

¿Qué hay de nuevo en cuidados críticos cardiológicos?

Reposición de volumen: ¿cristaloides o coloides?

Jaime Aboal*

Unidad de Cuidados Críticos Cardiológicos, Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Josep Trueta, Girona, España

Palabras clave:

Circulación
Reanimación cardiopulmonar
Shock

RESUMEN

El uso de coloides y cristaloides en la reposición de volumen es una estrategia habitual en la estabilización clínica de los paciente críticos. En general, los coloides se han mostrado más potentes y rápidos que los cristaloides en la reposición de volemia y estabilización hemodinámica, pero varios estudios han evidenciado mayor riesgo de insuficiencia renal aguda y necesidad de terapias de sustitución renal. Los resultados dispares de diferentes estudios respecto a la supervivencia o el daño renal podrían explicarse por la selección de la población tratada y la velocidad de reposición de volemia. En general, los pacientes tratados con coloides con datos hemodinámicos de hipovolemia y tratados con bajos ritmos de reposición presentan resultados similares a los de los tratados con cristaloides. Es importante destacar que la expansión de volemia es una ayuda en el manejo del paciente crítico, pero no es el tratamiento fundamental etiológico del *shock*. Finalmente, es imprescindible un control hemodinámico estricto del efecto de la reposición de volumen, con parámetros en tiempo real y objetivos bien definidos.

Restoring Blood Volume: Crystalloids or Colloids?

ABSTRACT

The use of colloid and crystalloid fluids for the restoration of blood volume is a common clinical strategy for stabilizing patients receiving critical care. In general, colloids have been found to be more effective and faster-acting than crystalloids for volume restoration and hemodynamic stabilization, but several studies have shown that they are also associated with a greater risk of acute renal failure and the need for renal replacement therapy. The variation in survival and kidney injury rates observed between different studies might be explained by differences in the patient population selected or the speed of blood volume restoration. In general, patients with hemodynamic evidence of hypovolemia who receive colloids at a low fluid replacement rate achieve similar results to those treated with crystalloids. It is important to note that, although volume expansion is helpful in the management of critically ill patients, it does not resolve the etiological factors underlying shock. Finally, strict hemodynamic control of the effects of volume restoration is essential and should be based on real-time parameters and clearly defined objectives.

Keywords:

Circulation
Cardiopulmonary resuscitation
Shock

INTRODUCCIÓN

La reposición de la volemia es una estrategia habitual en la estabilización del paciente crítico. Independientemente del mecanismo de *shock*, hipovolémico, séptico o cardiogénico, las guías de las diferentes sociedades recomiendan el uso de fluidoterapia para pacientes críticos y con criterios de hipovolemia¹⁻³. Su uso se remonta a hace 200 años, cuando el Dr. Robert Lewins usó una solución salina alcalinizada para la fluidoterapia en la pandemia de cólera de 1832. Posteriormente, el primer uso de albúmina humana se realizó en los pacientes quemados del ataque a Pearl Harbour en 1941.

Respecto a los diferentes fluidos que se puede usar en la reposición de la volemia, existen básicamente dos tipos: los cristaloides y los coloides. Ambos se han demostrado eficaces en la expansión de volumen, pese a presentar importantes diferencias respecto a su meca-

nismo de acción, su potencia, los posibles efectos secundarios y su coste. Por eso, desde hace años hay controversia sobre cuál es más eficaz y seguro en la estabilización del paciente crítico.

El objetivo de esta revisión es realizar una sencilla exposición de las características de los diferentes expansores de volemia, una revisión de la evidencia científica, un resumen de los estudios en pacientes cardiológicos y una descripción de las diferentes estrategias de reposición de volemia que se pueden usar en el paciente crítico.

