

EMPLEO DE PENTALMIDON Y DEXTRAN 40 EN LA HEMORRAGIA TRANSOPERATORIA. SU INFLUENCIA SOBRE LAS PRUEBAS DE COAGULACION, PRESION ONCOTICA, CUENTA DE PLAQUETAS Y TIPIFICACION DE LA SANGRE

***Francisco Gonzalo Butrón-López, **Martín David Lugo-Sánchez, Gonzalo Ramos-Montoya, Socorro Gálvez-Delgado, José Luis Velázquez-González, Alfredo Chávez-Macías, ***Sergio Flores-Vidal**

RESUMEN

Se estudiaron 40 pacientes de ambos sexos, los cuales fueron divididos aleatoriamente en 2 grupos de 20 cada uno. Todos los pacientes fueron sometidos a diferentes procedimientos de cirugía mayor bajo anestesia general o regional. Se calculó el volumen sanguíneo de los pacientes, y se cuantificó la hemorragia y el porciento del volumen sanguíneo perdido en el transoperatorio. En un grupo se usó dextran 40 y en otro pentalmidón como parte del régimen de líquidos para restituir la volemia. Se midieron los TP, TPT y proteínas totales antes de iniciar la administración de los expansores del plasma y a las 12, 24 y 36 horas posteriores al uso de dichos coloides, así como el 5o día o el día de alta de los pacientes. Se tipificó la sangre, se calculó la presión oncótica, y se cuantificaron las plaquetas en los mismos tiempos. La prueba de t para muestras independientes mostró que el pentalmidón mantiene una presión oncótica significativamente mayor que la que produce el dextrán 40 ($P < 0.02$ a $P < 0.001$).

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en los TP, TPT y cuenta de plaquetas ($P > 0.02$). No se observaron cambios en la tipificación de la sangre.

Palabras Clave: Anestesia General; expansores de plasma: Dextran, Pentalmidón.

SUMMARY**THE USE OF PENTALMIDON AND DEXTRAN 40 IN TRANSOPERATIVE HEMORRHAGE. ITS INFLUENCE ON BLOOD CLOTTING TESTS, ONCOTIC PRESSURE, PLAQUET COUNTS AND BLOOD TYPIFICATION**

Fourty patients of both sex were studied, divided in two groups of 20 each. All of them were undergone to differents major surgery procedures under general or regional anesthesia. The blood volume was calculated and quantified the hemorrhage and the percent of lost blood volume in the transoperatorie. With one of the groups was used dextran 40 and with the other one pentastarch as part of liquids regime for restoration of blood volume. The PT, TPT and total proteins were meassured before administering plasma expanders at 12, 24 and 36 hours subsequent to the use of colloids as well as in the 5th. day or the patient's discharge. The blood was typified and the oncotic pressure was calculated and the platelets were quantified in the same times. The test for independent samples showed that pentastarch holds an oncotic pressure significantly higher than that produced by dextran 40 ($P < 0.02$ to $P < 0.001$).

No significant differences were found between both groups in PT, TPT and platelets counths ($P > 0.02$). There were not changes in the typification of the blood.

Key Words: General anesthesia; plasma expanders: Dextran 40, Pentastarch.

*Jefe del Departamento de Anestesiología e Inhaloterapia, Hospital General de Zona No. 2A. Fco. Del Paso y Troncoso, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

**Médico de Base del Departamento de Anestesiología e Inhaloterapia, Hospital General de Zona No. 2A. Fco. Del Paso y Troncoso (IMSS).

*** Jefe del Laboratorio Clínico, Hospital General de Zona 2A. Fco. del Paso y Troncoso (IMSS).

Si bien es cierto que la sangre y/o sus fracciones son un recurso indispensable y en ciertos momentos insustituible en los pacientes quirúrgicos que sufren hemorragia, también es cierto que este recurso con cierta frecuencia escasea en los quirófanos y por otro lado no está exenta de producir eventos adversos. Por lo anteriormente expues-

to, el anestesiólogo, con cierta frecuencia antes de decidirse por el uso de la sangre, intenta restablecer el gasto cardíaco, tensión arterial y frecuencia cardíaca, administrando soluciones cristaloides y coloides al paciente que tiene hemorragia. Esta medida puede bastar para restablecer o mantener las variables hemodinámicas en un rango aceptable y de esta manera puede evitarse el uso de la sangre o sus fracciones con el consecuente ahorro de este recurso.

Sin embargo, todos los expansores del plasma han llegado a producir defectos hemostáticos, los cuales pueden deberse a la precipitación del factor antihemofílico y del Von Willebrand, depleción del fibrinógeno y disfunción plaquetaria.^{1,2} Aunque el hetalmidón puede interferir con la hemostasis,^{3,4} su efecto es mucho menor que el de los dextranos,⁵ y probablemente que el de los derivados de la gelatina.

