

Almidón como factor de riesgo para el incremento del sangrado transquirúrgico en la artroplastia total de cadera

Starch as a risk factor for increased trans surgical bleeding in total hip arthroplasty

Rodrigo F. Cruz-Guerrero¹, José M. Jiménez-Ávila^{2*}, Arelhi C. González-Cisneros²,
Adrián H. Rivera-Villa³, Félix A. Sánchez-Chávez⁴, Myrna R. Rincón-Gómez⁵,
René Morales-De los Santos⁶, Ángel O. Rivera-Villa⁷ y José M. Pérez-Atanasio⁸

¹Servicio de Traumatología y Ortopedia, Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Victorio de la Fuente Narváez, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS); ²Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey; ³Servicio de Cirugía de Reemplazo Articular, Hospital de Ortopedia; ⁴Servicio de Traumatología y Ortopedia, Unidad Médica de Alta Especialidad Número 21, IMSS; ⁵Servicio de Anestesiología, Hospital de Ortopedia, Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Victorio de la Fuente Narváez, IMSS; ⁶Departamento de Dirección Médica, Hospital de Ortopedia, Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Victorio de la Fuente Narváez, IMSS; ⁷Servicio de Anestesiología, Hospital General de Zona 197, IMSS; ⁸División de Investigación en Salud, Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Victorio de la Fuente Narváez, IMSS. México

Resumen

Objetivo: Determinar si el uso de almidón en la artroplastia de cadera es un factor de riesgo para el sangrado transquirúrgico excesivo y el uso de concentrados eritrocitarios. **Método:** Estudio retrospectivo observacional analítico de 240 pacientes sometidos a artroplastia total de cadera primaria desde enero de 2015 hasta enero de 2016. Se integraron dos grupos: almidón (94 pacientes) y no almidón (146 pacientes). Se analizaron la edad, el sexo, el índice de masa corporal, la hemoglobina prequirúrgica y posquirúrgica, el uso de concentrados eritrocitarios y el sangrado transquirúrgico. **Resultados:** El grupo con almidón tuvo mayor riesgo de sangrado transquirúrgico excesivo (odds ratio [OR]: 3.58; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 2.05- 6.26) y de transfusión de concentrados eritrocitarios (OR: 3.12; IC 95%: 1.76-5.5). En el grupo con almidón hubo una media de sangrado transquirúrgico de 396 ml (desviación estándar [DE]: ± 234.94) y una disminución de la hemoglobina de 4.6 g/dl (DE: ± 1.38); en el grupo de no almidón hubo una media de sangrado de 271.8 ml (DE: ± 139.22) y una disminución de la hemoglobina de 3.34 g/dl (DE: ± 1.4). **Discusión:** Los pacientes con almidón presentaron mayor sangrado transquirúrgico y requirieron en más ocasiones la transfusión de hemoderivados que los del grupo control, por lo que sugerimos considerar las posibles complicaciones relacionadas con el uso de hidroxietilalmidón.

PALABRAS CLAVE: Hidroxietilalmidón. Sangrado transquirúrgico. Artroplastia total de cadera.

Abstract

Objective: Establish whether the use of starch in hip arthroplasty is a risk factor for excessive surgical bleeding and requirement of red blood cell transfusion. **Method:** Analytical observational retrospective study in 240 patients who underwent primary total hip arthroplasty from January 2015 to January 2016. Two groups were formed: starch (94 patients) and non-starch (146 patients). Age, sex, body mass index, preoperative and postoperative hemoglobin, red cell transfusion and surgical bleeding was analyzed. **Results:** Starchy group had increased risk of excessive surgical bleeding (OR: 3.58; 95% CI: 2.05- 6.26) and red blood cells transfusion (OR: 3.12; 95% CI: 1.76 -5.5). In the starch group average surgical bleeding was 396 ml (SD: ± 234.94) and a decrease in hemoglobin of 4.6 g/dl (SD: ± 1.38). The control group had an average bleeding of 271.8 ml (SD: ± 139.22) and decrease in hemoglobin of 3.34 g/dl (SD: ± 1.4). **Discussion:** The starch group had higher surgical bleeding and required more transfusions of blood derivatives than the control group, so we suggest considering the possible complications related to the use of hydroxyethyl starch.