TIPOS Y CARACTERÍSTICAS DE LOS FLUIDOS DE REANIMACIÓN

La solución ideal de fluidoterapia debería producir una expansión de volemia constante y predecible, tener una composición química similar a la del fluido extracelular, ser metabolizada y excretada completamente sin acumulación en los tejidos, no producir efectos adversos metabólicos o sistémicos y, finalmente, ser coste-efectiva⁴. Actualmente no existe un componente que reúna todas estas características. Las soluciones existentes se categorizan en dos grupos: los cristaloides y los coloides.

*Autor para correspondencia: Unidad de Cuidados Críticos Cardiológicos, Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Josep Trueta, Av. de França s/n, 17007 Girona, España.
Correo electrónico: jaimeaboal@gmail.com (J. Aboal).

Abreviaturas

HEA: hidroxietilalmidón
 NNH: *number needed to harm* (número de pacientes que es necesario tratar para causar daño)

Los cristaloides son soluciones iónicas permeables a la membrana capilar, con una concentración determinada de sodio y cloro que define su tonicidad. El más usado en la práctica clínica es el cloruro sódico (suero salino). Una de las potenciales complicaciones asociadas al uso del cloruro sódico es la acidosis hiperclorémica⁵, con teóricos efectos adversos renales e inmunitarios, pero de consecuencias clínicas poco aclaradas⁶. Para evitar esta acidosis se han desarrollado soluciones equilibradas con aniones (Ringer lactato, acetato, maleato o gluconato, Plasmalyte); el bicarbonato no se puede utilizar por ser inestable en las bolsas de plástico. Diversos estudios han demostrado la superioridad en seguridad y eficacia de estas soluciones tamponadas respecto al suero salino^{7,8}.

Los coloides son moléculas proteicas dentro de soluciones transportadoras incapaces de cruzar la membrana capilar debido a su peso molecular. Los más usados en la práctica general son las albúminas, las gelatinas y los almidones.

Entre los coloides hay importantes diferencias; la albúmina se obtiene a partir del fraccionamiento de la sangre, lo que conlleva un riesgo de transmisión de infecciones y elevado coste. Otro tipo son las gelatinas, obtenidas del colágeno bovino, con una potencia baja y un tiempo de acción corto. Finalmente, los almidones obtenidos del maíz y la patata, con un uso muy extendido por tener un potencia considerable de expansión y, sobre todo, una larga duración de acción (hasta 36 h). Esta larga duración se debe a su resistencia al efecto de las amilasas sanguíneas, lo que evita la hidrólisis y prolonga su vida media. En contrapartida, aumenta el riesgo de acumulación en tejidos como la piel (el prurito es el efecto secundario más frecuente), el hígado o los riñones. La albúmina al 20-25% es el coloide más potente como expansor y los almidones son los de mayor duración.

Comparación de los mecanismos de acción y propiedades entre cristaloides y coloides

La principal diferencia entre cristaloides y coloides es el mecanismo que utilizan para expandir la volemia. Los cristaloides utilizan la diferencia de concentración de solutos entre dos fluidos que generan una presión osmótica y un consiguiente arrastre de agua. En cambio, los coloides usan la diferencia de concentración de proteínas entre dos medios, que produce presión oncótica y, nuevamente, el paso de agua para poder compensarla (figura).

La tabla 1 muestra otras diferencias destacables entre ambos tipos. En general, los coloides son más potentes que los cristaloides en

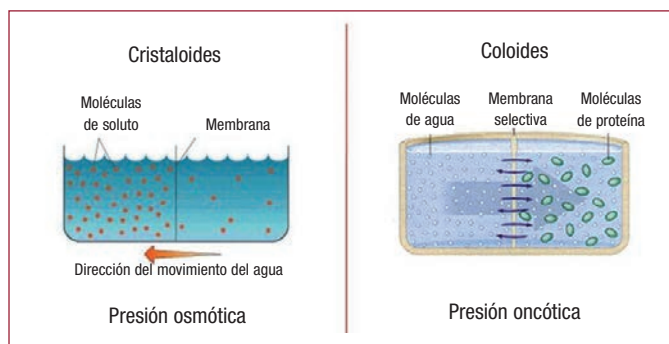


Figura. Mecanismos de expansión de volumen.

