

## Documento «Sevilla» de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica

Coordinador: Ramón Leal

*Autores:* Ignacio Alberca, M.<sup>a</sup> Soledad Asuero, José L. Bóveda, Nelly Carpio, Enric Contreras, Enrique Fernández-Mondéjar, Alejandro Forteza, José A. García-Erce, Abelardo García de Lorenzo, Carmen Gomar, Aurelio Gómez, Juan V. Llau, María F. López-Fernández, Victoria Moral, Manuel Muñoz, José A. Páramo, Pablo Torrabadella, Manuel Quintana y Calixto Sánchez

El Documento de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica (ATSA) ha sido elaborado por un panel de expertos pertenecientes a 5 sociedades científicas. Han participado y patrocinado las sociedades españolas de Anestesiología (SEDAR), Medicina Intensiva (SEMICYUC), Hematología y Hemoterapia (AEHH), Transfusión sanguínea (SETS) y Trombosis y Hemostasia (SETH). Las alternativas a la transfusión se han clasificado en farmacológicas y no farmacológicas, con un total de 4 módulos y 12 tópicos. La disminución de las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos fue la principal variable objetivo. El grado de cumplimiento de este objetivo, para cada ATSA, se llevó a cabo siguiendo la metodología Delphi, que clasifica el grado de recomendación desde «A» (apoyado por estudios controlados) hasta «E» (estudios no controlados y opinión de expertos). Los expertos concluyeron que la mayor parte de las indicaciones de las ATSA se sustentan en grados de recomendación medios y bajos, «C», «D» o «E», precisándose nuevos estudios controlados.

*Palabras clave:* Transfusión. Sangre alogénica. Alternativas. Sangrado. Anemia. Consenso.

The «Seville» Consensus Document on Alternatives to Allogenic Blood Transfusion

The Consensus Document on Alternatives to Allogenic Blood Transfusion (AABT) has been drawn up by a panel of experts from 5 scientific societies. The Spanish Societies of Anesthesiology (SEDAR), Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC), Hematology and Hemotherapy (AEHH), Blood Transfusion (SETS) and Thrombosis and Hemostasis (SETH) have sponsored and participated in this Consensus Document. Alternatives to blood transfusion have been divided into pharmacological and non-pharmacological, with 4 modules and 12 topics.

The main objective variable was the reduction of allogenic blood transfusions and/or the number of transfused patients. The extent to which this objective was achieved by each AABT was evaluated using the Delphi method, which classifies the grade of recommendation from A (supported by controlled studies) to E (non-controlled studies and expert opinion). The experts concluded that most of the indications for AABT were based on middle or low grades of recommendation, «C», «D», or «E», thus indicating the need for further controlled studies.

*Key words:* Transfusion. Allogenic blood. Alternatives. Bleeding. Anemia. Consensus.

### INTRODUCCIÓN

Las transfusiones de sangre alogénica (TSA) procedentes de donantes altruistas se han usado desde hace más de 100 años como parte del tratamiento de la anemia. Actualmente, sólo debería ser aceptable administrar una TSA para aumentar el transporte de oxígeno en pacientes con deuda tisular de oxígeno. Este uso restrictivo de la TSA obedece a varias razones, como son la escasez de sangre, la imposibi-

lidad de lograr un riesgo cero para este producto biológico, la falta de evidencia de que la TSA pueda incrementar el consumo o disminuir la deuda tisular de oxígeno en pacientes seleccionados y, sobre todo, la existencia de una asociación entre la administración de TSA y el incremento de la morbimortalidad. Por ello, diversas sociedades científicas han auspiciado el desarrollo de guías de práctica clínica y recomendaciones, basadas en la mejor evidencia disponible, sobre las indicaciones de la TSA, cuyo objetivo último es racionalizar el uso de la TSA.

Sin embargo, el uso racional de la sangre no es la única medida para reducir el número y la frecuencia de las TSA. Se puede definir las alternativas a la TSA (ATSA) como toda medida encaminada a disminuir los requerimientos transfusionales y, por tanto, la transfusión de hemoderivados. En las últimas décadas se ha asistido a una proliferación en el número y la frecuencia de uso de las ATSA, a veces sin la suficiente evidencia científica que justifique su uso generalizado. La falta de guías de práctica clínica en la implantación de las ATSA puede conducir a variabilidad entre centros y, consecuentemente, a infrautilizarlas o sobreutilizarlas.

El presente documento de consenso, denominado *Documento «Sevilla» de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica*, surge, pues, de la necesidad de generar recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible sobre las indicaciones de las ATSA. El objetivo de este documento es asesorar a todos los profesionales involucrados en el manejo de las transfusiones sanguíneas y sus alternativas, en cualquier escenario donde éstas sean necesarias, aunque, lógicamente, no pretende sustituir el criterio del médico que posee todos los datos clínicos de un determinado paciente.

### Panel de expertos

Las sociedades científicas de ámbito nacional correspondientes a las especialidades de anestesiología y reanimación, hematología y hemoterapia y medicina intensiva, han seleccionado 6 expertos de cada una de ellas para configurar el presente documento.

Ha participado un total de 5 sociedades científicas: SEDAR (Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor), SEMICYUC (Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias), AEHH (Asociación Española de Hematología y Hemoterapia), SETS (Sociedad Española de Transfusión Sanguínea) y SETH (Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia). Las 3 últimas sociedades participan conjuntamente con 7 miembros.

La elección de expertos la han realizado las propias sociedades, atendiendo a su cualificación y pericia en el campo de las transfusiones de sangre y sus alternativas, y todas ellas avalan las conclusiones del documento. El foro de consenso (19 miembros en total) se ha reunido en 2 ocasiones

DOCUMENTO «SEVILLA» DE CONSENSO SOBRE ALTERNATIVAS A LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA

(Madrid, en diciembre de 2004, y Sevilla, en marzo de 2005) para consensuar la metodología de trabajo y la redacción del manuscrito.

**Metodología**

Las recomendaciones se han graduado con categorización acorde con la metodología Delphi. Los artículos han sido seleccionados a través de MEDLINE, publicados preferentemente en los últimos 10 años, y clasificados desde estudios controlados, aleatorizados, con muestras muy amplias de pacientes, a estudios no controlados y opiniones de expertos (tabla 1).

Para el objetivo de este documento, el panel de expertos clasificó las ATSA en 2 grupos: *ATSA farmacológicas* y *ATSA no farmacológicas*. Posteriormente, a fin de conseguir una división más funcional de las ATSA, se han subclasificado en un total de 4 módulos y 12 temas. Cada uno de los temas fue inicialmente desarrollado por, al menos, 2 miembros de cada especialidad, y posteriormente sus conclusiones fueron discutidas y criticadas por el resto del panel de expertos. En todos los casos hubo consenso en la selección de artículos y en las recomendaciones finales.

La *disminución de las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos* fue la principal variable objetivo. Sin embargo, cuando este objetivo, a juicio de los expertos, *no era aplicable o no existían datos*, se eligió otras variables objetivo secundarias, como la disminución del sangrado, de la mortalidad o de la estancia hospitalaria. Sólo en casos muy especiales los expertos hacen especial mención a otras variables objetivo. Además, en todos los temas se hace hincapié en la seguridad del producto.

Todos los expertos estuvieron de acuerdo en el concepto de que la aceptación de la anemia normovolémica es, en realidad, la primera ATSA. El umbral de hemoglobina a partir del cual se prescribe una transfusión de concentrado de hematies (umbral transfusional) debería estar íntimamente relacionado con la capacidad del paciente para tolerar la anemia normovolémica y, por consiguiente, con su reserva cardiopulmonar. Tras aceptar la necesidad de aplicar un criterio restrictivo de transfusión como primera medida para reducir el número y la frecuencia de las TSA, el umbral transfusional no fue incluido entre los temas de consenso. Por otra parte, en el documento sólo se ha considerado las alternativas a la transfusión de concentrado de hematies y no de otros componentes sanguíneos como plasma y plaquetas.

Cada experto participante completó un formulario relativo a conflicto de intereses y el listado total de todos los conflictos potenciales se incluye en el documento. Ningún miembro de la industria farmacéutica ha participado, financiado ni auspiciado el documento de consenso.

La mayoría de las recomendaciones del presente documento no se sustentan en altos grados de evidencia. En muchos

casos la evidencia disponible es de grados C, D o E. Se debería tener en cuenta estas consideraciones ante la toma de decisiones con un determinado paciente.

**ALTERNATIVAS FARMACOLÓGICAS PARA EVITAR O DISMINUIR EL SANGRADO**

**Factor VII recombinante activado**

El factor VII activo recombinante (rFVIIa) promueve la formación de un coágulo de fibrina en lugares donde hay lesión vascular, formando un complejo con el factor tisular expuesto y actuando también en las plaquetas activadas. Está aprobado su uso para la prevención y el tratamiento de hemorragias en hemofílicos con inhibidor, deficiencia congénita de factor VII y trombostenia de Glanzmann. Debido a su mecanismo de acción, también se ha indicado que podría ser eficaz en situaciones clínicas que cursan con hemorragias incoercibles a pesar de las medidas convencionales.

*Tratamiento de la hemorragia aguda espontánea intracraneal*

*La administración de rFVIIa disminuye el volumen del hematoma y mejora el resultado clínico.* Recomendación C.

Recomendación basada en un reciente estudio multicéntrico<sup>1</sup>, dosis-respuesta, doble ciego controlado con placebo, que incluyó a 399 pacientes. La administración de rFVIIa (40-160 µg/kg), durante las primeras 3 h desde el inicio de los síntomas, redujo la mortalidad (en relación con placebo, reducción del 35%; *odds ratio* [OR] supervivencia = 1,8; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,1-3,0; p < 0,02), el volumen de hematoma y las secuelas neurológicas. La incidencia de episodios tromboembólicos fue del 7% de los pacientes tratados con factor VII y del 2% del grupo a placebo, sin diferencias significativas<sup>1</sup>.

*Coagulopatía y/o hemorragias asociadas a alteraciones hepáticas*

*La administración de rFVIIa disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos.* Recomendación C-D.

Pacientes cirróticos en estadios Child-Pugh B y C, con hemorragia digestiva alta por varices. Un estudio clínico aleatorizado mostró que la adición temprana (la primera dosis antes de la endoscopia) de rFVIIa (100 µg/kg/6 h x 8 dosis) al tratamiento habitual endoscópico y farmacológico disminuyó la hemorragia gastrointestinal en las primeras 24 h, pero no los requerimientos transfusionales en relación con placebo<sup>2</sup>. Los mejores resultados se obtuvieron en pacientes con enfermedad más avanzada y coagulopatía más severa. No se observaron diferencias en la prevalencia de complicaciones tromboembólicas entre los grupos. Recomendación C.

TABLA 1

**Niveles de evidencia y grados de recomendación**

Niveles de evidencia	Grados de recomendación
I. Estudios aleatorizados, controlados, con muestras amplias, objetivos claros y escasos falsos positivos y negativos	A. Sustentado por 2 estudios de nivel I
II. Estudios aleatorizados, controlados, con muestras pequeñas, resultados inciertos y moderados falsos positivos y negativos	B. Sustentado por 1 estudio de nivel I
III. Estudios no aleatorizados, con controles contemporáneos	C. Sustentado por estudios de nivel II
IV. Estudios no aleatorizados, con controles históricos y opinión de expertos	D. Sustentado por estudios de nivel III
V. Casos aislados, estudios no controlados y opinión de expertos	E. Sustentado por estudios de nivel IV o V

Metaanálisis y revisiones Cochrane se consideran nivel I.

*Pacientes con enfermedad hepática y coagulopatía que precisan procedimientos invasivos.* La administración profiláctica de rFVIIa corrige la coagulopatía asociada en más del 70% en un corto espacio de tiempo (< 10 min), efecto que es más duradero con dosis elevadas (80-120 µg/kg). Ello permite la realización más segura de procedimientos con riesgo hemorrágico, como biopsia hepática, y evita la administración de grandes volúmenes de plasma<sup>3</sup>. Sin embargo, se precisa de más estudios antes de recomendar rFVIIa como profilaxis previa a la realización de una biopsia hepática laparoscópica. Recomendación D.