En nuestro medio, entre las soluciones sintéticas utilizadas hasta ahora como expansores del plasma, contamos con los dextranos, los cuales son polímeros de glucosa, siendo el más conocido el dextrán de bajo peso molecular (dextrán 40). Pero en otras partes del mundo, a este grupo ahora se han agregado otros expansores del plasma como son los derivados del hidroxietil de almidón, denominados bajo el nombre de H.E.S. (Hydroxy-Ethyl-Starch) de alto peso molecular como el Volex en los Estados Unidos o los nuevos de bajo peso molecular como la solución de pentalmidón conocida en Europa con el nombre de "Lomol" y en los Estados Unidos como "Pentastarch" o "Pentaspan".

El dextrán fue introducido como sustituto del plasma en 1944 por A. Gronwall y B. Ingelman,⁶ y su farmacología ha sido revisada cada década.⁷⁻⁹ Todos los dextranos usados en la clínica pueden llegar a provocar reacciones tóxicas serias como el shock anafilático y el sangrado. Las reacciones anafiláticas a menudo son moderadas pero pueden llegar a ser muy severas.^{10,11} Desde que se introdujo el dextrán en la práctica clínica la frecuencia de las reacciones anafilactoides que pueden producir han variado del 5.2 al 7.7 por ciento.^{10,11} En un estudio prospectivo y controlado en el cual se estudiaron a 750 pacientes seleccionados al azar para ser tratados con 500 ml ya fuera de Dextrano 60, hetalmidón o con 3 derivados de gelatina, 35 pacientes (4.7%) de los que habían recibido dextrán tuvieron reacciones anafilactoides, una de las cuales fue severa, en cambio, cuando se usó hetalmidón sólo en el 2.7 por ciento de los pacientes se presentó una erupción macular localizada; por otro lado, los derivados de gelatina produjeron efectos adversos en aproximadamente el 21.3 por ciento de los pacientes.¹²

Algunas reacciones al dextrán están relacionadas con el *Streptococcus leuconostoc mesenteroides* que es el que produce al dextrán nativo como una capa delgada.¹³ Otros coloides como la acacia, la polivinilpirrolidona y las gelatinas provocan reacciones por liberación directa de histamina.^{14,15} El dextrán en 32 a 40 por ciento de los humanos provoca una liberación de histamina en comparación con la liberación explosiva que se observa con

la gelatina.^{14,15} Por otro lado, el hetalmidón, no es alergénico en el hombre, no provoca reacciones por liberación de histamina,¹⁵ y después de varios años de su amplio uso en la clínica, no se han reportado reacciones anafilactoides serias.¹⁶

El pentalmidón es un coloide artificial compuesto casi enteramente de amilopectina. Los grupos hidroxietil éter son introducidos en las unidades de glucosa de almidón y el material resultante es hidrolizado hasta llevarlo a un producto con un peso molecular que lo hace útil como un agente sedimentador de eritrocitos. Pentalmidón se caracteriza por su substitución molar y también por su peso molecular. El peso molecular promedio del pentalmidón es de aproximadamente 264,000 con un rango de 150,000 a 350,000.

Las moléculas de pentalmidón con pesos moleculares por debajo de 50,000 son rápidamente eliminados por excreción renal. Una dosis de 500 ml. de la solución de pentalmidón (aproximadamente 50 gr.) es eliminada con un 70 por ciento a través del riñón en las primeras 24 horas.

La DL 50 de pentalmidón en ratones ha variado de 16.4 a 22 gr./Kg. Los estudios de toxicidad subaguda en ratones, administrándoles 50 ml/Kg/día por 14 días, en conejos 10 mg/Kg/día por 23 días y en perros 45 ml/Kg/día por 5 días a la semana por 4 semanas, mostraron que los principales hallazgos fueron un aumento en el peso del hígado con signos de retiro de polisacáridos y de signos de almacenamiento de los mismos en las células reticuloendoteliales y en las fagocitarias del bazo, nodos linfáticos y pulmones. Los estudios sobre bacterias y animales han mostrado que pentalmidón no tiene efectos mutagénicos ni teratogénicos.