Tabla 2

Comparación de las ventajas de coloides y cristaloides

Coloides	Cristaloides
Más potentes	Menor toxicidad orgánica (en especial insuficiencia renal)
Más rápidos	No alteran las respuestas inmunitaria y hemostática
Menor riesgo de acidosis hiperclorémica	Menos reacciones anafilácticas
Menor riesgo de edema intersticial	Más baratos

cuanto a la expansión de volemia y la duración del efecto. La tabla 2 muestra las ventajas y desventajas teóricas de usar uno u otro expansor de plasma.

Evidencia científica en la controversia entre coloides y cristaloides

Es importante destacar que la evidencia científica que se expone proviene de estudios realizados en pacientes críticos ingresados en unidades de cuidados intensivos, por lo que el perfil de los pacientes es muy heterogéneo y no existen datos específicos del subgrupo de pacientes en *shock* cardiogénico.

El primer gran estudio aleatorizado publicado que comparó ambos tipos fue el SAFE. Se trata de un estudio en pacientes con necesidades de reposición de volemia (el 42,7% posquirúrgicos y el 18% en *shock* séptico) que comparó el uso de albúmina al 4% con el suero salino. El estudio incluyó a un total de 6.933 pacientes (3.473 en el grupo de albúmina al 4% y 3.460 en el grupo de suero salino). El objetivo primario era la mortalidad a los 28 días, y no se encontraron diferencias entre los grupos (el 20,9 frente al 21,1%; riesgo relativo [RR] = 0,99; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,91-1,09; p = 0,87). Destaca la significativa diferencia entre los volúmenes requeridos por uno y otro tratamiento durante los primeros 4 días, con una relación de 1:1,4 a favor de la albúmina⁹.

Tabla 1

Comparativa de las propiedades de cristaloides y coloides

	Albúmina (coloide)	Gelatina (coloide)	Almidones (coloide)	Cristaloides
Origen	Plasma humano	Colágeno bovino	Almidones de maíz y patata	
Nombre comercial	Albúmina humana Inmuno®, Purissimus®, Sérica®	Gelatina succinada (Gelofusine®), gelatina unida a urea (Hemocé®)	Voluven®, Volulyte®, Hespan®, Hextend®, Hemohe®, Isohes®, Tetrastarch®	Cloruro sódico, Ringer lactato, acetato o maleato, Plasmalyte
Máxima expansión de volumen, %	Al 4%, 70-100 Al 20%, 300-500	70-80	100-200	20-25
Duración de la expansión de volumen (h)	12-24	< 4-6	12-36	1-4

Posteriormente se publicó el estudio SepNet, realizado en pacientes en *shock* séptico, que comparó el uso de coloides, en este caso un almidón de alto peso molecular (HES 200/0,5), con el de cristaloides (Ringer lactato). El objetivo primario fue también la mortalidad, sin que se vieran diferencias entre ambos grupos (el 26,7 frente al 24,1%; $p = 0,48$). Los pacientes que recibieron coloides presentaron mayor riesgo de fallo renal (el 34,9 frente al 22,8%; $p = 0,002$) y de necesidad de terapia sustitutiva renal (el 31 frente al 18,8%; $p = 0,001$). Se evidenció una relación directa entre la cantidad de fluido administrado y el riesgo de insuficiencia renal aguda¹⁰.

¿Por qué este riesgo aumentado de daño renal en pacientes tratados con coloides? Es probable que el perfil del paciente séptico pudiera tener un papel destacado. Estos pacientes tienen una afección de la membrana capilar y mayor facilidad de extravasación de las soluciones expansoras; en el caso de los coloides, al ser más difícilmente hidrolizables, se produce acumulación y, consecuentemente, mayor toxicidad en el parénquima renal¹¹.