*Pacientes en el período preoperatorio inmediato del trasplante ortotópico hepático o hepatectomía parcial.* En un estudio multicéntrico, doble ciego, que evaluó 2 dosis (20 y 80 µg/kg) en el preoperatorio de hepatectomía parcial, se demostró una reducción de los requerimientos transfusionales, al igual que en un estudio piloto en trasplante hepático, sin aumento de episodios tromبóticos sistémicos<sup>4</sup>. Se precisa de más estudios para validar estos resultados y también evaluar la seguridad del procedimiento, ya que se observó algún caso de trombosis de la arteria hepática. Recomendación D.

#### *Tratamiento de la hemorragia crítica en traumatología*

*La administración de rFVIIa disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos.* Recomendación C.

Un reciente ensayo clínico, con 277 pacientes (143 con traumatismo cerrado y 134 con traumatismo penetrante) a los que se administró 3 dosis de rFVIIa (200, 100 y 100 µg/kg) o placebo, ha demostrado una reducción significativa de los requerimientos transfusionales en los pacientes con traumatismo cerrado, así como una tendencia en aquellos con traumatismo penetrante<sup>5</sup>. Las series publicadas son heterogéneas respecto a las dosis (intervalo, 50-120 µg/kg), seguimiento del tratamiento y tiempo transcurrido hasta cesar la hemorragia, si bien señalan que el tratamiento precoz puede ser mejor que el tardío<sup>6</sup>.

#### *Profilaxis de la hemorragia en pacientes sometidos a prostatectomía retropúbica*

*La administración de rFVIIa disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos.* Recomendación C.

La evidencia se deriva de un pequeño estudio aleatorizado que comparaba la administración de 2 dosis de rFVIIa (20 y 40 µg/kg) frente a placebo<sup>7</sup>. La administración de rFVIIa redujo significativamente las pérdidas sanguíneas perioperatorias. Aunque en el ensayo no se observó ningún efecto adverso, no se puede extraer conclusiones definitivas en cuanto a la seguridad de esta actuación.

#### *Cirugías con alto riesgo hemorrágico (cardíaca, espinal, ortopédica)*

*La administración de rFVIIa disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos.* Recomendación E.

Se ha publicado numerosos casos aislados y pequeñas series que describen un efecto positivo de la utilización de rFVIIa en este tipo de situaciones. El tipo de paciente, la dosis de rFVIIa y el número de dosis administradas son muy heterogéneas, por lo que no puede establecerse una indicación precisa<sup>8</sup>.

#### *Seguridad*

El principal efecto adverso relacionado con el empleo de factor VII es su posible trombogenicidad, con una incidencia de

episodios adversos graves inferior al 1%. El riesgo tromبótico es, por consiguiente, relativamente bajo e inferior al observado con otros concentrados de factores de coagulación.

#### *Conclusiones*

La administración de rFVIIa constituye una ATSA especialmente útil para reducir el sangrado y/o los requerimientos transfusionales en diversos procedimientos médicos o quirúrgicos que cursan con hemorragia masiva no controlada con los métodos convencionales. El empleo de rFVIIa (80-120 µg/kg) puede estar indicado en estas situaciones cuando otras medidas terapéuticas han fracasado o resultan insuficientes<sup>9</sup>, como se ha podido confirmar recientemente en una serie analizada en España<sup>10</sup>.

Para la hemorragia intracraneal, la dosis indicada es 80 µg/kg, administrada precozmente. Otra indicación emergente es como profilaxis en cirugías con alto riesgo hemorrágico, en cuyo caso la dosis puede ser inferior (20-60 µg/kg). Se recomienda en todos los casos el seguimiento riguroso de posibles complicaciones tromбóticas. El rFVIIa está contraindicado en pacientes irrecuperables y debe utilizarse con precaución, valorando riesgo/beneficio, en pacientes con historia de episodios tromboembólicos.

#### *Aprotinina*

La aprotinina es un polipéptido formado por 58 aminoácidos. Se encuentra fundamentalmente en los mastocitos de los mamíferos y se comercializa a partir de pulmón bovino. Su mecanismo de acción es básicamente antifibrinolítico y dependiente de la dosis; actúa inhibiendo la tripsina, la plasmina y la calicreína plasmática y tisular. El resultado final es la disminución de formación de productos de degradación del fibrinógeno, el incremento de la actividad de la  $\alpha_2$ -antiplasmina y el descenso de la actividad de la plasmina. Posee además un efecto antiinflamatorio, modulando la activación y la migración de neutrófilos, la liberación de citocinas proinflamatorias y otras sustancias con efectos deletéreos en diferentes tejidos.

#### *Cirugía cardíaca*

*La administración de aprotinina disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos.* Recomendación A.

Más de 60 estudios aleatorizados placebo-control, que incluyen alrededor de 7.000 pacientes, y varios metaanálisis demuestran que las dosis altas de aprotinina son eficaces en disminuir la tasa de transfusión en un 30% (24-39%), el riesgo absoluto de ser transfundido en un 20% (16-25%), la tasa de reintervención por sangrado (riesgo relativo [RR] = 0,40; intervalo, 0,25-0,66), el sangrado por los drenajes torácicos (35-81%) y el número de unidades transfundidas por paciente (1,1; intervalo, 0,69-1,47)<sup>11-14</sup>.

Existen diversos protocolos de administración del fármaco:

1. Dosis altas (protocolo Hammersmith): 2 millones KIU (millones de unidades inhibitoras de calicreína) antes de la cirugía, seguidas de una infusión de 0,5 millones KIU/h hasta el cierre esternal más 2 millones KIU en el cebado de la bomba de CEC.

2. Dosis intermedias: 3 millones KIU.

3. Dosis «sólo cebado»: 2 millones KIU en la bomba del oxigenador<sup>13</sup>.

Actualmente hay un consenso casi total en que su uso es beneficioso para el descenso de la hemorragia perioperatoria y el ahorro de derivados sanguíneos en cirugía cardíaca<sup>11,12</sup>.

### *Cirugía hepática*

*La administración de aprotinina disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos.* Recomendación C.

### *Trasplante hepático*

El estudio europeo EMSALT<sup>15</sup>, comparando dosis altas de aprotinina (n = 46) o dosis intermedias (n = 43) con placebo (n = 48), demostró que los requerimientos transfusionales fueron un 37% inferiores en el grupo tratado con dosis elevadas (p = 0,02) y un 20% en el que se emplearon dosis intermedias. Estos datos indicarían una relación directa entre la dosis y la reducción en las pérdidas sanguíneas.

En general, los resultados son contradictorios, probablemente por las diferencias en las dosis empleadas (habitualmente de 2 millones KIU) y en la técnica quirúrgica<sup>15,16</sup>. Con los datos actuales, no se puede recomendar el empleo de aprotinina de forma sistemática, si bien su administración sí sería beneficiosa en los casos de trasplante hepático asociado a importantes pérdidas sanguíneas y necesidades transfusionales<sup>17</sup>, a pesar de que los requerimientos transfusionales en esta cirugía varían ampliamente entre los diferentes centros y no es posible encontrar fiables predictores de sangrado en general<sup>18</sup>.

### *Resección hepática*

No es posible llegar a conclusiones definitivas sobre el efecto de la aprotinina empleada en esta cirugía, y su uso es controvertido y se limita a pacientes con alto riesgo de sangrado<sup>19</sup>.

### *Cirugía mayor ortopédica*

*La administración de aprotinina disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos.* Recomendación B.

En el único metaanálisis publicado<sup>20</sup> al respecto, se examinan los resultados de 15 estudios clínicos, de los cuales clasifica 7 como de nivel I. La recomendación que se obtiene de este estudio es que dosis elevadas de aprotinina (2 millones KIU + 500.000 KIU/h hasta el final de la cirugía), similares a las empleadas en cirugía cardíaca, son efectivas en casos de cirugía prolongada con importantes pérdidas de sangre (columna, cadera), aunque los estudios sobre su eficacia no son unánimes<sup>20-24</sup>.

### *Seguridad*

Los potenciales efectos secundarios más importantes que se podría observar tras la administración de la aprotinina son:

1. Reacciones de hipersensibilidad: desde erupciones cutáneas hasta reacciones anafilácticas y muerte, con una incidencia global estimada menor del 1%; son más frecuentes y graves en los pacientes a los que se administra el fármaco por segunda vez, sobre todo en los casos en que haya un intervalo menor de 200 días entre ambas dosis.
2. Alteraciones de la función renal, probablemente sólo de importancia en pacientes con disfunción renal previa.
3. Supuesta tendencia trombogénica, no apoyada en evidencias en la actualidad.

Los estudios en cirugía cardíaca llegan a ser contradictorios, pues mientras de algunos de ellos se deduce que su administración no supondría incremento de los efectos adversos observados en los pacientes intervenidos, incluidos los efectos tromboembólicos o la insuficiencia renal<sup>12</sup>, en

un último estudio recientemente publicado se indica que la administración del fármaco sí conllevaría un incremento del riesgo de insuficiencia renal, infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca o alteraciones neurológicas; estos efectos secundarios no se observarían con el empleo de otros antifibrinolíticos (ácido tranexámico o ácido epsilon-aminocaproico)<sup>25</sup>.

### *Conclusiones*

En cirugía cardíaca, la aprotinina reduce los requerimientos transfusionales y la tasa de reintervención por sangrado; debe emplearse con precaución por el aumento de reacciones de hipersensibilidad tras exposición repetida al fármaco y evitar su administración en sujetos con valores preoperatorios de creatinina elevados. Las últimas dudas surgidas sobre la seguridad de su uso por el supuesto incremento de graves efectos secundarios implican la necesidad de replantearse la indicación sistemática de su empleo en cirugía cardíaca.

En cirugía hepática y ortopédica, la aprotinina puede ser útil en la reducción del sangrado y las necesidades transfusionales en pacientes sometidos a trasplante hepático y cirugía ortopédica mayor, fundamentalmente en los casos de alto riesgo hemorrágico. No existe evidencia suficiente proporcionada por estudios aleatorizados para emplear o contraindicar la aprotinina en pacientes con politraumatismos.

### **Antifibrinolíticos sintéticos: ácidos tranexámico y épsilon aminocaproico**

Los ácidos tranexámico (ATX) y épsilon aminocaproico ( $\epsilon$ -ACA) tienen la capacidad de bloquear la fibrinólisis al antagonizar competitivamente la unión del plasminógeno a la fibrina. Han sido utilizados para disminuir el sangrado en afecciones que cursan con hiperfibrinólisis (metrorragias, sangrado digestivo alto y sangrado dental), y para prevenir el sangrado postoperatorio en diversos tipos de cirugía.

### *Ácido tranexámico*

Tiene una potente actividad antifibrinolítica al bloquear la unión del plasminógeno a la fibrina y su activación y transformación en plasmina, de modo reversible. A altas dosis, ejerce un bloqueo enzimático de la plasmina.

**Cirugía programada.** *La administración de ATX disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos.* Recomendación B.

Un metaanálisis realizado por la Cochrane<sup>26</sup> sobre 18 ensayos aleatorizados y controlados, con 1.342 pacientes de cirugía programada tratados con ATX, mostró una reducción del riesgo relativo de transfusión del 34% y una reducción del riesgo absoluto del 17,2%. En los pacientes que precisaron transfusión, el ahorro de concentrados de hematies fue de 1,03 unidades.

**Cirugía cardíaca.** *La administración de ATX disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos.* Recomendación A.

La revisión Cochrane<sup>27</sup> incluyó un total de 18 ensayos controlados y aleatorizados en cirugía cardíaca (1.151 pacientes), con una reducción relativa de transfusión significativa del 29% (el 38% en los trabajos con protocolo transfusional) (OR = 0,50; IC del 95%, 0,34-0,76). En 9 ensayos el ATX no modificó la tasa de reintervención por sangrado, como tampoco la mortalidad.

**Cirugía ortopédica.** *La administración de ATX disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos.* Recomendación C.

Tres estudios sobre prótesis total de cadera<sup>28-30</sup> demuestran que la administración de ATX (10-15 mg/kg) reduce el sangrado posquirúrgico y la necesidad de transfusión cuando se administra al inicio de la intervención.