Correspondencia:

*José M. Jiménez-Ávila
Belisario Domínguez, 1000
Col. Independencia
C.P. 44340, Guadalajara, Jal., México
E-mail: josemajimenez@hotmail.com

Fecha de recepción: 22-04-2018
Fecha de aceptación: 20-07-2018
DOI: 10.24875/CIRU.18000397

Cir Cir. 2019;87:164-169
Contents available at PubMed
www.cirurgiaycirujanos.com

ding and required more often red blood cells transfusion than the non-starch group. We suggest to take in account the possible complications related to the use hydroxyethyl starch.

KEY WORDS: *Hydroxyethyl starch. Blood loss. Arthroplasty. Hip replacement.*

Introducción

La artroplastia total primaria de cadera a menudo se asocia a pérdidas sanguíneas significativas y riesgo de transfusión de hemoderivados. Aunque el riesgo actual es mucho menor que hace 15 años, cierta cantidad de sangrado es esperable debido a la naturaleza misma de este procedimiento, ya que el hueso no es susceptible de cauterización convencional. Gran parte de la población sometida a este procedimiento son personas en la tercera edad, en quienes los vasos sanguíneos son más débiles y también son menos tolerantes a grandes pérdidas sanguíneas¹. Se han reportado pérdidas sanguíneas esperadas en rangos que van de 500 a 2000 ml durante el perioperatorio, con una pérdida transquirúrgica de 200 a 800 ml y un promedio de disminución de la hemoglobina de 4.0 ± 1.5 g/dl²⁻⁶.

El sexo masculino, un índice de Charlson mayor de 3 puntos y la transfusión autóloga de sangre se asocian a un aumento de las pérdidas sanguíneas en la artroplastia total de cadera⁷, mientras que el factor más importante para determinar el riesgo de transfusión es la hemoglobina prequirúrgica^{8,9}. Varios autores encontraron que los pacientes con valores de hemoglobina menores de 13 g/dl eran de 1.5 a 5.6 veces más susceptibles a requerir transfusión de hemoderivados¹⁰⁻¹².

La edad, el tiempo quirúrgico, la presencia de comorbilidad, el índice de masa corporal, la anestesia general y el uso de anticoagulantes pueden estar asociados a mayores pérdidas sanguíneas y a un riesgo incrementado de transfusión de hemoderivados, aunque es difícil realizar inferencias sobre factores individuales, ya que más bien se trata de un resultado multifactorial^{14,13-16}.

Uno de los factores que puede influir sobre el riesgo de sangrado excesivo y de necesidad de hemoderivados es el uso de coloides. Los coloides pueden ser, a veces, preferidos sobre los cristaloideos, debido a su menor índice de complicaciones tromboembólicas y su mayor capacidad de expansión plasmática, pero a pesar de estas propiedades en teoría superiores de los coloides, no se han conseguido hasta el momento mejores resultados clínicos que con los cristaloideos¹⁷.

Al momento no existe suficiente información sobre el uso de hidroxietilalmidón y su efecto sobre el aumento del sangrado y el riesgo de transfusión de hemoderivados en pacientes sometidos a artroplastia como para realizar recomendaciones sobre su uso en este escenario clínico^{18,19}. Es por ello que este trabajo tiene como objetivo determinar si, en nuestra población, en los pacientes sometidos a artroplastia total de cadera, el uso de almidón es un factor de riesgo para el sangrado transquirúrgico excesivo y el requerimiento de transfusión de concentrados eritrocitarios.

Método

Prevía autorización por el comité local de investigación y ética con número de registro R-2016-3401-26, realizamos un estudio de casos y controles en el que estudiamos 240 pacientes operados de artroplastia total primaria desde enero del año 2015 hasta enero de 2016, los cuales se integraron en dos grupos: los que recibieron almidón (94 pacientes) y los que no (146 pacientes). Los pacientes fueron operados por cinco cirujanos ortopedistas adscritos al servicio con más de 5 años de experiencia en cirugía de remplazo articular. Se excluyeron los pacientes menores de 18 años, con antecedente de enfermedad hepática conocida o con alteraciones de la coagulación, antecedente de enfermedad renal o anemia crónica.