Otra posible explicación es el uso de almidones de alto peso molecular (extraídos del maíz) como el HES 450/0,7 Hetarstarch® o el HES 200/0,6 Elohes®. Son soluciones de metabolización muy lenta, con un largo efecto expansivo, pero también de toxicidad orgánica. Por esta razón se desarrollaron posteriormente almidones de menor peso molecular (extraídos de la patata), como el HES 130/0,4 Voluven® o el HES 70/0,5 Expafusion® y, por lo tanto, más fácilmente digeribles y menos duraderos.

A raíz de estos hallazgos, se publicaron 2 estudios que utilizaron estos almidones de bajo peso molecular (HES 130/0,4). El primero fue el 6S, que comparó este coloide con el Ringer acetato en pacientes sépticos (398 y 400 pacientes respectivamente). Respecto al objetivo principal del estudio, un combinado de muerte y necesidad de diálisis a los 90 días, el grupo de coloides presentó un aumento significativo frente al grupo de cristaloides (el 51 y el 43%; $p = 0,03$). Además, el uso de almidones se asoció a un elevado riesgo de mortalidad a los 90 días, con un NNH calculado de 13¹².

Abundando en esta misma línea, el estudio CHEST, realizado en pacientes tanto sépticos como posquirúrgicos (42%), usó el mismo coloide (HES 130/0,4) comparado con suero salino. Incluyó un mayor número de pacientes (3.315 con coloides y 3.336 a suero salino). En el estudio no se objetivaron diferencias significativas respecto al objetivo primario de mortalidad a 90 días (el 14,6 y el 13,6%; $p = 0,3$), pero sí respecto al riesgo de necesitar terapia de sustitución renal, un 21% más en el grupo de coloides¹³.

Posteriormente se publicó un metanálisis de coloides comparados con cristaloides realizado por la Cochrane Database. Se trata de una revisión exhaustiva de todos los estudios comparativos entre ambas terapias, que no evidenció ventaja alguna del uso de coloides. De hecho, los pacientes sometidos a tratamiento con almidones presentaban un aumento significativo de la mortalidad respecto al grupo de cristaloides (RR = 1,1; IC95%, 1,02-1,19). Concluyen los autores que «es difícil justificar el uso de los coloides en la práctica clínica»¹⁴.

A tenor de estos resultados, en junio de 2013 la Agencia Europea del Medicamento concluyó que los beneficios de las soluciones de infusión que contenían hidroxietil almidón (HES) (Voluven®, Volulyte®, Hespan®, Hextend®, Hemohes®, Isohes®, entre otros) eran menores que sus riesgos y, por lo tanto, recomendó suspender la autorización de comercialización para su uso en Europa, razón por la que dejaron de utilizarlas en países como el Reino Unido¹⁵.

En este punto es importante explicar una particularidad que hace difícil la valoración del metanálisis de la Cochrane Database: el metanálisis incluyó artículos del anestesista alemán Joachim Boldt, muchos de ellos impugnados por dudas en la autenticidad de los datos. En al menos 10 de sus 91 publicaciones se evidenciaron datos falsos que afectaban al número de pacientes recogidos, los tratamientos asignados o los tiempos de tratamiento^{16,17}.

Posteriormente se publicó un nuevo estudio, el CRYSTMAS, que también comparó un almidón de bajo peso molecular (HES 130/0,4

Tetrastarch®) con suero salino. Se incluyó a un total de 196 pacientes (100 y 96 respectivamente) en *shock* séptico y con signos de hipovolemia. A diferencia de los estudios previos, el objetivo principal era la cantidad de fluido necesaria para la recuperación de la volemia. El coloide se demostró más rápido (11,8 frente a 14,3 h) y requirió menos volumen (1.379 frente a 1.709 ml; $p = 0,018$) para alcanzar la estabilización clínica del paciente. No se encontraron diferencias significativas respecto a objetivos clínicos como la mortalidad o el riesgo de insuficiencia renal aguda¹⁸.