Con base a lo anterior, planeamos comparar las posibles alteraciones sobre los grupos sanguíneos, plaquetas, tiempos de protrombina (TP), parcial de tromboplastina (TPT), y la presión oncótica producidos por el dextrán 40 con los del nuevo expansor del plasma conocido como pentalmidón, que se pudieran presentar en pacientes quirúrgicos, cuyo sangrado transoperatorio fuera del orden de 15 a 25% del volumen sanguíneo calculado.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 40 pacientes adultos de ambos sexos, los cuales fueron divididos aleatoriamente en dos grupos de 20 cada uno. Las siguientes fueron características comunes para ambos grupos: todos los pacientes fueron sometidos a diferentes tipos de intervenciones quirúrgicas de las áreas de Cirugía General, Oncología, Urología y Ginecología; los métodos anestésicos empleados en ellos fueron anestesia general balanceada, la cual incluía halotano-fentanil, o bien analgesia regional ya fuera bloqueo peridural o bloqueo subaracnoideo con lidocaína. El riesgo anestésico-quirúrgico (RAQ) de los pacientes según la Sociedad Americana de Anestesiología varió de I a III. Antes del inicio de la cirugía el volumen sanguíneo aproximado de los pacientes fue calculado en 75 ml. por kilogramo y para ser incluidos en el estudio se requirió que los pacientes durante

el transoperatorio tuvieron una hemorragia entre el 15 y 25 por ciento del volumen sanguíneo calculado. Una vez alcanzando el rango de hemorragia mencionado y cuando el anestesiólogo había tomado la decisión de administrar expansores de plasma, se tomaron muestras de sangre para determinar el grupo sanguíneo y el Rh, tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina, cuenta plaquetaria y proteínas totales. Una vez tomadas las muestras se administraron 500 ml. de dextrán a un grupo y al otro 500 ml. de pentalmidón. Se registraron la tensión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca antes de la cirugía, en el momento de la decisión de administración de los expansores y posteriormente a los 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 90 minutos de haber iniciado dicha administración.

Se volvieron a tomar muestras de sangre para determinar las variables mencionadas a las 12, 24 y 36 horas posteriores a administración de expansores, así como el 5o día o el día de alta de los pacientes. Se registró la cantidad de soluciones cristaloides, plasma y paquete globular administrados durante el transoperatorio. Cada vez que se tomaron las muestras de sangre se calculó la presión oncótica mediante la fórmula:

$$PO = PT \times 2.1 + (PT)^2 \times 0.16 + (PT)^3 \times 0.009$$

en donde PO = presión oncótica y PT = proteínas totales.

Para el análisis estadístico, a las variables mencionadas se les determinaron los promedios, desviaciones y errores estándar. Mediante una prueba de t de Student para muestras independientes fueron comparados ambos grupos.

RESULTADOS

El grupo el cual se administró pentalmidón estuvo formado por 6 mujeres y 14 hombres con edad promedio de ± 11 años y peso de 61 ± 10 kg. el RAQ fue de E-I-B en 2 casos, E-II-B en 15 casos y E-III-B en 3 casos. Las

cirugías practicadas en ellos fueron 4 del área de Cirugía General, 5 de Oncología, 6 de Ginecología y 4 de Urología, para las cuales se empleó anestesia general balanceada en 14 casos, bloqueo peridural lumbar (BPD) en 4 y bloqueo subaracnoideo (BSA) en 2 casos. La cantidad de pentalmidón administrada a cada uno de ellos fue de 500 ml. Los volúmenes circulantes calculados en ellos fue de 4672 ± 749 ml, la hemorragia transoperatoria cuantificada en ml. fue de 800 ± 315 y el porcentaje del volumen sanguíneo perdido se estimó en 17.3 ± 6.4 . Para contribuir a mantener el volumen circulante además del pentalmidón en 18 casos se usó la solución Hartmann en cantidad promedio de 1125 ± 391 ml., la solución glucosada al 5% 503 ± 324 ml. en 13 casos, la solución mixta 821 ± 452 ml. en 14 casos, la solución salina 1000 en un caso, el paquete globular se usó en 5 casos (4 de los cuales tuvieron una pérdida sanguínea de más del 25% del volumen sanguíneo calculado), la cantidad promedio del paquete globular empleado fue de 360 ± 134 ml, el plasma se usó en 3 casos, los cuales eran de los que tuvieron hemorragias mayores del 25% del volumen sanguíneo calculado y la cantidad de plasma empleado fue de 300 ml. en 2 casos y de 600 ml en un caso.

Las cifras de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina, así como la cuenta de plaquetas, las proteínas totales y la presión oncótica, se muestran en el Cuadro I. En este grupo del pentalmidón sólo se encontró a un paciente con antecedentes de alergia a la penicilina y no se registraron fenómenos alérgicos durante el estudio.