Se revisó el uso de almidón, el cual fue registrado en la hoja transanestésica, en el apartado de soluciones utilizadas; la decisión del uso de almidón fue tomada por el anestesiólogo a cargo del procedimiento anestésico, quien fue ajeno al grupo de investigadores del presente estudio. En todos los pacientes del grupo con almidón se utilizó hidroxietilalmidón 130/0.4 (Volumen® 6%) más una solución cristaloide. En el grupo de no almidón y de casos las soluciones cristaloideas que se utilizaron fueron solución fisiológica al 0.9 %, solución Ringer lactato y solución Hartmann.

El sangrado transquirúrgico fue reportado por el anestesiólogo en la hoja transanestésica, basándose en las pérdidas sanguíneas contenidas en los recolectores de aspiración y en el conteo de los textiles utilizados. Se definió como sangrado transquirúrgico excesivo aquel mayor de 350 ml, por considerar que

Tabla 1. Características preoperatorias de los pacientes operados de artroplastia total de cadera

	Almidón	No almidón	p
Edad en años, media (DE)	60.6 (\pm 13.2)	61.1 (\pm 12.6)	0.800
Sexo femenino, n (%)	58 (61.7%)	106 (72.6%)	0.076
Peso en kg, media (DE)	71 (\pm 11.9)	68.8 (\pm 11.5)	0.154
Índice de masa corporal, media (DE)	28.2 (\pm 4.2)	27.7 (\pm 4)	0.370
Hemoglobina prequirúrgica en mg/dl, media (DE)	14.2 (\pm 1.6)	14 (\pm 1.5)	0.498

DE: desviación estándar.

este punto de corte identifica con mayor claridad a los casos y los controles, y por estar apegado a lo reportado en la literatura⁷.

El cálculo de la disminución de la hemoglobina fue la diferencia entre el valor prequirúrgico (nunca anterior a 3 meses) y el de control posquirúrgico, que por protocolo de nuestro hospital se realiza 48 horas después de la cirugía. La necesidad de transfusión de hemoderivados durante el perioperatorio fue decisión del médico anestesiólogo, del cirujano ortopedista y de los médicos a cargo del paciente.

Se realizó el análisis descriptivo de las variables mencionadas y posteriormente el análisis de homogeneidad de los grupos. El análisis inferencial se realizó mediante la *odds ratio* (OR) para determinar si el uso de hidroxietilalmidón incrementa el riesgo de sangrado transquirúrgico excesivo y el uso de concentrados eritrocitarios.

Se utilizó el programa SPSS® v.22 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Resultados

Como se muestra en la tabla 1, no hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a edad, sexo, peso, índice de masa corporal y hemoglobina prequirúrgica entre ambos grupos. El tipo de anestesia utilizado en todos los pacientes de ambos grupos fue regional por bloqueo.

En los pacientes en que se utilizó almidón, la media del volumen administrado fue de 1252 ± 127 ml. Durante el procedimiento quirúrgico, la presión arterial media fue de 84.4 ± 3.45 mmHg en los pacientes que recibieron almidón y de 87.2 ± 2.98 mmHg en los que no.

El grupo de pacientes sin almidón tuvo una media de sangrado transquirúrgico menor que el grupo de pacientes con almidón (media de 271.8 ± 139.22 ml vs. 396 ± 234.94 ml; $p < 0.005$) (Fig. 1). La