Por último, se publicó el estudio CRISTAL, que comparó el efecto en la mortalidad a 28 y a 90 días del uso de todo tipo de coloides ($n = 1.414$) con el de cristaloides ($n = 1.443$) en pacientes con signos de hipovolemia franca, la gran mayoría de origen séptico (54%). Los resultados fueron sorprendentes, no hubo diferencias en el riesgo de intubación o necesidad de terapia sustitutiva renal entre ambos grupos, ni tampoco en la mortalidad a 28 días (el 25,4 frente al 27%; RR = 0,96; IC95%, 0,88-1,04; $p = 0,26$), pero sí a los 90 días en contra de los cristaloides (el 30,7 frente al 34,2%; RR = 0,92; IC95%, 0,86-0,99; $p = 0,03$)¹⁹.

Aplicabilidad clínica que puede derivarse de los resultados publicados

La posible aplicabilidad práctica de estos estudios se puede resumir en cuatro puntos:

Perfil de paciente. Con la evidencia descrita, se puede decir que se debe tratar a determinados subgrupos con soluciones concretas. Por ejemplo, en los pacientes sépticos o con insuficiencia renal se debe evitar el uso de almidones por la toxicidad orgánica que producen. No se puede generalizar a los demás coloides; en el caso de la albúmina, se ha demostrado su efectividad en pacientes sépticos y, en cambio, su uso en pacientes con traumatismo craneoencefálico se ha asociado a un aumento de la mortalidad^{20,21}. Otro grupo de pacientes en los que se debería evitar el uso de coloides es el de alto riesgo de sangrado, ya que diferentes estudios han mostrado asociación entre su uso y la necesidad de transfusiones^{9,13}.

Criterio para requerir reposición de volemia. En los estudios que demostraron un peor curso de los pacientes tratados con coloides, el criterio de inclusión fue la necesidad «a juicio clínico» del uso de fluidoterapia^{10,12}. En cambio, en el estudio CRISTAL, con resultados favorables a los coloides, se exigían los siguientes criterios de inclusión: hipotensión, bajas presiones de llenado con bajo índice cardíaco y mala perfusión periférica. La correcta selección de pacientes con claros signos de hipovolemia puede ser una de las razones que justifiquen estos resultados dispares. En casos muy determinados, especialmente sensibles a la hipovolemia, el uso de fluidoterapia, indistintamente de si se utilizan cristaloides o coloides, puede ser perjudicial²².

Velocidad de infusión ideal. Como se ha explicado inicialmente, la extravasación del coloide sintético al parénquima de diferentes órganos, en especial los riñones, puede ser la causa de una toxicidad que genere un riesgo aumentado de insuficiencia renal aguda. Una de las causas de extravasación de esta fluidoterapia a parénquima puede ser una velocidad de infusión alta. Los estudios que usaban elevadas velocidades de infusión (> 50 ml/kg/día)^{10,12,13} mostraron resultados desfavorables para el grupo de coloides respecto a los que utilizaron velocidades de infusión más lentas (30 ml/kg/día)¹⁹.

Objetivo clínico con el uso de la fluidoterapia. Finalmente, no hay que olvidar que se trata de una terapia destinada a mejorar la estabilidad del paciente crítico, pero no es un tratamiento etiológico de la causa del *shock*. Por lo tanto, los estudios que establecieron objetivos principales de mejora de los parámetros hemodinámicos (presión arterial media, saturación venosa mixta, gasto urinario) fueron favo-

rables a los coloides¹⁸. En cambio, cuando el objetivo que se proponía era la mejora de la supervivencia, fue difícil encontrar diferencias entre ambas soluciones^{9,13}.

Es importante destacar que la fluidoterapia es solo un componente de la compleja estrategia de reanimación hemodinámica. La reposición del volumen intravascular no solo depende de la cantidad y la velocidad de volumen administrado, sino de otros factores más complejos de controlar, como la regulación simpática, la capacitancia venosa, la conductancia arterial y la contracción miocárdica²³.