**Trasplante hepático ortotópico.** *La administración de ATX disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos.* Recomendación C.

Esta indicación para la reducción transfusional en el trasplante hepático ortotópico (THO) no está aún clarificada. Si bien 3 ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados y controlados<sup>31-33</sup> demuestran que la administración profiláctica de ATX reduce las pérdidas hemáticas, sólo uno de ellos<sup>31</sup> es capaz de demostrar una reducción significativa en la transfusión de concentrados de hematíes. Recientemente, un nuevo ensayo clínico<sup>34</sup> aleatorizado y doble ciego que compara ATX con aprotinina en 127 pacientes no encuentra diferencias en los requerimientos transfusionales. Ello apunta a que, si bien el ATX puede neutralizar la hiperfibrinólisis, no necesariamente reduce los requerimientos de las transfusiones.

**Metrorragias.** *La administración de ATX disminuye las pérdidas menstruales de sangre.* Recomendación B.

Un metaanálisis de la Cochrane<sup>35</sup> sobre 4 ensayos clínicos mostró una reducción del 40% del volumen de la menstruación.

**Hemorragia gastrointestinal.** *La administración de ATX disminuye las pérdidas de sangre y mejora el resultado clínico.* Recomendación B.

Un metaanálisis<sup>36</sup> que incluyó a 1.267 pacientes con *ulcus* y erosiones de mucosas, tratados con ATX en dosis de 3-6 g/día i.v. durante 3 días, observó una reducción del 20-30% del sangrado recurrente, evitó la cirugía en el 40% de los casos y se redujo la mortalidad en el 40%. A pesar de estos excelentes resultados, se usa poco debido a la eficacia de otros fármacos y los tratamientos endoscópicos.

#### Ácido épsilon aminocaproico

El  $\epsilon$ -ACA es un análogo sintético de la lisina que inhibe competitivamente la unión del plasminógeno a los residuos de lisina sobre la superficie de fibrina, lo que evita la conversión del plasminógeno en plasmina. Además previene la degradación del receptor plaquetario, la glucoproteína Ib, por efecto de la plasmina, y preserva así la función plaquetaria.

**Cirugía cardíaca.** *La administración de  $\epsilon$ -ACA disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos.* Recomendación B

Se ha podido evaluar 4 ensayos aleatorizados y controlados, con 208 pacientes, de la revisión Cochrane<sup>37</sup>. No pudo demostrarse una disminución significativa de la transfusión de concentrado de hematíes. Sin embargo, un metaanálisis<sup>38</sup> analizó 9 estudios donde se comparó  $\epsilon$ -ACA con placebo en 302 pacientes. El  $\epsilon$ -ACA redujo el número de las transfusiones (OR = 0,32;  $p < 0,005$ ). No hubo diferencias en los efectos adversos trombóticos.

**Trasplante hepático ortotópico.** *La administración de  $\epsilon$ -ACA disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos.* Recomendación D.

Estudios controlados con muestras poco numerosas no han encontrado beneficio en la utilización de  $\epsilon$ -ACA, frente al placebo, respecto a la reducción de los requerimientos transfusionales. Los resultados, sin embargo, están mediatizados por el escaso número de pacientes incluidos<sup>31</sup>, a lo que se añade la falta de especificación de las dosis empleadas<sup>39</sup>. Un estudio retrospectivo<sup>40</sup> con 36 pacientes tampoco mostró reducción en los requerimientos transfusionales.

**Hemorragia subaracnoidea.** *La administración de  $\epsilon$ -ACA mejora el resultado clínico del paciente.* Recomendación E.

Estudios con escaso número de pacientes muestran, en ocasiones, mayor mortalidad y sin mejoría respecto a la recurrencia de la hemorragia<sup>41</sup>.

**Cirugía ortopédica.** *La administración de  $\epsilon$ -ACA disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos.* Recomendación E.

Un ensayo<sup>42</sup> demostró que el  $\epsilon$ -ACA en cirugía de escoliosis (36 pacientes) reducía significativamente la pérdida de sangre y la TSA, sobre todo en el postoperatorio inmediato, sin un incremento de los eventos trombóticos. Un estudio reciente, aleatorizado, controlado y doble ciego<sup>43</sup>, en 69 pacientes con neoplasia y sometidos a cirugía ortopédica, no encontró diferencias significativas en las pérdidas sanguíneas entre ambos grupos.

#### Seguridad

A pesar de que se ha atribuido a estos agentes un cierto riesgo trombogénico, basándose en aportaciones individuales a la literatura médica, los estudios aleatorizados no han demostrado que el uso de antifibrinolíticos aumente el riesgo de episodios trombóticos, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa o embolia pulmonar. Son fármacos por lo general bien tolerados.

#### Conclusiones

Los agentes antifibrinolíticos (ATX y  $\epsilon$ -ACA) se utilizan en un amplio abanico de condiciones hemorrágicas o de riesgo hemorrágico. Han mostrado eficacia en la reducción de las pérdidas sanguíneas, en las necesidades transfusionales y en el número de reintervenciones por sangrado en ciertas cirugías generales programadas, en la cirugía cardíaca y en la ortopédica. No parece que haya diferencias importantes entre los diferentes agentes antifibrinolíticos.

#### Desmopresina

La desmopresina (DDAVP) es un análogo sintético de la vasopresina utilizado en el tratamiento de la diabetes insípida. Junto a su efecto antidiurético, muestra propiedades hemostáticas derivadas de su capacidad de incrementar la adhesión plaquetaria (aumenta la expresión del receptor de la GPIb plaquetario) y de incrementar los valores plasmáticos de los factores VIII y de Von Willebrand desde sus lugares de producción en la célula endotelial del sinusoides hepático. Este incremento (en un factor de 3-4 veces) se produce 30-60 min después de la administración i.v. (0,3  $\mu$ g/kg) o 60-90 min después de la administración subcutánea o intranasal, con una duración media del incremento de 5-10 h. Estas propiedades farmacológicas han favorecido la utilización de DDAVP en el tratamiento de trastornos hemorrágicos congénitos y del sangrado perioperatorio inducido por fármacos antiagregantes o el asociado a cirugía cardíaca y ortopédica.

DOCUMENTO «SEVILLA» DE CONSENSO SOBRE ALTERNATIVAS A LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA

### *Cirugía cardíaca y ortopédica*

*La administración de DDAVP disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos. Recomendación C.*

No se ha demostrado que la DDAVP administrada de forma profiláctica disminuya, de forma global, la proporción de pacientes transfundidos, aunque se detectó un discreto efecto ahorrador de transfusión en algunas subpoblaciones concretas<sup>44,45</sup>: a) pacientes con alto flujo por drenajes (> 1.100 ml/24 h) (RR = 0,66; IC del 95%, 0,56-0,77); b) pacientes tratados con ácido acetilsalicílico (AAS) hasta el momento justo de la cirugía (OR = 0,21; IC del 95%, 0,07-0,62). Un metaanálisis más reciente<sup>46</sup>, realizado sobre 18 estudios con un total de 1.295 pacientes, ha determinado que en los sujetos tratados con DDAVP el RR combinado de exposición a la transfusión de glóbulos rojos alogénicos fue de 0,95 (IC del 95%, 0,86-1,06). La utilización de DDAVP no redujo significativamente la pérdida sanguínea (diferencia de promedios ponderada [DPP] = -114,3 ml; IC del 95%, -258,8-30,2 ml) ni el volumen de hematíes transfundidos (DPP = -0,35 unidades; IC del 95%, -0,70-0,01 unidades).

### *Seguridad*

No se ha observado efectos estadísticamente significativos en la mortalidad y el infarto de miocardio no fatal en los pacientes tratados con DDAVP, en comparación con el grupo control (RR = 1,72; IC del 95%, 0,68-4,33; y RR = 1,38; IC del 95%, 0,77-2,50, respectivamente). En los pacientes tratados con DDAVP el RR de necesitar una nueva intervención a causa de hemorragia es de 0,69 (IC del 95%, 0,26-1,83)<sup>46</sup>.

### *Conclusiones*

No hay pruebas concluyentes que permitan afirmar que la DDAVP disminuya las transfusiones perioperatorias en pacientes sin trastornos hemorrágicos congénitos. Estos datos indican que no hay beneficio en utilizar la DDAVP como un medio para reducir las transfusiones perioperatorias.

## **ALTERNATIVAS FARMACOLÓGICAS PARA ESTIMULAR LA ERITROPOYESIS**

### **Hierro y otros factores hematínicos**

Para la que la eritropoyesis se desarrolle de una manera efectiva, además de la eritropoyetina (EPO), es necesario que haya un aporte adecuado de hierro (Fe), vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico. El déficit de hematínicos condiciona la aparición de una eritropoyesis inadecuada y, en su evolución, una anemia de carácter central arregenerativa (con cifra de reticulocitos disminuida). Sin embargo, no existen publicaciones en las que se relacione el tratamiento del déficit de ácido fólico y/o vitamina B<sub>12</sub> con una reducción de los requerimientos transfusionales en pacientes quirúrgicos, por lo que en este apartado sólo se evaluará la eficacia del tratamiento con hierro.

### *Tratamiento preoperatorio con hierro oral en cirugía mayor electiva*

*La administración de hierro oral es eficaz en la corrección de la anemia ferropénica, en la disminución de las transfusiones de sangre alogénica y/o del número de pacientes transfundidos. Recomendación B.*

En cirugía electiva ortopédica y colorrectal, 2 estudios han demostrado que el tratamiento de la anemia con hierro oral es eficaz en corregirla y reducir la tasa transfusional<sup>47,48</sup>.

### *Tratamiento preoperatorio con hierro intravenoso en cirugía mayor electiva*

*La administración intravenosa de hierro es eficaz en la corrección de la anemia preoperatoria y disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos. Recomendación B.*

En la cirugía del cáncer gastrointestinal, 2 estudios aleatorizados, aunque con escasos pacientes, han demostrado que el tratamiento preoperatorio con hierro intravenoso (i.v.) más dosis bajas de EPO aumenta las concentraciones de hemoglobina y reduce los requerimientos transfusionales<sup>49,50</sup>.

### *Ferroterapia coadyuvante de la donación preoperatoria de sangre autóloga. Sin EPO*

*La administración de hierro oral o intravenoso facilita la obtención de las unidades solicitadas en los programas de la donación preoperatoria de sangre autóloga (DPSA). Recomendación C.*

En un estudio aleatorizado, el rendimiento del programa de DPSA en el grupo tratado con dosis altas de hierro oral fue superior al del grupo placebo, pero no se observó un efecto beneficioso de la adición de hierro i.v.<sup>51</sup>. En otro estudio aleatorizado no se apreció ningún beneficio de la administración de hierro oral o i.v. en pacientes sin deficiencia de hierro y no estimulados con EPO<sup>52</sup>. En cambio, cuando se solicita 4 unidades autólogas, en mujeres se obtiene un mayor rendimiento de la DPSA con hierro i.v. que con hierro oral<sup>53</sup>.

### *Ferroterapia coadyuvante de la donación preoperatoria de sangre autóloga. Con EPO*

*La administración de hierro intravenoso junto con EPO facilita la obtención de las unidades solicitadas en los programas de DPSA en pacientes ferropénicos y/o con enfermedad inflamatoria. Recomendación C.*

El tratamiento con EPO en la DPSA debería evitarse en pacientes ferropénicos, a no ser que se suplemente con hierro i.v.<sup>54</sup>, sobre todo en presencia de enfermedad inflamatoria como la artritis reumatoide<sup>55</sup>. En las anemias leves (Hb, 110-130 g/l) y sin ferropenia, la vía de administración del suplemento de hierro no modifica la respuesta eritropoyética de la EPO<sup>56</sup>.

### *Tratamiento perioperatorio con hierro intravenoso en cirugía mayor*

*La administración perioperatoria de hierro intravenoso reduce las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos. Recomendación C.*

En cirugía ortopédica de rodilla y cadera y en cirugía traumatólogica por fractura de cadera, se ha descrito una reducción de la TSA y de la morbilidad postoperatoria (infección postoperatoria) mediante la administración perioperatoria de hierro i.v., con o sin EPO, y la aplicación de criterios transfusionales restrictivos<sup>57-60</sup>.