El grupo al cual se le administró dextrán 40 estuvo formado por 18 mujeres y 2 hombres, con edad promedio de 43 ± 14 años y peso 62 ± 6 kg. El RAQ fue E-I-B en 4 casos, E-II-B en 14 y E-III-B en 2 casos. Las cirugías practicadas en ellos fueron 1 del área de Cirugía General, 5 de Oncología, 10 de Ginecología y 3 de Urología, para los cuales se emplearon anestesia general balanceada en 17 casos y BPD 3 casos. La cantidad de dextrán administrada a cada

CUADRO I

PENTALMIDON

	0 Horas	12 Horas	24 Horas	36 Horas	5o Día o Alta
Tiempo Protrombina (Segundos)	12.7 ± 1.1	12.8 ± 1.2	13.3 ± 1.4	12.7 ± 1.4	12.3 ± 1.3
Tiempo Protrombina (Porcentaje)	79.0 ± 16	81.5 ± 14	72.6 ± 15	77.5 ± 14	82.8 ± 17
Tiempo Parcial Tromboplastina (Segundos)	28.3 ± 5.3	31.5 ± 5.5	31.1 ± 4.7	30.3 ± 6.1	29.0 ± 5.4
Plaquetas (miles)	254 ± 78	227 ± 61	217 ± 60	209 ± 64	271 ± 99
Proteínas Totales (g./dl)	6.26 ± 0.93	6.14 ± 0.83	6.19 ± 1.10	6.39 ± 0.70	6.36 ± 0.82
Presión oncótica (Torr)	21.7 ± 4.6	21.1 ± 4.19	21.4 ± 5.31	22.2 ± 3.7	22.2 ± 4.2

uno de ellos fue de 500 ml. Los volúmenes circulantes calculados fueron de 4680 ± 486 ml, la hemorragia transoperatoria cuantificada en ml fue de 765 ± 159 , y el porcentaje del volumen sanguíneo perdido se estimó en 16.3 ± 3.3 . Para contribuir a mantener el volumen circulante además del dextrán 40, en los 20 casos se usó solución Hartmann en cantidad de 1017 ± 166 ml, la solución glucosada al 5% 528 ± 207 ml en 14 casos, y la solución mixta 522 ± 209 ml en 9 casos, en ninguno de los casos se usó solución salina, paquete globular o plasma. Las cifras de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina, así como la cuenta de plaquetas, las proteínas totales y la presión oncótica se muestran en el Cuadro II. En este grupo no hubo pacientes con antecedentes alérgicos y tampoco se registraron fenómenos alérgicos durante el estudio.

ambos grupos en el momento en que se decidió la administración de los expansores ($P > 0.20$), sin embargo, a las 12, 24 y 36 horas y al 5o día o el día del alta de los pacientes, la presión oncótica fue significativamente mayor en el grupo tratado con pentalmidón ($P < 0.02$ a $P < 0.001$) figura 3.

En ninguno de los grupos se observaron cambios en la tipificación de la sangre.

DISCUSION

Después de que se realizaron los estudios sobre los efectos Farmacodinámicos y Farmacocinéticos del pentalmidón, se pensó que era necesario comparar las variaciones sobre la masa plasmática provocada por el

CUADRO II

DEXTRAN 40

	0 Horas	12 horas	24 Horas	36 Horas	5oDía o Alta
Tiempo Protrombina (Segundos)	12.47 ± 0.95	12.66 ± 1.00	13.29 ± 0.9	12.90 ± 1.30	11.81 ± 0.74
Tiempo Protrombina (Porciento)	80.05 ± 13.7	78.9 ± 15.3	69.9 ± 14.0	75.7 ± 14.0	90.4 ± 11.3
Tiempo Parcial Tromboplastina (Segundos)	29.6 ± 4.9	28.8 ± 6.3	34.8 ± 11.5	30.4 ± 5.0	28.3 ± 2.0
Plaquetas (miles)	250 ± 63	243 ± 58	220 ± 65	228 ± 47	247 ± 37
Proteínas Totales (g./dl)	6.07 ± 0.81	5.60 ± 0.62	5.24 ± 0.54	5.53 ± 0.53	5.69 ± 0.49
Presión oncótica (Torr)	21.02 ± 3.80	18.53 ± 2.96	16.69 ± 2.50	18.14 ± 2.30	18.85 ± 2.30

Los patrones de los tiempos de protrombina mostraron en ambos grupos un ligero aumento en el tiempo en segundos y un ligero descenso en el porcentaje de actividad. La prueba de t no mostró diferencias significativas entre ambos grupos ($P > 0.20$) figura 1. Tampoco se encontraron diferencias significativas en el tiempo parcial de tromboplastina ($P > 0.20$). La cuenta de plaquetas en ambos grupos mostró un patrón de ligero descenso en las primeras 36 horas posteriores a la administración de los expansores, con un regreso cercano a las cifras iniciales al 5o día o en el día del alta de los pacientes. La prueba de t no mostró diferencias significativas entre grupos ($P > 0.20$) Figura 2.