Comparación de cristaloides y coloides. Evidencias en cardiología

La evidencia de pacientes cardiológicos es muy escasa y no la hay de pacientes en *shock* cardiogénico. *A priori*, podría haber unas teóricas ventajas del uso de coloides en el paciente cardiológico. El edema pulmonar agudo no solo depende de la presión hidrostática en los capilares, sino también de la presión oncótica²⁴; por esta razón, los pacientes desnutridos en la unidad de cuidados intensivos tienen un umbral más bajo de presión capilar para presentar cuadros de edema pulmonar agudo. El uso de coloides puede mejorar esta presión oncótica y actuar de manera protectora. Además, en pacientes cardiológicos que requieren un control estricto del equilibrio hídrico, el uso de coloides favorece la estabilización clínica del paciente sin aportar grandes cantidades de volumen, por lo que se evitan los balances excesivamente positivos.

En la hipotermia terapéutica utilizada en modelos animales de supervivientes a una muerte súbita recuperada, el suero salino se ha demostrado más rápido que los coloides a la hora de alcanzar la temperatura objetivo²⁵. En estudios con pacientes sometidos a hipotermia terapéutica, el uso de altos volúmenes de cristaloides en el contexto de un infarto agudo de miocardio se ha demostrado seguro²⁶.

Finalmente, en el campo de los cuidados críticos posoperatorios cardiológicos, un metanálisis publicado por Navickis que comparó el uso de diferentes coloides (albúmina frente a almidones) demostró que el uso de los almidones (de alto y bajo peso molecular) se asociaba de manera significativa a mayores riesgos de sangrado, transfusión sanguínea y necesidad de reintervención respecto a los pacientes tratados con albúmina²⁷.

Estrategias de reposición de volemia

Una parte fundamental en la expansión de volemia no es tanto con qué se realiza, sino cómo. Hace pocos años se creó una estrategia de reposición llamada *goal-directed therapy*. A diferencia de la estrategia habitual, que se basa en parámetros clásicos para la valoración de la hipovolemia (presión venosa central, presión arterial o gasto urinario), la *goal-directed therapy* utiliza parámetros hemodinámicos continuos obtenidos con catéter de Swan-Ganz con termodilución, Doppler esofágico o variación de la onda de pulso. En un reciente metanálisis que comparó ambas estrategias en pacientes posquirúrgicos, se demostró que la segunda estrategia disminuía los riesgos de neumonía intrahospitalaria y complicaciones renales²⁸.

A modo de resumen práctico de lo expuesto, la tabla 3 recoge unas recomendaciones generales en el uso de la fluidoterapia para el paciente crítico.

CONCLUSIONES

El uso de coloides y cristaloides en la reposición de volumen es una estrategia habitual en la estabilización clínica de los pacientes críticos. En general, los coloides se han mostrado más potentes y rápidos que los cristaloides en la reposición de volemia y estabilización hemodinámica, pero varios estudios han evidenciado un mayor riesgo de insuficiencia renal aguda y necesidad de terapias de sustitución renal.

Tabla 3

Recomendaciones generales del uso de fluidoterapia en el paciente crítico

La elección del tipo de fluidoterapia depende del perfil del paciente (evite almidones en pacientes sépticos, utilice cristaloides en pacientes con insuficiencia renal...)
Se debe escoger a los pacientes con parámetros de hipovolemia objetivo, hipotensión asociada a presiones de llenado bajas y mala perfusión periférica
Se recomienda usar velocidades de infusión bajas (30 ml/kg/día), en especial con los coloides, para evitar daño orgánico por extravasación
Es necesario el control estricto con parámetros hemodinámicos continuos para evitar la hipervolemia
Se debe definir desde el inicio unos objetivos concretos

Los resultados dispares de los diferentes estudios respecto a la supervivencia o al daño renal podrían explicarse por la selección de la población tratada y la velocidad de reposición de volemia. En general, los pacientes tratados con coloides con datos hemodinámicos de hipovolemia y tratados con bajos ritmos de reposición presentan resultados similares a los de los tratados con cristaloides. Es importante destacar que la expansión de volemia es una ayuda en el manejo del paciente crítico, pero no es el tratamiento fundamental etiológico del *shock*.

