** Wade CE, Kramer GC, Grady JJ, Fabian TC, Younes RN. Efficacy of hypertonic 7.5% saline and 6% dextran-70 in treating trauma: a metaanalysis of controlled clinical studies. *Surgery* 1997;122:609-16.
- 49-** Wade CE, Grady JJ, Kramer GC, Younes RN, Holcroft JW. Individual patient cohort analysis of the efficacy of hypertonic saline/dextran in patient with traumatic brain injury and hypotension. *J Trauma* 1997;42(Suppl):S61-S65.