En relación a las proteínas totales y a la presión oncótica la prueba de t no mostró diferencias significativas entre

pentalmidón y la provocada por expansores conocidos como el plasmagel (una solución al 3% de un fluido modificado de gelatina) y el Rheomacrodex (una solución al 10% de dextrán 40); en este estudio se midieron las masas plasmáticas basales y a los 10 minutos, 6 y 24 horas después de transfundir 500 ml. de cada uno de los expansores en un lapso de 30 minutos. Para medir el volumen plasmático se usó albúmina marcada radioactivamente, los resultados indicaron que el pentalmidón produce una expansión del volumen, superior al volumen inyectado de la solución, el efecto de dicha expansión permanece igual al volumen inyectado a las 24 horas. El plasmagel produce una expansión del volumen inicial igual al volumen inyectado, pero su duración es inferior a 6 horas. El dextrán produce

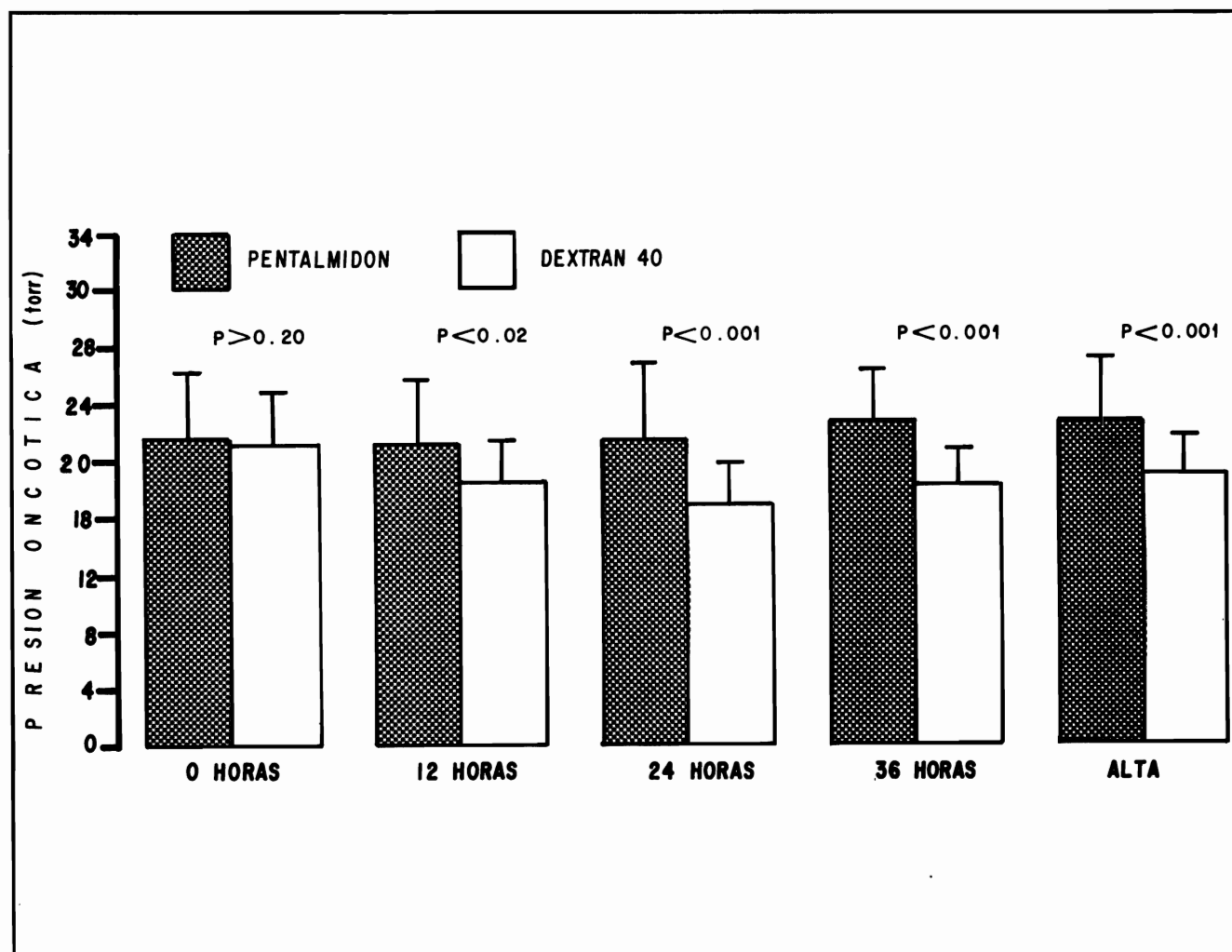


FIGURA 1: Se muestran los promedios y desviaciones estándar de los TP. Cuando se comparó el pentalmidón con el dextran 40 mediante la prueba de t, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($P > 0.20$).