Finalmente, es imprescindible un control hemodinámico estricto del efecto de la reposición de volumen, con parámetros continuos y objetivos bien definidos.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Powell-Tuck J, Dileep P, Lobo N, Allison S, Carlson G, Gore M, et al. British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients (GIFTASUP). *J Intens Care Soc*. 2009;10:13-5. Disponible en: <http://inc.sagepub.com/content/10/1/13.short>.
- Phillip Dellinger R, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal S, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41:580-637.
- McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787-847.
- Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med*. 2013;369:1243-51.
- Morgan TJ, Venkatesh B, Hall J. Crystalloid strong ion difference determines metabolic acid-base change during acute normovolaemic haemodilution. *Intensive Care Med*. 2004;30:1432-7.
- Handy JM, Soni N. Physiological effects of hyperchloaemia and acidosis. *Br J Anaesth*. 2008;101:141-50.
- Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, Scherer LA, Duan M, Schermer CR, et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to plasma-lyte. *Ann Surg*. 2012;255:821-9.
- Yunos N, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*. 2012;308:1566-72.
- Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004;350:2247-56.
- Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008;358:125-39.
- Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013;369:840-51.
- Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2012;367:124-34.
- Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012;367:1901-11.
- Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(2):CD000567.
- Hydroxyethyl starches benefit/risk review. Bruselas: European Medicines Agency; 2013. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Hydroxyethyl_starch-containing_medicines_107/Procedure_started/WC500145756.pdf.

16. Boldt J, Suttner S, Brosch C, Lehmann A, Röhm K, Mengistu A. Cardiopulmonary bypass priming using a high dose of a balanced hydroxyethyl starch versus an albumin-based priming strategy. *Anesth Analg.* 2009;109:1752-62.
17. Riesmeier A, Schellhaass A, Boldt J, Suttner S. Crystalloid/colloid versus crystalloid intravascular volume administration before spinal anesthesia in elderly patients: the influence on cardiac output and stroke volume. *Anesth Analg.* 2009;108:650-4.
18. Guidet B, Martinet O, Boulain T, Philippart F, Poussel JF, Maizel J, et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Crit Care.* 2012;16:R94.
19. Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Descorps D, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: The CRISTAL randomized trial. *JAMA.* 2013;310:1809-17.
20. Finfer S, McEvoy S, Bellomo R, McArthur C, Myburgh J, Norton R. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2011;37:86-96.
21. Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S, Bellomo R, Norton R, Bishop N, et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2007;357:874-84.
22. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, et al. Mortality after fluid bolus in african children with severe infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2483-95.
23. Funk DJ, Jacobsohn E, Kumar A. The role of venous return in critical illness and shock—Part I: physiology. *Crit Care Med.* 2013;41:250-7.
24. Krogh A, Landis EM, Turner AH. The movement of fluid through the human capillary wall in relation to venous pressure and to the colloid osmotic pressure of the blood. *J Clin Invest.* 1932;11:63-95.
25. Skulec R, Truhlar A, Turek Z, Parizkova R, Dostal P, Hicks S, et al. Comparison of cold crystalloid and colloid infusions for induction of therapeutic hypothermia in a porcine model of cardiac arrest. *Crit Care.* 2013;17:R242.
26. Bernard SA, Smith K, Cameron P, Masci K, Taylor DM, Cooper DJ, et al. Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Circulation.* 2010;122:737-42.
27. Navickis RJ, Haynes GR, Wilkes MM. Effect of hydroxyethyl starch on bleeding after cardiopulmonary bypass: A meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144:223-30.
28. Corcoran T, Rhodes JE, Clarke S, Myles PS, Ho KM. Perioperative fluid management strategies in major surgery: a stratified meta-analysis. *Anesth Analg.* 2012;114:640-51.