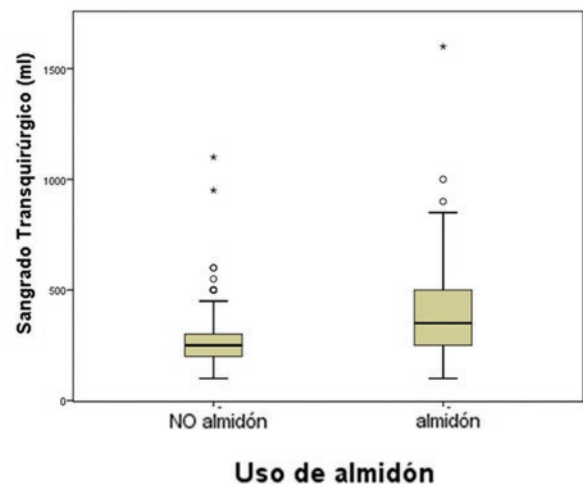


Figura 1. Sangrado transquirúrgico en pacientes sometidos a artroplastia total primaria de cadera.

disminución de la hemoglobina fue menor en el grupo de pacientes sin almidón que en el grupo con almidón (media de 3.34 ± 1.4 g/dl vs. 4.6 ± 1.38 g/dl; $p < 0.005$) (Fig. 2). Los pacientes sin almidón requirieron en menos ocasiones transfusión de concentrados eritrocitarios que los pacientes en los que se utilizó almidón (20.4 vs. 45.2%; $p < 0.005$) (Fig. 3).

Se encontró que los pacientes con almidón tienen un riesgo aumentado de presentar sangrado transquirúrgico excesivo y necesidad de transfusión de concentrados eritrocitarios frente a los pacientes en los que no se utilizó almidón (Tabla 2).

Discusión

Al momento se conoce que los coloides, entre ellos el hidroxietilalmidón, disminuyen la fuerza del coágulo al disminuir la polimerización de la fibrina, lo cual produce un coágulo que contiene menos fibrina y es menos elástico²⁰. Esta alteración en la formación del coágulo debido al uso de hidroxietilalmidón ya ha demostrado aumentar el sangrado quirúrgico en cirugía mayor, y también asociarse a otras complicaciones²¹⁻²³.

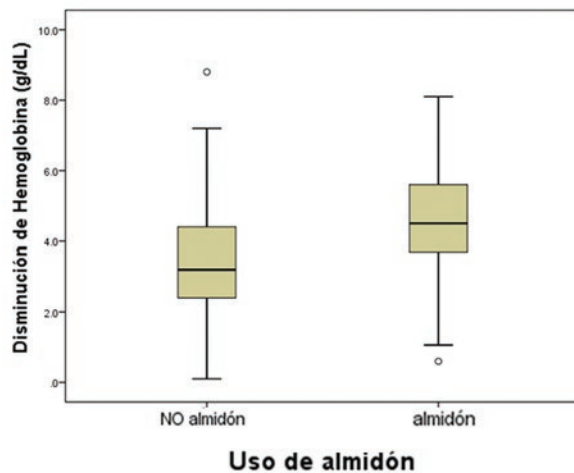


Figura 2. Disminución de la hemoglobina en pacientes operados de artroplastia total primaria de cadera.

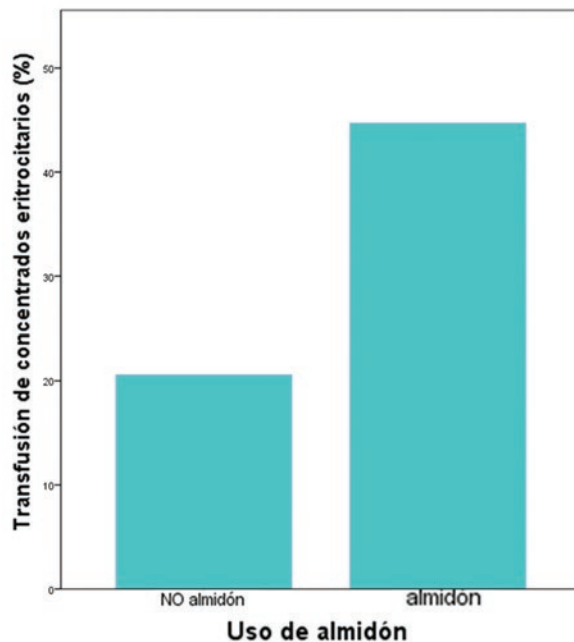


Figura 3. Frecuencia de transfusión de concentrados eritrocitarios en pacientes operados de artroplastia total de cadera.