### *Tratamiento con hierro intravenoso de la anemia del paciente crítico*

*La administración de hierro intravenoso mejora las concentraciones de hemoglobina y disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos. Recomendación C.*

En pacientes críticos, médicos o quirúrgicos, la administración de hierro i.v., con o sin EPO, reduce la tasa transfusional y además parece asociarse a una disminución de la respuesta inflamatoria y de la mortalidad<sup>61</sup>.

### Seguridad

Se considera al hierro sacarato la formulación de hierro i.v. más segura, seguida del hierro gluconato. Debido al riesgo de reacciones agudas graves, no se recomienda el uso de hierro dextrano. El hierro sacarato parece ser seguro, incluso para pacientes con intolerancia al hierro dextrano, el hierro gluconato o ambos. Menos de un 0,5% de los pacientes que reciben hierro i.v. presentan efectos secundarios, mientras que éstos pueden presentarse en hasta un 40% de los pacientes tratados con hierro oral. Un estudio, que incluyó a 32.566 pacientes en hemodiálisis, no pudo demostrar una relación entre la dosis de hierro i.v. recibida y la mortalidad<sup>62</sup>, lo que indica que la asociación entre administración de hierro i.v. e infección o mortalidad encontrada en otros estudios se debió a la presencia de factores de confusión. No obstante, dado que la administración de hierro i.v. siempre da lugar a la presencia de hierro libre, es aconsejable evitar la administración de hierro i.v. en pacientes con infección activa.

### Conclusiones

En el período preoperatorio, los pacientes afectados de anemia ferropénica deben ser tratados con hierro oral. En caso de anemias ferropénicas moderadas o graves, intolerancia o mala absorción del hierro oral o si se dispone de poco tiempo sin posibilidad de demora quirúrgica, debería utilizarse hierro i.v., con o sin EPO.

La administración perioperatoria de hierro i.v., con o sin EPO, en cirugía mayor, así como en pacientes críticos, reduce las transfusiones alogénicas y puede disminuir la morbilidad, mientras que el hierro oral no es efectivo. No obstante, hay muy poca experiencia con el tratamiento de hierro i.v. en pacientes críticos.

En los programas de DPSA, la administración de hierro oral facilita la obtención de las unidades solicitadas en pacientes ferropénicos, mientras que el hierro intravenoso sería útil en pacientes con enfermedad inflamatoria, en los que se solicitan más de 4 unidades y en los que reciben tratamiento coadyuvante con EPO.

El hierro intravenoso presenta mejor tolerabilidad que el hierro oral y no parece aumentar el riesgo de infección o la mortalidad, y el hierro sacarato es la formulación más segura.

### Eritropoyetina recombinante

La EPO recombinante obtenida por ingeniería genética, fue autorizada inicialmente para tratar la anemia de la insuficiencia renal crónica. Tras su administración por vía subcutánea o intravenosa, remedia los efectos de la EPO endógena y estimula la eritropoyesis, al inhibir la apoptosis de los precursores eritroides y promover su proliferación y maduración a eritrocitos.

En la actualidad sus indicaciones se han ampliado para corregir la anemia y evitar la TSA de pacientes con quimioterapia, en neoplasias no mieloides, en programas de donación preoperatoria de sangre autóloga, en cirugía ortopédica programada y para casos de anemia en pacientes críticos y pediátricos<sup>63</sup>, siguiendo siempre 3 recomendaciones fundamentales: a) sólo debe usarse EPO en pacientes candidatos a cirugías con pérdidas sanguíneas importantes o en estado crítico cuando la Hb sea < 13 g/dl; b) se considera terapéutico el aumento de 1 g/dl en los valores de hemoglobina (Hb), y c) nunca se debe superar valores de Hb de 15 g/dl en el curso del tratamiento.

La respuesta clínica a la administración de EPO es el aumento de reticulocitos en sangre periférica entre 4 y 10 días,

y el de hematíes entre 1 y 2 semanas. La intensidad de dicha respuesta no depende de la edad ni del sexo de los pacientes, sino de la dosis de EPO administrada, de factores que influyen la eritropoyesis, tales como la existencia de enfermedad sistémica crónica y/o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, y de la disponibilidad de sustratos indispensables para la eritropoyesis: hierro, vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico.

### Cirugía ortopédica

*La administración preoperatoria de EPO en pacientes con anemia moderada (Hb > 10 y < 13 g/dl) candidatos a cirugía protésica disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos.* Recomendación A.

En un metaanálisis sobre 3 ensayos aleatorizados, con 684 pacientes con anemia moderada y candidatos a cirugía protésica, la administración preoperatoria de EPO redujo significativamente la tasa de TSA (RR = 0,36; IC del 95%, 0,28-0,62)<sup>64</sup>. Posteriormente, 2 estudios aleatorizados y controlados (896 pacientes) y un estudio de casos y controles (770 pacientes) han documentado una reducción similar del RR de TSA (AOR = 0,3; IC del 95%, 0,21-0,49; p < 0,001)<sup>65-67</sup>.

### Cirugía cardíaca

*La administración de eritropoyetina disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos y mejora la tolerancia a la hemodilución normovolémica intraoperatoria.* Recomendación B.

Un estudio aleatorizado y doble ciego<sup>68</sup> documenta que los pacientes con contraindicación clínica para el programa de DPSA y tratados con 4 dosis de EPO de 500 U/kg i.v. originan una notable reducción del riesgo de TSA perioperatorio (OR = 0,11; IC del 95%, 0,033-0,382; p < 0,0003); además, tienen un mayor rendimiento de la hemodilución normovolémica intraoperatoria (p < 0,001): 562 ml contra 218 ml en el grupo placebo (p < 0,001). Se ha obtenido resultados similares mediante la administración perioperatoria de EPO en niños sometidos a cirugía cardíaca<sup>69</sup>.

### Cirugía de la neoplasia digestiva

*La administración perioperatoria conjunta de eritropoyetina e hierro en pacientes anémicos disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos y la incidencia de complicaciones postoperatorias.* Recomendación B.

Un estudio prospectivo, doble ciego y aleatorizado<sup>70</sup> demostró que los pacientes tratados con EPO i.v., 300 U/kg/día durante 14 días, más hierro i.v., 100 mg/día, mejoraron significativamente los valores de hemoglobina preoperatorios y postoperatorios, y disminuyeron los riesgos de exposición a TSA en un 51% (RR = 0,41) y de complicaciones postoperatorias en un 27,6%. En otros 2 estudios, la administración de EPO con hierro oral redujo el volumen de TSA, pero no el número de pacientes transfundidos<sup>71,72</sup>.

### Pacientes críticos

*La administración de eritropoyetina disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos.* Recomendación B.

Un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego que incluyó 1.302 pacientes críticos<sup>73</sup>, sin evidencia de sepsis ni de insuficiencia renal, comprobó una reducción significativa de las TSA en el grupo tratado con EPO 40.000 U/semana y

## DOCUMENTO «SEVILLA» DE CONSENSO SOBRE ALTERNATIVAS A LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA

ferroterapia oral o i.v., frente al grupo placebo (el 60,4 frente al 50,5%; OR = 0,67; IC del 95%, 0,54-0,83;  $p < 0,01$ ). El descenso de TSA se hizo patente a partir de la primera semana de tratamiento. A pesar de ello, las diferencias en morbimortalidad no fueron significativas entre los grupos.

#### Seguridad

A diferencia de lo observado en pacientes con insuficiencia renal tratados de forma crónica con EPO, no se ha comunicado efectos colaterales adversos en los pacientes quirúrgicos como aumento exagerado del hematocrito, trombocitosis, empeoramiento de estados hipertensivos o complicaciones tromboembólicas.

Los motivos de seguridad del tratamiento preoperatorio con EPO son su brevedad terapéutica y la contraindicación de uso en casos de comorbilidad que pueda predisponer a los efectos colaterales comentados (hipertensión arterial no controlada, antecedentes de infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular, angina inestable, estenosis carotídea crítica, etc.).

En pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con EPO de forma continuada, también se ha comunicado situaciones de hiperpotasemia y anafilaxia y la formación de anticuerpos antiertropoyetina que actúan contra la EPO endógena y exógena y producen eritroblastopenia<sup>63</sup>. Pese a su infrecuencia y posible circunscripción al entorno clínico en el que dichas complicaciones han sido referidas, los controles clínicos de los pacientes quirúrgicos y críticos sometidos a estimulación con EPO deben tener en cuenta estas eventualidades.

#### Conclusiones

La EPO es una alternativa eficaz para reducir las TSA en pacientes quirúrgicos con anemia preoperatoria (Hb < 13 g/dl), candidatos a cirugías con pérdidas hemáticas importantes. La EPO es también una alternativa a la DPSA en casos de contraindicación clínica para la predonación.

Se desconoce cuál es la dosis mínima eficaz de EPO para reducir las TSA en estos pacientes, y su eficacia para reducir las TSA en pacientes críticos con sepsis requiere nuevos estudios.

### ALTERNATIVAS FARMACOLÓGICAS PARA AUMENTAR LA CAPACIDAD TRANSPORTADORA DE OXÍGENO DE LA SANGRE

#### Cristaloides y coloides

La corrección de la hipovolemia asociada a la anemia es prioritaria y constituye la primera alternativa a la transfusión sanguínea (ATSA), a considerar ante cualquier tipo de anemia aguda o subaguda, ya que la tolerancia del organismo a la hipovolemia es mucho menor que a la anemia. Una pérdida importante de la masa eritrocitaria, incluso de un 60%, el organismo puede tolerarla bien, dependiendo de la velocidad de instauración de la anemia. Por el contrario, la pérdida de un 30% de la volemia implica ya *shock* hipovolémico. La anemia crónica suele ser bien tolerada; la aguda, en especial en presencia de hipovolemia, se tolera muy mal. Las soluciones que se administran por vía endovenosa como ATSA y para la corrección de la hipovolemia son: cristaloides y coloides. Los cristaloides más utilizados son las soluciones salinas isotónicas al 0,9%, el lactato Ringer y otras soluciones «balanceadas» como la Hartmann. Son baratas, no alteran la hemostasia ni la función renal y hay una gran experiencia en su empleo. Habitualmente sólo el 25% del

volumen administrado permanece en el espacio intravascular. Los coloides más empleados son los almidones, las gelatinas y la albúmina humana. La controversia entre cristaloides y coloides es tan antigua como polémica<sup>74</sup>.

#### Anemia aguda. Soluciones cristaloides isotónicas

*La administración de soluciones cristaloides isotónicas disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos.* Recomendación A.

Las soluciones cristaloides isotónicas constituyen la terapia inicial para corregir la hipovolemia asociada a la anemia aguda<sup>74-76</sup>. La solución inicial de elección es siempre la cristalóide, mientras que los coloides y hemoderivados se reservarán para los pacientes en los que persiste la inestabilidad hemodinámica a pesar de la infusión de soluciones cristaloides, y aquellos con hemorragia grave (clase III y IV) y/o con sangrado incontrolable<sup>77,78</sup>.

En situaciones de anemia aguda, especialmente en pacientes politraumatizados y una vez que se ha controlado la fuente de hemorragia, la reanimación enérgica precoz dirigida a evitar la hipoperfusión tisular se asocia claramente a una mejor evolución. A los pacientes con *shock* hemorrágico (traumatismo penetrante y sin traumatismo craneal), deben reanimarse de forma suave con cristaloides isotónicos hasta que se controla la fuente de hemorragia<sup>79,80</sup>. En los pacientes con cardiopatías, una expansión de volumen enérgica pero adecuada a un algoritmo de decisión, con unos objetivos adecuados y controlada por un médico experto en este tipo de reanimación, es mucho más adecuada que la restricción de fluidos<sup>81</sup>.

#### Anemia aguda. Soluciones cristaloides hipertónicas

*La administración de soluciones cristaloides hipertónicas disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos.* Recomendación D.