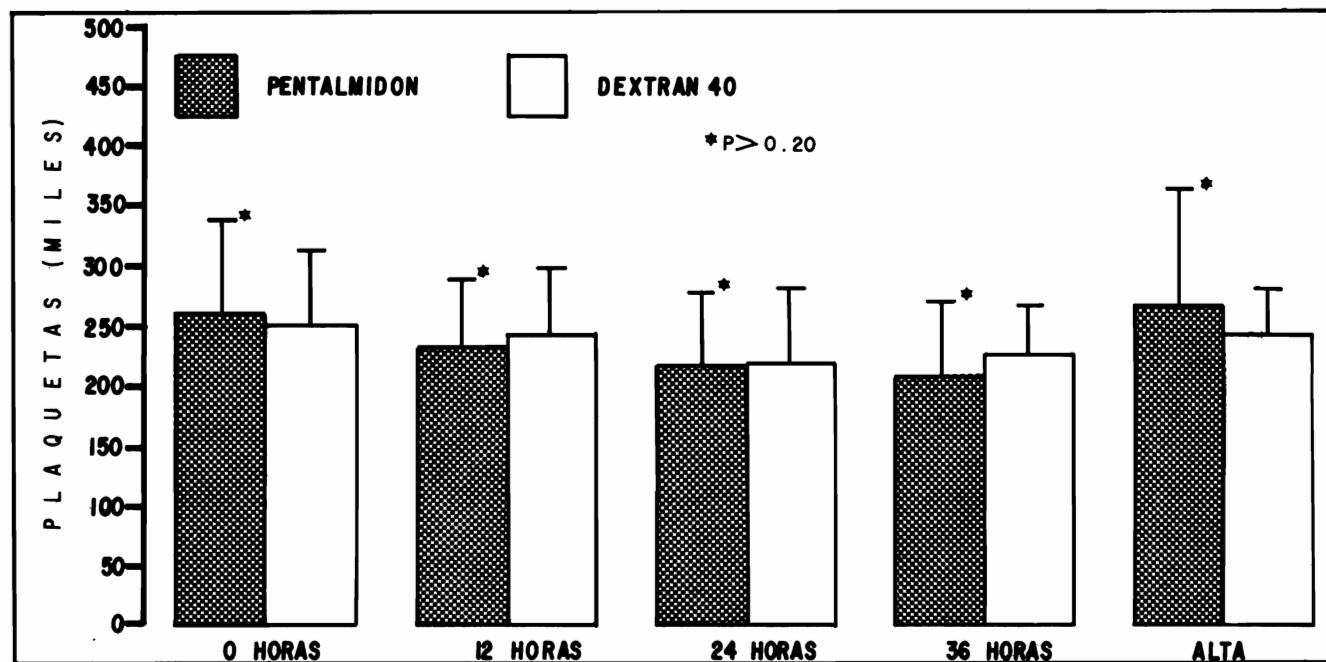


FIGURA 2: Se muestran los promedios y desviaciones estándar de la cuenta de plaquetas. En ambos grupos hubo un ligero descenso de las plaquetas en las primeras 36 horas del post-operatorio. La prueba de t no mostró diferencias significativas entre ambos expansores ($P > 0.20$).