Varias publicaciones han demostrado la asociación entre la reanimación con hidroxietilalmidón y la falla renal aguda y la terapia de remplazo renal, en especial en pacientes graves o sépticos²⁴⁻²⁷.

En junio de 2013, la Food and Drug Administration de los EE.UU. emitió un enunciado advirtiendo acerca de la asociación del uso de hidroxietilalmidón y los riesgos aumentados de presentar insuficiencia renal aguda en pacientes graves y sépticos, y también sangrado mayor que el esperado en pacientes en cirugía cardíaca¹⁸. Así mismo, también en el año 2013, el comité de farmacovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos recomendó no usar estos fármacos en pacientes quemados,

Tabla 2. Riesgo de presentar un sangrado excesivo y requerir concentrados eritrocitarios en pacientes operados de artroplastia total de cadera

	OR	IC 95%	p
Sangrado transquirúrgico >350 ml	3.58	2.05-6.26	0.000
Uso de concentrados eritrocitarios	3.12	1.76-5.53	0.000

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

sépticos o graves, y propuso que se realizaran estudios en pacientes traumáticos y en cirugías electivas para establecer unas recomendaciones adecuadas¹⁹.

En nuestro estudio, todos los pacientes del grupo con almidón recibieron hidroxietilalmidón 130/0.4/9:1, y aunque no se determinó el volumen empleado ni el momento preciso de su aplicación en el transoperatorio, podemos asumir el efecto en general de este tipo de almidones en la artroplastia total de cadera y su efecto sobre el sangrado transoperatorio. Zdotssek, et al.²⁸, en el año 2011, analizaron el uso de cuatro coloides comercialmente disponibles: hidroxietilalmidón 130/0.42/6:1 (Venofundins®), 130/0.4/9:1 (Voluven®), 200/0.5/5:1 (Haes-steril®) y 6% dextrano 70 (Macrodex®), y reportaron que todos tuvieron un impacto significativo sobre la coagulación, induciendo un leve estado de hipercoagulación con formación más rápida de coágulos, aunque de menor fuerza, y encontrando solo pequeñas diferencias en los resultados atribuibles a la vida media de cada uno. De igual modo, Gandhi, et al.²⁹, en el año 2007, ya habían reportado resultados similares al comparar hidroxietilalmidón 130/0.4/9:1 y 670/0.75.

Al momento encontramos que existe información contradictoria, debido a que muchos artículos en los que se reportaron resultados prometedores resultaron ser fraudulentos³⁰.

En nuestros hallazgos vimos que, en los pacientes en quienes se utilizó almidón, el sangrado fue significativamente mayor que en aquellos que no lo recibieron. Hamaji, et al.³¹ reportaron un estudio en el que compararon el uso de hidroxietilalmidón 130/0.4 frente a Ringer lactato en pacientes operados de artroplastia total de cadera, y demostraron que el sangrado perioperatorio era mayor en los pacientes en quienes se usó hidroxietilalmidón (media de 1296 ± 673.24 ml en el grupo con almidón vs. 890.00 ± 566.54 ml en el grupo con Ringer lactato; p < 0.0460); sin embargo, en su estudio, estos mismos pacientes requirieron en menos ocasiones transfusión de hemoderivados y no hubo diferencias en las complicaciones.

Al contrario que en el estudio previamente mencionado, en el presente trabajo encontramos que los