Las soluciones hipertónicas pueden mejorar la hipovolemia y servir como sustitutas de la TSA en pacientes con hemorragia aguda. Sin embargo, no existen claras evidencias de su eficacia<sup>82</sup>. Las soluciones hipertónicas (osmolaridad entre 400 y 2.400 mOsm/l) tendrían las teóricas ventajas de una corrección más rápida de la hipovolemia, mejoría en la contractilidad miocárdica y producir vasodilatación precapilar con la consiguiente mejoría de la perfusión periférica. Tienen un efecto antiedema cerebral. Existen experiencias en *shock* hemorrágico traumático con resultados dispares y se han combinado con coloides para aumentar su permanencia, muy transitoria, en el espacio vascular. El principal riesgo es la hiperosmolaridad iatrogénica por sobrecarga de sodio. La evidencia disponible todavía es limitada para extraer conclusiones, aunque podrían ser útiles en el paciente traumatizado con hipovolemia y edema cerebral<sup>82</sup>.

#### Anemia aguda. Soluciones coloides

*La administración de soluciones coloides disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos.* Recomendación B-C.

Las soluciones de coloides, aunque no son la terapia inicial como ATSA para corregir la hipovolemia en situaciones de hemorragia aguda, pueden emplearse cuando se ha infundido grandes cantidades de cristaloides o se precisa de una corrección rápida de la hipovolemia<sup>83,84</sup>. No existen evidencias concluyentes de que unas sean más efectivas o seguras que otras (dado que los IC que comparan su eficacia son amplios, se precisa de estudios más extensos para poder alcanzar diferencias significativas). Sin embargo, de los coloides, los almidones son los más utilizados<sup>83</sup>.

### *Soluciones coloides. Albúmina*

*La albúmina es el coloide de elección en el tratamiento de la anemia aguda.* Recomendación E.

Las evidencias que apoyan el uso de albúmina como ATSA son controvertidas. Es cara y tiene un riesgo potencial de transmisión de enfermedades infecciosas, al ser un producto biológico. En traumatismos, quemaduras o hipoalbuminemia no existe evidencia de que reduzca la mortalidad, incluso existen fuertes indicios de que la podría incrementar<sup>85</sup>. A pesar de las dudas planteadas por una revisión retrospectiva Cochrane en 1998, en las que se planteaba la posibilidad de que la expansión con albúmina pudiera aumentar la mortalidad de los pacientes críticos<sup>85</sup>, en el amplio y bien diseñado ensayo clínico SAFE (Saline versus Albumin Fluid Evaluation) en reanimación de 6.997 pacientes críticos, no se observaron diferencias de mortalidad a los 28 días empleando en la expansión albúmina al 4% o salino isotónico, aunque hay que señalar que en pacientes traumatizados se apreció una tendencia a mayor mortalidad en los que recibieron albúmina<sup>86</sup>. Un metaanálisis reciente indica que los pacientes críticos que reciben albúmina podrían presentar una reducción en la morbilidad total<sup>87</sup>. Un estudio observacional, multicéntrico de cohortes en 3.147 pacientes críticos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), indicó que la administración de albúmina como expansor de volumen se asociaba de forma significativa con un aumento de la mortalidad a los 30 días, después de corregir con el modelo de riesgo proporcional de Cox, y que en 339 pares de enfermos equilibrados por sus escalas de gravedad, la mortalidad en UCI y hospitalaria era superior en los pacientes que recibieron albúmina respecto a los que no (el 34,8 contra el 20,9% y el 41,3 contra el 27,7%, respectivamente, ambas con  $p < 0,001$ )<sup>88</sup>. En cualquier caso, se trata de pacientes críticos que requieren expansión de volumen, y en ningún estudio hay clara evidencia de que la utilización de albúmina disminuya los requerimientos sanguíneos del paciente.

### *Soluciones coloides. Almidones*

*Los almidones son los coloides de elección en el tratamiento de la anemia aguda.* Recomendación C.

Son los coloides sintéticos más utilizados<sup>83</sup>, con un amplio margen de seguridad y gran experiencia en su uso, para la corrección de situaciones de hipovolemia<sup>89,90</sup>. Actualmente se puede considerar a los almidones los coloides de elección cuando se decide tratar la hipovolemia con soluciones coloidales. Sin embargo, se precisa de más investigación antes de recomendarlos como coloides de elección en el tratamiento de la anemia aguda.

### *Soluciones coloides. Dextranos y gelatinas*

*Los dextranos y las gelatinas son los coloides de elección en el tratamiento de la anemia aguda.* Recomendación E.

Los dextranos interfieren en la coagulación sanguínea y pueden favorecer la hemorragia en pacientes seleccionados. Las gelatinas, aunque potentes expansores, tienen escasa permeabilidad vascular y una incidencia elevada de reacciones alérgicas. Por ello estos coloides son poco empleados en la actualidad. Un estudio realizado en el postoperatorio de cirugía cardíaca encontró una mejor expansión plasmática con gelatinas, que se tradujo en un menor número de transfusiones<sup>91</sup>.

### *Seguridad*

La infusión de grandes cantidades de cristaloides se asocia a un aumento de la incidencia de náuseas, vómitos, edemas generalizados y acidosis metabólica hiperclorémica<sup>92,93</sup>.

El lactato Ringer, en condiciones normales, se metaboliza rápidamente a bicarbonato, pero algunas observaciones clínicas y modelos animales han mostrado que no siempre se metaboliza correctamente, probablemente por una mala perfusión hepática en el *shock*, y podría dar lugar a acidosis metabólica<sup>94</sup>. En condiciones ideales, el 25% del volumen de cristaloides infundido permanece en el compartimento vascular, mientras que el resto se distribuye por todo el compartimento extravascular. Un aumento de la permeabilidad capilar puede hacer que el volumen retenido en el compartimento vascular sea menor y aumente el edema intersticial<sup>92</sup>.

Los efectos adversos de los coloides incluyen reacciones anafilactoides, prurito, coagulopatía y reacciones hemorrágicas, con incidencias diferentes según el tipo de coloide. Mientras las gelatinas son las que producen más reacciones anafilactoides, los dextranos y los almidones pueden asociarse a prurito y coagulopatía.

Los almidones de alto peso molecular pueden alterar la función renal en casos de enfermedad renal preexistente<sup>89</sup>, sobre todo en pacientes sépticos<sup>90</sup>. Aunque en general pueden inducir alteraciones en las pruebas de hemostasia, es improbable que los de bajo peso molecular produzcan alteraciones con significación clínica que se traduzcan en complicaciones hemorrágicas. El almidón puede causar un descenso, dependiente de la dosis, de la actividad del factor VIII, disfunción plaquetaria discreta y prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Aunque estos cambios parecen ser de etiología dilucional, se han descrito incrementos en el sangrado, sobre todo en pacientes con cirugía cardíaca<sup>95</sup>. El pentalmidón tendría menores efectos en la hemostasia que el hetalmidón<sup>96</sup>.

### *Conclusiones*

Las soluciones cristaloides son baratas, no alteran la hemostasia, no lesionan el riñón y hay gran experiencia en su empleo, aunque sólo el 25% del volumen administrado permanece en el espacio intravascular. La solución más empleada y con más seguridad es la salina isotónica. Las evidencias disponibles indican que los cristaloides son las soluciones de elección en el tratamiento inicial de la anemia aguda.

No hay evidencia de que las soluciones coloides sean superiores a los cristaloides como ATSA. Se utilizan en casos de hemorragias graves e inestabilidad hemodinámica, asociadas a los cristaloides. Los almidones son los coloides más utilizados como ATSA.

### **Perfluorocarbonados**

Los perfluorocarbonados (PFC) son soluciones de remplazo del volumen intravascular con capacidad para fijar gases ( $O_2$ ,  $CO_2$ , N y NO). No contienen productos biológicos. En las emulsiones de PFC, el  $O_2$  está directamente disuelto en la emulsión, en relación lineal con la fracción de  $O_2$  inspirada por el paciente. Los PFC de primera generación (Fluosol-DA-20<sup>TM</sup>, Oxyferol<sup>TM</sup> y Perftoran<sup>TM</sup>) se retiraron del mercado por escasa utilidad clínica y sólo está aprobado el uso del último en Rusia y Ucrania<sup>97,98</sup>. El perflubron líquido (AFO144 u Oxygent<sup>TM</sup>, segunda generación de PFC), equilibrado con 100% de  $O_2$  puede mediar entre el 40 y el 60 vol% de  $O_2$ . Se puede administrar hasta 20 ml/kg de peso. Con  $PaO_2$  de 500 mmHg, puede liberar en los tejidos unos 120 ml de  $O_2$ /l<sup>99</sup>. La molécula, 40 veces menor que un hematíe, puede alcanzar la microcirculación. Como la relación entre el contenido de  $O_2$  y la  $PaO_2$  es lineal, cede el 95% de

## DOCUMENTO «SEVILLA» DE CONSENSO SOBRE ALTERNATIVAS A LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA

su O<sub>2</sub> a los tejidos fácilmente (PaO<sub>2</sub>, 40 mmHg). La concentración total de la mezcla de sangre y PFC está en función de la concentración de O<sub>2</sub> disuelto en el plasma, del O<sub>2</sub> unido a la Hb (oxihemoglobina), del hematocrito y del O<sub>2</sub> disuelto en la emulsión de PFC, que depende de la concentración del O<sub>2</sub> inspirado, de la concentración del PFC (fluorocrito) y de su capacidad para mediar O<sub>2</sub>. La efectividad del perflubron se expresa como «equivalente de hemoglobina». Parece que una dosis con 2,7 g/kg de PFC equivale, aproximadamente, a 4 g/dl de Hb. Con una PaO<sub>2</sub> de 280 mmHg el compuesto puede mediar una cantidad de O<sub>2</sub> similar a la de una solución de Hb de 7 g/dl, siempre con ventilación hiperóxica<sup>100</sup>.

#### *Cirugía no cardíaca con elevadas pérdidas de sangre*

*La administración de PFC disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos.* Recomendación C.

En un ensayo en fase III, simple ciego, que incluyó a 492 pacientes programados para cirugía, con pérdidas sanguíneas 20 ml/kg (ginecológica, ortopédica, abdominal, vascular, urológica y otros procedimientos mayores) y excluyó la cirugía cardíaca<sup>101</sup>, los pacientes fueron clasificados en 2 grupos: el primero fue tratado con hemodilución aguda normovolémica más reposición con PFC, y el control, sin PFC. La transfusión intraoperatoria se ordenó con Hb < 8,0 (0,5, desviación estándar) 0,5 g/dl o siguiendo un protocolo basado en presencia de nivel crítico de los parámetros fisiológicos. La administración de PFC, junto con la hemodilución aguda, redujo el número de unidades de sangre transfundidas (desviación estándar) (3,4 [2,9] frente a 4,9 [2,4] unidades; p < 0,001).

La administración de Oxygent™ a pacientes jóvenes, con el objetivo de mantener el transporte de oxígeno tras la extracción de 4 unidades de sangre, durante la hemodilución, no ha mostrado claros beneficios<sup>102</sup>.

#### *Cirugía cardíaca*

*La administración de PFC disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos.* Recomendación E.

Un estudio en fase III, que asoció preflubron a hemodilución aguda normovolémica, se suspendió debido a la aparición de efectos colaterales adversos (*stroke*), con frecuencia inesperada<sup>103</sup>. La administración de 0,9 g/kg de perflubron (un tercio de la dosis máxima) incrementó en 5 mmHg la presión de O<sub>2</sub> de la sangre venosa mixta, lo que indica un aumento del consumo de O<sub>2</sub><sup>103</sup>. Otros autores<sup>104</sup> señalan que el PFC es bien tolerado y efectivo en aumentar el transporte de O<sub>2</sub>.

#### *Cirugía ortopédica*

*La administración de PFC disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos.* Recomendación D.