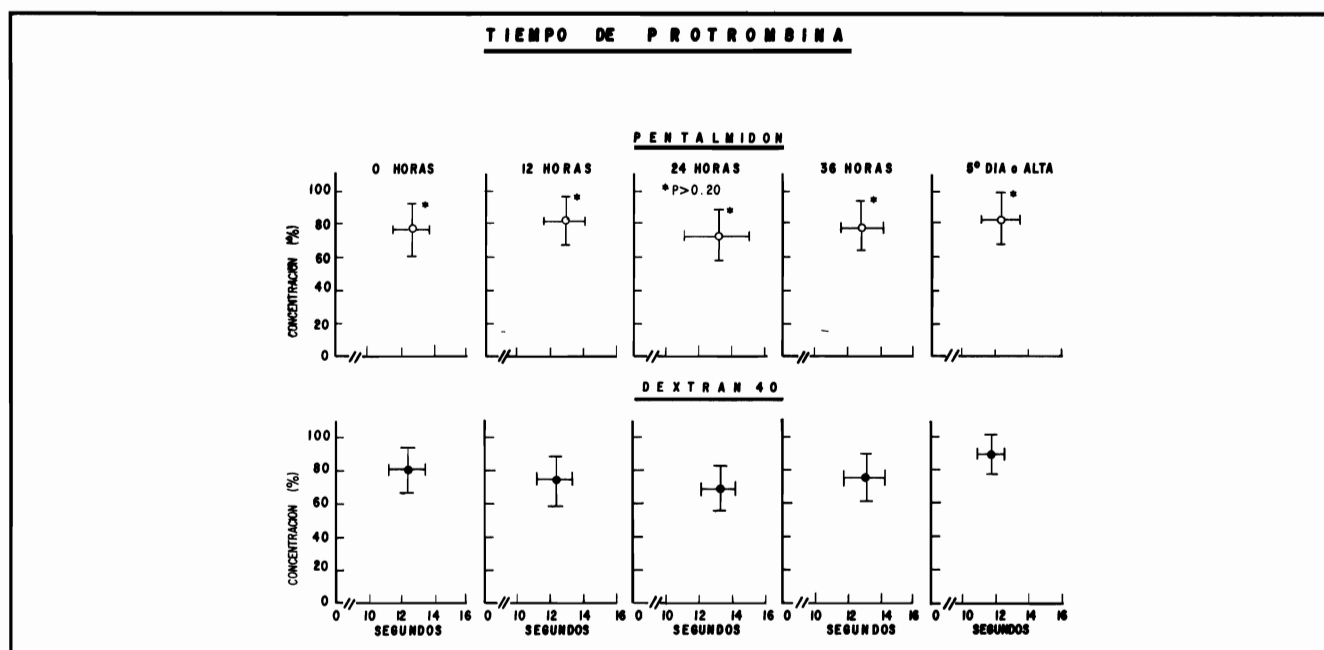


FIGURA 3: Se muestran los promedios y desviaciones estándar de la presión oncótica calculada. La prueba de t mostró que el pentalmidón mantuvo una presión oncótica significativamente mayor y sostenida cuando se le comparó con el dextran 40 ($P < 0.02$ a $P < 0.001$).

un aumento del volumen, el cual es inicialmente superior al volumen inyectado, pero su duración es también inferior a 6 horas. Nuestros resultados también mostraron que pentalmidón mantiene una presión oncótica mayor a las 12, 24 y 36 horas posteriores a su administración ($P < 0.02$ a $P < 0.001$), cuando se le comparó con la producida por el dextrán, sin embargo, haciendo un análisis crítico de nuestro estudio, sabíamos que en el grupo tratado con pentalmidón, había 5 casos en los cuales se empleó plasma y/o paquete globular además del pentalmidón y los cristaloides, lo anterior nos condujo a plantearnos la siguiente pregunta ¿La transfusión de plasma y/o paquete globular en estos 5 casos, pudo influir para que la presión oncótica fuera significativamente mayor en todo el grupo? Para obtener la respuesta realizamos un segundo análisis estadístico, el cual consistió en excluir a los 5 pacientes que habían recibido plasma y/o paquete globular. Los promedios y desviaciones estándar de la presión oncótica en este nuevo grupo fue a las 12 horas de 22.00 ± 3.20 torr, a las 24 horas fue de 22.14 ± 4.12 , a las 36 horas de 22.50 ± 3.2 y al 5º día o el día de alta de los pacientes fue de 23.80 ± 2.50 . La prueba de t siguió mostrando que estas cifras eran significativamente mayores ($P < 0.001$) cuando se les comparó con las del grupo del dextrán, de tal manera que podemos concluir que pentalmidón contribuye a mantener una mejor y más sostenida presión oncótica en estos pacientes quirúrgicos.

Por otro lado, recientemente se ha investigado¹⁸ el uso de pentalmidón como expansor del plasma en el post-

operatorio de cirugías de corazón en donde mostró ser tan efectivo como la albúmina para elevar el índice cardíaco (la albúmina lo elevó en 0.3 ± 0.5 L/min/m² y el pentalmidón en 0.5 ± 0.5 L/min/m²), ambos expansores mantuvieron el índice cardíaco por arriba de 2.0/L/min/m². Los autores de dichas investigaciones piensan que si el costo es menor al de la albúmina entonces el pentalmidón pudiera ser el coloide de primera elección en estos casos.

También se han comparado los efectos entre pentalmidón y albúmina en pacientes con sepsis severa, ambos elevaron de una manera similar el gasto cardíaco y volumen de eyección. Pentalmidón se asoció con una disminución del 45% del factor VIII:c.¹⁸ En pacientes quemados se comparó el uso de pentalmidón y albúmina, en donde se observó que los efectos derivados del pentalmidón son iguales o superiores a los producidos por la albúmina. Tanto la albúmina como el pentalmidón produjeron un aumento en el sangrado y tiempos de coagulación, atribuyendo estos efectos a la hemodilución.¹⁹ En pacientes con ataques isquémicos agudos, se les provocó hemodilución hipervolémica con pentalmidón, la cual se mantuvo por 3 días. Los exámenes neurológicos mostraron ser mejores cuando se les comparó con terapias estándar.²⁰

La limitada disponibilidad de productos naturales ha estimulado la búsqueda de sustitutos sintéticos del plasma o sangre. Substancias específicamente diseñadas para restablecer el volumen plasmático pueden tener una presión oncótica comparable a la del plasma.