pacientes con uso de almidón tienen mayor riesgo de transfusión que aquellos que no lo reciben. Opperer, et al.³², en 2015, reportaron resultados similares a los de nuestro trabajo en su estudio comparando el uso de hidroxietilalmidón al 6% frente a albúmina al 5% o cristaloideos en pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla y cadera, tomando la base de datos de pacientes de los EE.UU. de más de 500 hospitales en un lapso de 8 años. En sus resultados reportan que el uso de ambos coloides, ya sea albúmina o hidroxietilalmidón, se asocia a la necesidad de transfusión de hemoderivados (24.5 % en el grupo con almidón, 33.9% en el grupo con albumina y 15.2% en el grupo con cristaloideos). Además, encontraron un riesgo aumentado de falla renal con el uso de hidroxietilalmidón (OR: 1.23; intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 1.13-1.34) y el uso de albumina (OR: 1.56; IC 95%: 1.36-1.78). Se asocia a complicaciones cardíacas, pulmonares y combinadas el uso de hidroxietilalmidón (OR: 1.22, 1.22 y 1.20, respectivamente) y albúmina (OR: 1.37, 1.82 y 1.48, respectivamente). Unas de las posibles debilidades de este estudio es que, al ser multicéntrico, no se garantizó la homogeneidad de los tratamientos en los distintos hospitales.

Los riesgos del uso de hemoderivados son ampliamente conocidos en los pacientes sometidos a artroplastia de cadera. Creemos que el uso de hidroxietilalmidón podría aumentar el riesgo de presentar complicaciones asociadas a la transfusión de hemoderivados, de acuerdo con lo que demuestran nuestros resultados.

Ponnusamy, et al.³³ realizaron una revisión sistemática sobre el uso de hemoderivados en cirugía ortopédica mayor y encontraron que, además del riesgo inherente a la propia transfusión, el uso de hemoderivados se asocia a infección del sitio quirúrgico.

Las debilidades del presente estudio son su carácter retrospectivo, que el uso de almidón dependía de la elección de cada anestesiólogo y que se desconocen cuáles fueron los criterios para transfundir a los pacientes.

Conclusiones

Recomendamos a los cirujanos tener en cuenta, al momento de usar hidroxietilalmidón en el transoperatorio de una artroplastia total de cadera, los posibles riesgos en su uso, que van desde un sangrado excesivo hasta probables complicaciones a largo plazo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses con respecto a este trabajo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Keating EM, Pickering TR. Blood management. En: Berry DJ, Lieberman JR, editores. *Surgery of the hip*. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2012;2:295-300.
2. Nuttall GA, Santrach PJ, Oliver WC, Horlocker TT, Cabanela ME. The predictors of red cell transfusions in total hip arthroplasties. *Transfusion*. 1996;36:144-9.
3. Harwin SF, Issa K, Naziri Q, Johnson AJ, Mont MA. Results of primary total knee arthroplasty in Jehovah's Witness patients. *J Arthroplast*. 2013;28:49-55.
4. Flordal PA, Neander G. Blood loss in total hip replacement. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1991;111:34-8.
5. Keating EM, Ritter MA. Transfusion options in total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2002;17(4 Suppl 1):125-8.
6. Keating EM, Meding JB. Perioperative blood management practices in elective orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg*. 2002;10:393-400.
7. Park JH, Rasouli MR, Mortazavi SMJ, Tokarski AT, Maltenfort MG, Parvizi J. Predictors of perioperative blood loss in total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95:1777-83.
8. Salido JA, Marín LA, Gómez LA, Zorrilla P, Martínez C. Preoperative hemoglobin levels and the need for transfusion after prosthetic hip and knee surgery: analysis of predictive factors. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84-A:216-20.
9. Carling MS, Jeppsson A, Eriksson BI, Brisby H. Transfusions and blood loss in total hip and knee arthroplasty: a prospective observational study. *J Orthop Surg Rest*. 2015;10:48.
10. Hatzidakis AM, Mendlick RM, McKillip T, Reddy RL, Garvin KL. Preoperative autologous donation for total joint arthroplasty. An analysis of risk factors for allogenic transfusion. *J Bone Joint Surg Am*. 2000;82:89-100.
11. Guerin S, Collins C, Kapoor H, McClean I, Collins D. Blood transfusion requirement prediction in patients undergoing primary total hip and knee arthroplasty. *Transfus Med*. 2007;17:37-43.
12. Aderinto J, Brenkel IJ. Pre-operative predictors of the requirement for blood transfusion following total hip replacement. *J Bone Jt Surg*. 2004;86:970-3.
13. Pola E, Papaleo P, Santoliquido A, Gasparini G, Aulisa L, De Santis E. Clinical factors associated with an increased risk of perioperative blood transfusion in nonanemic patients undergoing total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86-A:57-61.
14. Sizer SC, Cherian JJ, Elmallah RD, Pierce TP, Beaver WB, Mont MA. Predicting blood loss in total knee and hip arthroplasty. *Orthop Clin North Am*. 2015;46:445-59.
15. Hrnack SA, Skeen N, Xu T, Rosenstein AD. Correlation of body mass index and blood loss during total knee and total hip arthroplasty. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2012;41:467-71.
16. Keith I. Anaesthesia and blood loss in total hip replacement. *Anaesthesia*. 1977;32:444-50.
17. Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ*. 2014;349:g4561.