Spahn et al<sup>105</sup> intentaron demostrar la utilidad de la administración de Oxygent™ en un grupo de 147 pacientes programados. Compararon el comportamiento de los indicadores de anemia: taquicardia (aumento del 125% de la basal), gasto cardíaco (aumento del 150% del basal), hipotensión (presión arterial media < 60-75% posthemodilución) y disminución de la presión parcial de O<sub>2</sub> de la sangre venosa mixta (< 38 mmHg), durante y después de la intervención quirúrgica, en relación con la reposición de volumen. Para compensar las pérdidas hemáticas, administran 2 dosis di-

ferentes de PFC (0,9 g/kg y 1,8 g/kg) asociado a coloides, frente a la estabilización de volumen intravascular con sangre alogénica, o sólo con coloides. Sus resultados mostraron que la administración de Oxygent™, siempre que se ventilara a los pacientes con O<sub>2</sub> al 100%, fue tan efectiva como la sangre alogénica en la reversión de los parámetros fisiológicos de anemia.

#### *Seguridad*

Los efectos indeseables dependen de la dosis total administrada (altas dosis, ≥ 1,8 g de PFC/kg)<sup>106</sup>, de la fagocitosis de PFC por el sistema reticuloendotelial y de la liberación de citocinas y metabolitos del ácido araquidónico. Se ha descrito hepatoesplenomegalia por acumulación de PFC en esos órganos, aunque sin elevación de enzimas hepáticas; reacciones febriles y anafilácticas transitorias, taquicardia y alteración de la presión arterial (hipotensión e hipertensión); dolor de espalda, cefaleas y sudoración; y leucocitosis y trombocitopenia transitoria (un 30-40% de disminución de las cifras de plaquetas), por lo que puede estar contraindicado en situación de trombocitopenia.

#### *Conclusiones*

Hay poca experiencia en el uso de PFC como sustituto de la sangre y de su capacidad para disminuir el consumo de sangre alogénica. Se ha usado en situaciones de emergencia y junto con hemodilución. La mayor parte de los estudios se está realizando con perflubron (segunda generación) y sólo en Rusia y Ucrania se utiliza el perfloran (primera generación). Se precisa de nuevos estudios controlados y metaanálisis cualificados antes de indicar su recomendación.

#### **Hemoglobinas sintéticas**

A pesar de los impulsos que, desde la década de los años ochenta del siglo pasado, están recibiendo todas las líneas de investigación encaminadas a encontrar una sustancia artificial capaz de remplazar el papel de los hematíes, aún se está lejos de disponer de un transportador de O<sub>2</sub> que presente un buen perfil de seguridad y eficacia. Idealmente, un buen transportador de O<sub>2</sub> debería contribuir al mantenimiento de la volemia, incrementar el flujo en la microcirculación y contribuir al mantenimiento del equilibrio acidobásico.

La mayoría de los sustitutos artificiales de los hematíes derivan de la Hb. El uso de soluciones de Hb libre, procedentes de hematíes hemolizados, empezó en 1940, pero los importantes efectos secundarios limitaron mucho su utilización. En estos momentos se puede afirmar que los compuestos derivados de la Hb, tanto de origen animal como humano, presentan una buena capacidad de transporte de O<sub>2</sub>, aunque persisten sus efectos adversos y su seguridad aún no está totalmente garantizada.

El uso de soluciones derivadas de la Hb humana como transportadores artificiales de O<sub>2</sub> presenta múltiples ventajas, aunque también comporta muchos inconvenientes, la mayoría derivados de la rápida disociación de la molécula de Hb cuando se encuentra fuera de los hematíes (tabla 2). Para reducir estos efectos adversos, se ha utilizado diferentes métodos para intentar impedir la disociación de la molécula de Hb, y destacan la estabilización con enlaces cruzados intramoleculares, la conjugación con macromoléculas como dextrano, polietilenglicol o polioxietileno y la polimerización. Otras alternativas abiertas, actualmente también en vías de desarrollo, son la síntesis de Hb humana recombinante y la encapsulación de Hb.

TABLA 2

**Ventajas e inconvenientes de las soluciones de hemoglobina**

Ventajas	Inconvenientes
Alta capacidad de transporte de O <sub>2</sub> y CO <sub>2</sub>	Aclaramiento plasmático rápido
Funcionalidad a pO <sub>2</sub> fisiológica	Toxicidad renal
Presión osmótica coloidal elevada	Vasoactividad (hipertensión)
Ausencia de antígenos eritrocitarios	Autooxidación
Vida media prolongada	Potenciación de sepsis*
Posibilidad de esterilización	

\*Observado en experimentación animal.

*Cirugía general. Solución de HBOC-201 (Hemopure®)*

La administración de HBOC-201 no disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos. Recomendación C.

Un estudio multicéntrico aleatorizado, con escaso número de pacientes (n = 81) que recibieron HBOC-201 (grupo tratamiento) o la misma cantidad de solución de Ringer lactato (grupo control), no observó disminución de la transfusión alogénica entre los 2 grupos. Buena tolerancia del HBOC-201, aunque se describe un incremento tardío de la concentración de metahemoglobina plasmática<sup>107</sup>.

*Cirugía general. Solución de DCLHb (HemAssist®)*

La administración de Diaspirin-crosslinked hemoglobine -DCLHb- (HemAssist®) disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos. Recomendación C.

Estudio multicéntrico, prospectivo y doble ciego<sup>108</sup>, que incluyó a 181 pacientes que, una vez establecida la indicación transfusional, fueron aleatorizados para recibir un mínimo de 3 infusiones de 250 ml de DCLHb (grupo tratamiento) o 3 unidades de concentrado de hematíes (grupo control). Se constató ahorro de transfusión alogénica en el 23% de los pacientes del grupo tratado con DCLHb. La mortalidad y la incidencia de efectos adversos graves fueron similares en ambos grupos, aunque el estudio fue suspendido prematuramente por el incremento global de efectos adversos en el grupo que recibió DCLHb, en especial ictericia, síntomas urinarios y pancreatitis.

*Cirugía cardíaca. Solución de HBOC-201 (Hemopure®)*

La administración de HBOC-201 disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos. Recomendación C.

Estudio multicéntrico prospectivo, doble ciego<sup>109</sup>, en el que se incluyó a 98 pacientes aleatorizados una vez que se había establecido la indicación transfusional. Un grupo recibió HBOC-201 y el otro transfusión alogénica. A partir de las 72 h de la tercera transfusión, en caso de indicación transfusional, todos los pacientes recibieron hematíes alogénicos. En el primer grupo se observó que el 34% de los pacientes no precisó transfusión alogénica. Se constata que la corta semivida plasmática de HBOC-201 (aproximadamente 24 h) condicionó la administración de altas dosis de solución de HBOC-201. Los pacientes que recibieron HBOC-201 mostraban valores de hematocrito significativamente inferiores durante los primeros 3 días, aunque se equiparaban a partir del sexto día. No se observó diferencias significativas en cuanto a seguridad, excepto ictericia en 14 de los 50 pacientes del grupo que recibió HBOC-201, que remitió sin tratamiento antes del alta hospitalaria.

*Cirugía cardíaca. Solución Raffimer (Hemolink®) junto con donación autóloga intraoperatoria*

La administración de rafímero disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos. Recomendación C.

Cuando se administra conjuntamente con donación autóloga intraoperatoria, la administración de Hb rafímero (Hemolink®) consigue reducir el volumen de sangre alogénica transfundida<sup>110</sup>.

Se han publicado 2 estudios multicéntricos, aleatorizados y controlados, de diseño prácticamente idéntico. Ambos estudios incluyeron a 60 pacientes intervenidos de *bypass* coronario. A los pacientes incluidos se les realiza una extracción de sangre autóloga intraoperatoria y, posteriormente, se los aleatoriza para recibir dosis crecientes de Hemolink® o hidroxietilalmidón (grupo control). Una vez transfundida la sangre autóloga, los criterios para transfusión alogénica son iguales para los 2 grupos. El número de pacientes que reciben transfusión alogénica es inferior en el grupo tratado con dosis más altas de Hemolink®, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa. Cuando se compara el volumen de sangre alogénica transfundida a cada grupo, la diferencia sí presenta significación estadística.

En relación con la seguridad, los efectos adversos graves se distribuyen de forma similar entre los 2 grupos. Se constata<sup>111,112</sup> un significativo incremento, dependiente de la dosis, de los valores de la presión arterial en el grupo tratado con Hemolink®. Sin embargo, los estudios fueron suspendidos por Hemosol, compañía que elabora la Hb rafímero, después de detectarse efectos adversos cardíacos no explicados en el grupo que recibió Hemolink®.

*Shock hemorrágico de origen traumático*

La administración precoz de DCLHb- (HemAssist®) durante las maniobras iniciales de reanimación es efectiva en disminuir la morbimortalidad. Recomendación no disponible.

Estudio prospectivo, multicéntrico y controlado, en el que se incluyó a 112 pacientes que presentaban shock hemorrágico traumático grave y descompensado. Se aleatorizó a los pacientes en 2 grupos. El primero recibió una infusión de, como mínimo, 500 ml de DCLHb- (HemAssist®) mientras que al segundo grupo de pacientes se le administró solución salina. Se valoró la morbilidad y mortalidad de los 2 grupos en diferentes cortes de tiempo y se observó un incremento significativo de la mortalidad en el grupo que recibió infusión de DCLHb-. El estudio fue abandonado precozmente<sup>113</sup>.

*Shock hemorrágico e imposibilidad de disponer inmediatamente de hematíes compatibles*

La administración precoz de hemoglobina polimerizada humana (PolyHeme®) disminuye la morbimortalidad. Recomendación E.

Estudio<sup>114</sup> no aleatorizado que incluye a 171 pacientes con hemorragia aguda, tratados con hemoglobina polimerizada humana. Los resultados se comparan con un grupo histórico de 300 pacientes, de características similares, que rechazaron recibir componentes sanguíneos por motivos religiosos. La mortalidad a los 30 días es significativamente menor (el 25,0 frente al 64,5%) en el grupo que recibió PolyHeme®.

*Seguridad*

Es frecuente la observación de incremento de la morbilidad y mortalidad en los estudios de eficacia de las Hb sintéti-

cas. Hubo que abandonar precozmente en un gran número de estos estudios por esa razón. Se han descrito efectos adversos severos: vasoconstricción pulmonar y sistémica, estrés oxidativo, fallo renal y complicaciones cardiovasculares. Es necesario profundizar en el estudio de los efectos adversos de las Hb sintéticas, hecho que conducirá al desarrollo de nuevas moléculas que permitan una administración más segura<sup>115</sup>.

### Conclusiones

Las recomendaciones, basadas en la evidencia científica, que se puede hacer en estos momentos en relación con la utilización de Hb sintéticas son mínimas y se limitan a situaciones en las que no haya disponibilidad de hematíes. Aunque el papel actual de las Hb sintéticas como sustituto de la transfusión alogénica es muy pequeño, es posible que en un futuro no muy lejano esta línea de trabajo consiga un producto capaz de incrementar la oxigenación tisular y con un buen perfil de seguridad.

Actualmente hay un producto, una Hb humana conjugada con polietilenglicol (Hemospan®), que ha mostrado un buen perfil de seguridad en un estudio en fase I y es probable que en breve se inicien ensayos en fase II<sup>116</sup>. Otra línea de investigación abierta es obtener Hb humana recombinante, aunque los primeros estudios (fase I y II), realizados con Hb producida por *Escherichia coli*, han sido suspendidos al haberse detectado un incremento de efectos adversos.

## ALTERNATIVAS NO FARMACOLÓGICAS: SANGRE AUTÓLOGA

### Donación preoperatoria de sangre autóloga

La DPSA es una modalidad de autotransfusión que consiste en la extracción y el almacenamiento de la sangre del paciente para su posterior transfusión. Ésta es la única modalidad de autotransfusión legalmente regulada en España<sup>117</sup>. Puede realizarse por donación convencional o mediante procedimiento de aféresis y es aplicable tanto a ancianos como a niños<sup>117,118</sup>. La frecuencia de extracciones, tipo de componente, tipo de bolsa y volumen de extracción serán establecidos por el banco de sangre local de manera individualizada. En general, se seguirán las recomendaciones del Comité de Acreditación en Transfusión (CAT)<sup>118</sup>.