REFERENCIAS

1. **Gilbert HM.**: Agentes que afectan el volumen y la composición de los líquidos corporales. En: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. (Ed) Goodman, G.A., Goodman, L.L., Rall, T.W., Muvad, F. 7a. Ed. Ed. Méd. Panamer. (México) 1986 pág. 818.
2. **Miller RD, Brzica Jr SM.**: Sangre, componentes sanguíneos, coloides y autotransfusión. En: *Anestesia* (Ed) Miller, R.D., Ediciones Doyma (Barcelona) 1988, pp. 1258-9.
3. **Daniels MJ, Strauss RG, Smith-Floss AM.**: Effects of hydroxyethyl starch on erythrocyte typing and crossmatching. *Transfusion* 1982; 22:226-228.
4. **Puri VK, Howard M, Paidipaty BB, Singh S.**: Resuscitation in Hypovolemia and shock: a prospective study of hydroxyethyl starch and albumin. *Crit Care Med* 1983; 11:518-523.
5. **Strauss RG, Stump DC, Henriksen RA, Saunders R.**: Effects of hydroxyethyl starch on fibrinogen, fibrin clot formation and fibrinolysis. *Transfusion* 1985; 25:230-234.
6. **Gronwall A, Ingelman B.**: Untersuchungen über Dextran und sei-Verhalten bei parenteraler Zufuhr I. II. *Acta Physiol Scand*, 1945; 7:97.
7. **Squire JR, Bull JP, Maycock W d A, Ricketts CR.**: Dextran its Properties and use in Medicine. Springfield, C.C., Thomas, 1955.
8. **Segal A.**: The Clinical use of Dextran Solutions. New York, Grune & Stratton, 1964.
9. **Data JL, Nies AS.**: Drugs five years later: dextran 40. *Ann Intern Med*: 1974; 81:500-504.
10. **Michelson E.**: Anaphylactic reaction to dextrans. *New Eng J Med* 1968; 278:552.
11. **Krenzelok EP, Parker WA.**: Dextran 40 anaphylaxis. *Anesth Analg* 1975; 54:736-738.
12. **Schoning B, Koch H.**: Pathergiequote verschiedener Plasma substitute an Haut und Respirationstrakt orthopädischer Patienten. *Anaesthesist* 1975; 24:507-516.
13. **Maver PH.**: Dextran, an antigen in man. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953; 83:879.
14. **Lorenz W, Dopenicke A, Messmer K, Reimann HJ, Thermann M, Lahn W, Berr J, Schmal A, Dormann P, Ragenfuss P, Hamelmann H.**: Histamine release in human subjects by modified gelatin (Haemacel) and dextran: An explanation for anaphylactoid reactions observed under clinical conditions? *Br J Anaesth* 1976; 48:151-165.
15. **Lorenz W, Doenicke A, Freund M, Schmal A, Dormann P, Praetorius B, Schurk-Bulich M.**: Plasmahistaminspiegel beim menschen nach rascher infusion von hydroxyathylstärke: Ein betrag zur frage allergischer oder anaphylaktoider reaktionen nach gabe eines neuen plasmasubstituts. *Anaesthesist* 1975; 24:228-230.
16. **Lorenz W, Seidel W, Doenicke A, Tauber R, Reimann H J, Uhlig R, Mann G, Dormann P, Schmal A, Hafner G, Hamelmann H.**: Elevated plasma histamine concentrations in surgery: Causes and clinical significance. *Klin Wochenschr.* 1974; 52:419-425.
17. **Maurer PH, Berardinelli B.**: Immunologic studies with hydroxyethyl starch (HES) a proposed plasma expander. *Transfusion* 1968; 8:265-268.
18. **London MJ, Ho JS, Tiedmann JK, Verrier ED, Levin J, Merrick SH, Hanley FL, Browner WS, Mangano DT.**: A randomized clinical trial of 10% pentastarch (low molecular weight hydroxyethyl starch) versus 5% albumin for plasma volume expansion after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1989; 97:785-797.
19. **Rackow, EC, Mecher C, Astiz ME, Griffel M, Falk JL, Weil MH.**: Effects of pentastarch and albumin infusion on cardiorespiratory function and coagulation in patients with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Crit Care Med* 1989; 17:394-398.
20. **Waxman K, Holness R, Tominaga G, Chela P, Grimes J.**: Hemodynamic and oxygen transport effects of pentastarch in burn resuscitation. *Ann Surg* 1989; 209:341-345.
21. **Study Group.**: Hypervolemic hemodilution treatment of acute stroke. Results of a randomized multicenter trial using Pentastarch. The hemodilution in stroke study group. *Stroke* 1989; 20:317-323.