18. US Food and Drug Administration. Hydroxyethyl starch solutions: FDA safety communication — boxed warning on increased mortality and severe renal injury and risk of bleeding. 2013. el link no funciona Disponible en: www.medicinesresources.nhs.uk/en/Medicines-Awareness/Safety-Alerts/Safety-alerts/Hydroxyethyl-Starch-Solutions-FDA-Safety-Communication---Boxed-Warning-on-Increased-Mortality-and-Severe-Renal-Injury-and-Risk-of-Bleeding/
19. European Medicines Agency. PRAC confirms that hydroxyethyl-starch solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients. European Medicines Agency. 2013;44:20-1.
20. Innerhofer P, Fries D, Margreiter J, Klingler A, Kühbacher G, Wachter B, et al. The effects of perioperatively administered colloids and crystalloids on primary platelet-mediated hemostasis and clot formation. *Anesth Analg*. 2002;95:858-65.
21. Rasmussen KC, Johansson PI, Højskov M, Kridina I, Kistorp T, Thind P, et al. Hydroxyethyl starch reduces coagulation competence and increases blood loss during major surgery: results from a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2014;259:249-54.
22. Schramko A, Suojäranta-Ylinen R, Kuitunen A, Raivio P, Kukkonen S, Niemi T. Hydroxyethylstarch and gelatin solutions impair blood coagulation after cardiac surgery: a prospective randomized trial. *Br J Anaesth*. 2010;104:691-7.
23. Wiedermann CJ, Joannidis M. Accumulation of hydroxyethyl starch in human and animal tissues: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2014;40:160-70.
24. Haase N, Perner A, Hennings LI, Siegemund M, Lauridsen B, Wetterslev M, et al. Hydroxyethyl starch 130/0 38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ*. 2013;346:f839.
25. 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.
26. Taylor M, Bromilow J. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *J Intensive Care Soc*. 2013;14:82-3.
27. Zarychanski R, Abou-Setta A. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and. *JAMA*. 2013;309:678-88.
28. Zdošek HJ, Vegfors M, Lindahl TL, Törnquist T, Bortnik P, Hahn RG. Hydroxyethyl starches and dextran during hip replacement surgery: effects on blood volume and coagulation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:677-85.
29. Gandhi SD, Weiskopf RB, Jungheinrich C, Koorn R, Miller D, Shangraw RE, et al. Volume replacement therapy during major orthopedic surgery using Voluven® (hydroxyethyl starch 130/0.4) or hetastarch. *Anesthesiology*. 2007;106:1120-7.
30. Wise J. Boldt: the great pretender. *BMJ*. 2013;346:f1738.
31. Hamaji A, Hajjar L, Caiero M, Almeida J, Nakamura RE, Osawa EA, et al. Volume replacement therapy during hip arthroplasty to lactated Ringer decreases allogeneic blood transfusion and postoperative infection. *Brazilian J Anesthesiol*. 2013;63:27-44.
32. Opperer M, Poeran J, Rasul R, Mazumdar M, Memtsoudis SG. Use of perioperative hydroxyethyl starch 6% and albumin 5% in elective joint arthroplasty and association with adverse outcomes: a retrospective population based analysis. *BMJ*. 2015;350:h1567.
33. Ponnusamy KE, Kim TJ, Khanuja HS. Perioperative blood transfusions in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96:1836-44.