#### Cirugía ortopédica

*La DPSA disminuye las transfusiones de sangre alogénica y/o el número de pacientes transfundidos. Recomendación B.*

Un metaanálisis de 3 ensayos aleatorizados (950 pacientes) en los que se utilizó la DPSA muestra una reducción significativa del porcentaje de pacientes transfundidos (RR = 0,16; IC del 95%, 0,07-0,36), al igual que el de 18 estudios observacionales controlados (19.239 pacientes; RR = 0,29; IC del 95%, 0,25-0,34)<sup>119</sup>. Resultados similares se obtuvieron en el estudio OSTHEO (3.996 pacientes)<sup>120</sup>.

#### Cirugía ortopédica. Administración conjunta de EPO

*La administración de EPO en pacientes con anemia moderada mejora el cumplimiento del programa de DPSA y disminuye las TSA y/o el número de pacientes transfundidos. Recomendación B.*

En un metaanálisis de estudios aleatorizados, la utilización de EPO como coadyuvante del programa de DPSA disminuyó la exposición a TSA en cirugía ortopédica (11 estudios, 825 pacientes; OR = 0,42; IC del 95%, 0,28-0,62)<sup>64</sup>. En un estudio prospectivo y aleatorizado, la combinación de EPO

más DPSA fue más efectiva para disminuir la TSA que cualquiera de éstas por separado<sup>121</sup>. En niños y adolescentes, el tratamiento coadyuvante con EPO ha mejorado los resultados de la DPSA en cirugía de escoliosis<sup>122</sup>. En un estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego se comparó los efectos de distintas dosis de EPO (50 U/kg, 25 U/kg o placebo) en el grado de cumplimiento del programa de DPSA y la tasa de TSA. Solamente los pacientes del grupo EPO (50 U/kg) pudieron cumplir el programa de DPSA (3 unidades) y evitar la TSA<sup>123</sup>.

#### Cirugía cardíaca

*La DPSA disminuye las TSA y/o el número de pacientes transfundidos. Recomendación D.*

Los resultados de 5 estudios observacionales controlados (952 pacientes) en los que se utilizó la DPSA muestran una reducción significativa del porcentaje de pacientes transfundidos (RR = 0,49; IC del 95%, 0,37-0,65)<sup>119</sup>. Resultados similares se han obtenido en un estudio retrospectivo de 4.321 pacientes intervenidos en un solo centro (RR = 0,27)<sup>124</sup>.

#### Cirugía cardíaca. Administración conjunta de EPO

*La administración de EPO facilita el programa de DPSA, disminuye las TSA y/o el número de pacientes transfundidos. Recomendación D.*

En un metaanálisis de estudios aleatorizados, la utilización de EPO como coadyuvante del programa de DPSA disminuía la exposición a TSA en cirugía cardíaca (5 estudios, 825 pacientes; OR = 0,25; IC del 95%, 0,08-0,82)<sup>64</sup>. Resultados similares se han obtenido en un estudio aleatorizado en adultos<sup>125</sup> y un estudio no aleatorizado con cohorte histórica en niños<sup>126</sup>. Se ha comprobado también moderada trombocitosis preoperatoria en los pacientes pediátricos estimulados con EPO que desaparece en la fase postoperatoria inmediata y que puede contribuir a la observación de menor sangrado por drenajes torácicos<sup>126</sup>.

#### Cirugía oncológica

*La DPSA disminuye las TSA y/o el número de pacientes transfundidos. Recomendación B.*

Los resultados de 5 ensayos aleatorizados (169 pacientes) en los que se utilizó la DPSA muestran una reducción significativa del porcentaje de pacientes transfundidos (RR = 0,49; IC del 95%, 0,38-0,63), al igual que los de 10 estudios observacionales controlados (2.042 pacientes; RR = 0,21; IC del 95%, 0,17-0,26)<sup>119</sup>.

#### Cirugía oncológica. Administración conjunta de EPO

*La administración de EPO facilita el programa de DPSA, disminuye las TSA y/o el número de pacientes transfundidos. Recomendación C.*

Los resultados de diversos estudios observacionales o aleatorizados en pacientes sometidos a cirugía por cáncer gastrointestinal, así como de otras localizaciones (hígado, vejiga, próstata, útero, etc.), muestran que la administración de EPO permite mejorar la Hb preoperatoria, facilitar el DPSA y disminuir las necesidades de TSA<sup>127</sup>.

#### Seguridad

La DPSA estaría contraindicada en pacientes con marcadores serológicos positivos frente al virus de la hepatitis C y B (VHC, VHB), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y lúes<sup>117</sup>, infecciones bacterianas activas, hipertensión arterial no controlada, enfermedades autoinmunitarias, estenosis

aórtica severa, angina inestable, neoplasias diseminadas, enfermedad cerebrovascular oclusiva grave y antecedentes de convulsiones o epilepsia. Asimismo se evitará realizar procedimientos de extracción en el primer y el tercer trimestre de la gestación y cuando la Hb sea < 11 g/dl. En España es obligatorio por ley desechar las unidades con marcadores serológicos positivos<sup>117</sup>.

La edad no contraindica la donación, que se puede realizar con seguridad por ancianos con diferentes enfermedades, así como niños, en quienes el volumen de extracción no ha de ser mayor del 13% de su volumen teórico si no se repone simultáneamente la volemia<sup>117,118</sup>.

Para evitar los inconvenientes de la DPSA (exceso de colección y de transfusión, caducidad), es necesario calcular las pérdidas estimadas, y si son ≤ 1.000 ml, utilizar otras técnicas de ahorro de sangre.

No obstante, debe recordarse que la incidencia de efectos adversos durante la DPSA es superior a la de la donación alogénica y que la DPSA aumenta el riesgo de recibir cualquier tipo de transfusión<sup>119</sup>.

#### Conclusiones

La DPSA disminuye el número de pacientes transfundidos y de TSA, sin aumento de la morbimortalidad ni de la estancia hospitalaria, en diversos tipos de cirugía<sup>119</sup>. Su eficacia en la reducción del riesgo de TSA aumenta cuando se asocia a EPO.

La DPSA estaría indicada en pacientes sometidos a cirugía electiva en que el riesgo de transfusión sea superior al 20 o el 30%<sup>128</sup>, así como en pacientes con dificultad para la transfusión homóloga por ser portadores de anticuerpos contra antígenos eritrocitarios de alta frecuencia.

La eficacia de la DPSA en la reducción del riesgo de TSA se ve muy influida (RR = 0,49; IC del 95%, 0,37-0,63) por la existencia o no de un protocolo de transfusión (RR = 0,15; IC del 95%, 0,06-0,37)<sup>119</sup>.

#### Recuperación perioperatoria de sangre autóloga

La recuperación de sangre autóloga (RSA) puede efectuarse en diversas intervenciones quirúrgicas que producen un sangrado significativo. En el período intraoperatorio, la RSA se realiza utilizando dispositivos que aspiran, anticoagulan, lavan y concentran la sangre vertida en el campo quirúrgico, y la devuelven al paciente en forma de concentrado de hematíes en suero salino. En el período postoperatorio, la RSA consiste en recolección y reinfusión de la sangre procedente de los drenajes postoperatorios. Cuando no se efectúa recuperación intraoperatoria, la recuperación postoperatoria se realiza habitualmente con dispositivos que recuperan y reinfunden al paciente sangre total filtrada y no lavada.

#### Cirugía ortopédica

*La utilización de RSA perioperatoria disminuye las TSA y/o el número de pacientes transfundidos.* Recomendación B.

Los resultados de 11 estudios aleatorizados (900 pacientes) en los que se utilizó RSA postoperatoria, con sangre filtrada, mostraron una reducción significativa del porcentaje de pacientes transfundidos (RR = 0,33; IC del 95%, 0,25-0,43), al igual que los de los 8 estudios aleatorizados (655 pacientes) en los que se llevó a cabo RSA intraoperatoria y/o postoperatoria, con sangre procesada (RR = 0,42; IC del 95%, 0,33-0,53)<sup>119,129</sup>.

Los resultados de 8 estudios observacionales (2.068 pacientes; > 100 pacientes/estudio; 1999-2004) indican que la

reinfusión de sangre filtrada tras artroplastia de rodilla (intervención en la que más se utiliza) reduce significativamente la exposición a TSA (RR = 0,34; IC del 95%, 0,29-0,38)<sup>130</sup>.

Un estudio prospectivo aleatorizado comprobó que, en artroplastia de rodilla, la RSA postoperatoria con sangre filtrada fue tan eficaz como la donación preoperatoria de una unidad de sangre autóloga respecto a la disminución de la TSA<sup>131</sup>.

#### Cirugía cardíaca

*La utilización del recuperador de células (cell saver) como modalidad de RSA disminuye las TSA y/o el número de pacientes transfundidos.* Recomendación B.

En cirugía cardíaca, la recuperación postoperatoria de sangre filtrada, no lavada, produce una pequeña reducción del porcentaje de pacientes transfundidos (RR = 0,85; IC del 95%, 0,79-0,92)<sup>119,129</sup>. Sin embargo, cuando se utiliza conjuntamente recuperación y reinfusión intraoperatoria y postoperatoria de sangre procesada (5 estudios; 508 pacientes), esta reducción es más ostensible (RR = 0,61; IC del 95%, 0,50-0,74)<sup>119,132</sup> y aumenta con la administración de aprotinina<sup>133</sup>.

#### Cirugía vascular mayor

*La utilización de RSA intraoperatoria disminuye las TSA y/o el número de pacientes transfundidos.* Recomendación C.

De los 4 estudios aleatorizados (267 pacientes) publicados sobre la utilización de la RSA intraoperatoria en cirugía vascular mayor electiva, sólo en 2 se consiguió una reducción significativa del número de pacientes transfundidos (RR = 0,55; IC del 95%, 0,13-2,26)<sup>119,134,135</sup>. Por otra parte, en un estudio aleatorizado, la combinación de la RSA intraoperatoria con hemodilución normovolumétrica redujo el volumen de TSA<sup>136</sup>. Por tanto, no hay suficiente evidencia para recomendar el uso sistemático de la RSA intraoperatoria en cirugía vascular.

#### Otras cirugías

*La RSA intraoperatoria disminuye las TSA y/o el número de pacientes transfundidos en intervenciones de trasplante o resección hepática, cirugía oncológica, aneurismas aórticos rotos, fracturas de columna o traumatismos abdominales cerrados.* Recomendación E.

En cirugía hepática u oncológica, hay pocos estudios observacionales y controlados<sup>119</sup>, mientras que en cirugía urgente sólo hay estudios observacionales no controlados, series de casos y opiniones de expertos.

#### Seguridad

Los resultados de 2 metaanálisis de estudios clínicos aleatorizados en distintos tipos de cirugía concluyen que la RSA intraoperatoria y/o postoperatoria no aumenta la morbimortalidad ni la duración de la estancia hospitalaria, aunque se han descrito algunos casos aislados de efectos adversos graves<sup>130,131</sup>.

#### Conclusiones

La RSA intraoperatoria y/o postoperatoria reduce tanto el porcentaje de pacientes que reciben TSA como el volumen de sangre. Esta disminución es mayor en cirugía ortopédica que en cirugía cardíaca, mientras que no es significativa en cirugía vascular mayor<sup>119,129</sup>.

La recuperación intraoperatoria estaría indicada en pacientes sometidos a cirugía electiva en la que se prevé un sangrado mayor de 1.500 ml y pueda recuperarse al menos el

equivalente a 1,5-2 unidades de concentrado de hemáties. Estos procedimientos incluyen cirugía pelviana o espinal mayor, revisión de artroplastia de cadera, cirugía cardíaca valvular o revisión de revascularización miocárdica<sup>129</sup>.

Por su parte, el uso de la recuperación postoperatoria de sangre no lavada estaría restringido a intervenciones de cirugía ortopédica programada en la que se espere un sangrado postoperatorio entre 750 y 1.500 ml y pueda recuperarse al menos el equivalente a 1 unidad<sup>129</sup>.

Las recomendaciones realizadas están limitadas por el hecho de que la mayoría de los ensayos aleatorizados examinados fueron pequeños (< 60 pacientes por brazo), no fue posible ocultar adecuadamente el tratamiento y, en algunos estudios, no se establecieron criterios específicos de transfusión, lo que pudo influir en las prácticas transfusionales.

### Hemodilución

La hemodilución normovolémica aguda (HNA) consiste en la extracción y anticoagulación de un volumen determinado de sangre y su sustitución simultánea por cristaloides y/o coloides para mantener la normovolemia. Aunque se ha utilizado la HNA extrema y otros tipos de hemodilución, la HNA moderada hasta hematocritos del 25-30% es la más utilizada, y generalmente se realiza inmediatamente después de la inducción anestésica y antes de la fase hemorrágica de la cirugía mayor. Debe identificarse el orden de extracción de las bolsas, que pueden conservarse en quirófano a temperatura ambiente durante un máximo de 6 h. Si su utilización va a retrasarse más de 6 h, se debe refrigerarla y someterla a pruebas cruzadas antes de su reinfusión<sup>137</sup>.

#### *Cirugía. Hemodilución normovolémica aguda*

*La HNA, como técnica única de ahorro de sangre, disminuye las TSA y/o el número de pacientes transfundidos. Recomendación D.*

Un metaanálisis de 25 ensayos aleatorizados en los que se utilizó la HNA mostró una reducción significativa del porcentaje de pacientes transfundidos (RR = 0,69; IC del 95%, 0,56-0,84)<sup>119</sup>. Sin embargo, cuando se analiza los resultados por tipo de cirugía, la HNA fue efectiva en el grupo mixto de cirugías (urológica, hepática, craneofacial) (RR = 0,42; IC del 95%, 0,24-0,74), pero no en cirugía ortopédica (RR = 0,77; IC del 95%, 0,57-1,04) o cardíaca (RR = 0,79; IC del 95%, 0,60-1,06)<sup>119,138</sup>. En un estudio, controlado y aleatorizado en 144 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, la HNA no disminuyó la necesidad de TSA<sup>139</sup>.

En 7 estudios observacionales controlados (2 cardíaca, 2 hepática, 2 genitourinaria, 1 ortopédica), el uso de la HNA redujo la probabilidad de recibir TSA en un 55% (RR = 0,45; IC del 95%, 0,29-0,70), con una disminución de 2,8 U/paciente (IC del 95%, 1,7-4,0)<sup>119</sup>.

Sin embargo, la eficacia de la HNA queda prácticamente eliminada cuando se asocia a un protocolo de transfusión (RR = 0,81; IC del 95%, 0,65-1,00)<sup>119,140</sup> o a otras técnicas de ahorro de sangre alogénica (RR = 0,98; IC del 95%, 0,91-1,07)<sup>138</sup>. Finalmente, en 7 estudios aleatorizados en los que se comparó la HNA con otras técnicas de ahorro de TSA (DAP, ácido tranexámico, hipotensión controlada), la HNA no fue más eficaz (RR = 1,11; IC del 95%, 0,96-1,28)<sup>138</sup>.

#### *Cirugía. Otras técnicas de hemodilución*

*Otras técnicas de hemodilución, distintas de la HNA, disminuyen las TSA y/o el número de pacientes transfundidos. Recomendación E.*

La hemodilución hipervolémica moderada produjo los mismos resultados que la HNA en 2 estudios aleatorizados con muestras pequeñas<sup>141,142</sup>. En un estudio retrospectivo en pacientes sometidos a cirugía maxilofacial, la hemodilución hipervolémica redujo el porcentaje de pacientes con TSA respecto al grupo control (0 frente al 15%, respectivamente)<sup>143</sup>. Los estudios clínicos fase II-III sobre la HNA suplementada con perflubron o Hb rafimero no han proporcionado resultados concluyentes sobre la reducción de TSA en cirugía cardíaca u ortopédica<sup>101,144</sup>.

### Seguridad

Aunque en los 3 metaanálisis publicados no se observó que la HNA se asociara a un aumento del riesgo de muerte, infarto de miocardio o isquemia miocárdica, alteración de la función ventricular izquierda, tromboembolia venosa, infarto cerebral, hipotensión o reacción transfusional ni a aumento de la tasa de infección o de la duración de la estancia hospitalaria, los estudios incluidos en ellos tienen bajos niveles de evidencia y no permiten aislar los efectos de la HNA de otros factores<sup>119,138,140</sup>. Sin embargo, en un estudio prospectivo sobre 9.080 pacientes se observó que la HNA durante la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea en adultos era un factor independiente de riesgo de insuficiencia renal aguda<sup>145</sup>. Un metaanálisis mostró que el uso de HNA se asociaba a una disminución de la incidencia de trombosis (RR = 0,44; IC del 95%, 0,21-0,93), lo que indicaría un posible efecto reológico beneficioso. Sin embargo, los autores declaran que los datos disponibles son insuficientes para extraer conclusiones definitivas<sup>119</sup>.

### Conclusiones

Existe una gran controversia en torno a la eficacia y la seguridad del uso de la HNA. La literatura científica sobre HNA presenta una deficiente calidad metodológica, ya que no existen estudios de nivel I, mientras que los de nivel II han sido evaluados en distintos metaanálisis que no han proporcionado resultados concluyentes. Por tanto, las indicaciones y contraindicaciones de la HNA se basan, en gran medida, en conceptos fisiológicos y en la opinión de expertos. Respecto a la eficacia, la mayoría de los estudios no muestran una reducción significativa del riesgo de exposición a TSA, aunque ha aportado a la terapia transfusional el concepto de la tolerancia a bajas concentraciones de hemoglobina en grupos de pacientes de bajo riesgo. Por tanto, la HNA sólo debería utilizarse como técnica asociada a otros métodos de ahorro de sangre en pacientes seleccionados y en instituciones en que se pueda implementar la logística para la extracción de sangre y la reposición de la volemia sin menoscabo de la atención al paciente<sup>129</sup>.

### Conflicto de intereses

Nelly Carpio, honorarios por conferencias y capítulos de libros (Janssen Cilag); Enrique Fernández-Mondéjar, consultor de Novonordisk (miembro de la *Advanced bleeding care initiative*, soportada por una beca no restringida de Nordisk), honorarios por conferencias de Novonordisk, honorarios por conferencia de GSK; José A. García-Erce, exasesor de Roche y Ferrer, miembro del grupo PIMAS, financiado por Esteve; honorarios por conferencias de GSK, Sanofi, Stryker, Esteve, Janssen, Uriach y Vifor; Abelardo García de Lorenzo, consultor de Novonordisk (miembro de la *Advanced bleeding care initiative*, soportada por una beca no restringida de Nordisk); honorarios por conferencias de Novo-

nordisk; Aurelio Gómez, honorarios por conferencias Laboratorios Abbot y Mundipharma; Ramón Leal, miembro y coordinador del grupo de hemoderivados de la SEMICYUC, consultor de Novonordisk (miembro de la *Advanced bleeding care initiative*, soportada por una beca no restringida de Nordisk); honorarios por conferencias de Nordisk; Juan V. Llau, consultor de Novonordisk (miembro de la *Advanced bleeding care initiative*, soportada por una beca no restringida de Nordisk), consultor de Sanofi-Aventis, consultor de Janssen-Cilag (miembro del grupo GEAS, soportado por una beca no restringida de Janssen-Cilag); honorarios por conferencias de GSK, Sanofi-Aventis, Fresenius-Kabi y Nordisk; María Fernanda López-Fernández, miembro del consejo asesor de lepirudina (Pharmion); honorarios por conferencias de Nordisk, Baxter; Victoria Moral, miembro del grupo GEAS (Grupo Español de Ahorro Sanguíneo), soportado por Janssen Cilag; Manuel Muñoz, honorarios por conferencias del Grupo Uriach, Ferrer Grupo, Astra-Tech y Stryker; honorarios por consultorías de Ferrer Grupo y Stryker; José A. Páramo, consultor de Novonordisk (miembro de la *Advanced bleeding care initiative*, soportada por una beca no restringida de Nordisk); honorarios por conferencias de Nordisk; Calixto Sánchez, perteneciente al grupo GEAS (Grupo Español de Ahorro Sanguíneo), con financiación para soporte científico de Janssen-Cilag España, asesor científico para dolor en Grünenthal España, asesor científico en dolor neuropático para Pfizer España; María José Colomina, miembro del grupo GEAS (Grupo Español de Ahorro Sanguíneo), soportado por Janssen Cilag. Los demás autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

### Agradecimientos

Este documento ha sido parcialmente financiado por Fondos de Investigación Sanitaria (FIS) del Instituto de Salud Carlos III:

PI 02/1826 (investigador principal: Dr. Manuel Muñoz).

PI 03/0356 (investigador principal: Dr. Ramón Leal).

PI 04/0296 (investigador principal: Dr. Ramón Leal).

Convenio específico de colaboración del Instituto de Salud Carlos III de intensificación de la actividad investigadora en el Sistema Nacional de Salud. BOE 31, 6 de febrero 2006. Investigador: Dr Ramón Leal.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mayer SA, Brun NC, Bergtrup K, Broderick J, Davis S, Dinger MN, et al, for the Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2005;352:777-85. Nivel II.
- Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, D'Amico G, Albillos A, González Abalades J, et al. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized double-blind trial. *Gastroenterology*. 2004;127:1123-30. Nivel III.
- Jeffers L, Chalasani N, Balart L, Pyrsopoulos N, Erhardtson E. Safety and efficacy of recombinant factor VIIa in patients with liver disease undergoing laparoscopic liver biopsy. *Gastroenterology*. 2002;123:118-26. Nivel IV.
- Hendriks HGD, Meijer K, De Wolf JTM, Klompaker IJ, PorteRJ, De Kam PJ, et al. Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2001;71:402-5. Nivel IV.
- Boffard KD, Riou B, Warren B, Chomg PIT, Rizoli S, Rossaint R, et al. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma*. 2005;59:8-18. Nivel II.
- Martinowitz U, Kenet G, Segal E, Luboshitz J, Lubetsky A, Ingerslev J, et al. Recombinant activated factor VII for adjunctive hemorrhage control in trauma. *J Trauma*. 2001;51:431-8. Nivel IV.
- Friederich PW, Henny CP, Messelink E, Geerdink MG, Keller T, Kurth KH, et al. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled randomized trial. *Lancet*. 2003;361:201-5. Nivel III.
- Mayo A, Misgav M, Kluger Y, Geenberg R, Pauzner D, Klausner J, et al. Recombinant activated factor VII (NovoSevenTM): addition to replacement therapy in acute, uncontrolled and life-threatening bleeding. *Vox Sanguinis*. 2004;87:34-40. Nivel V.
- Martinowitz U, Michaelson M, on behalf of recombinant activated factor VII (rFVIIa) Task Force. J Thromb Haemost. 2005;3:1-9. Nivel V.
- Lecumberri R, Páramo JA, Hidalgo F, Feliu J, Iglesias R, Rocha E. Reducción de las necesidades transfusionales en hemorragias adquiridas graves mediante factor VII activo recombinante. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:252-3. Nivel V.
- Laupacis A, Fergusson D. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. The International Study of peri-operative Transfusion (ISPO) Investigators. *Anesth Analg*. 1997;85:1258-67. Nivel I.
- Sedrakyan A, Treasure T, Elefteriades JA. Effects of aprotinin on clinical outcomes in coronary artery bypass surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128:442-8. Nivel I.
- Páramo A, Lecumberri R, Hernández M, Rocha E. Alternativas farmacológicas a la transfusión sanguínea. ¿Qué hay de nuevo? *Med Clin (Barc)*. 2004;122:231-6.
- Henry DA, Moxey AJ, Carless PA, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 1999;4:CD001886. Nivel I.
- Porte RJ, Molenaar IQ, Begliomini B, Groenland TH, Jamskiewicz A, Lindgren L, et al. Aprotinin and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation: a multicentre randomized double-blind study. EMSALT Study Group. *Lancet*. 2000;355:1303-9. Nivel II.
- Findlay JY, Rettke SR, Ereth MH, Plevak DJ, Krom RA, Kufner RP. Aprotinin reduces blood red cell transfusion in orthotopic liver transplantation: a prospective randomised double-blind study. *Liver Transpl*. 2001;7:802-7. Nivel II.
- Lentschener C, Roche K, Ozier Y. A review of aprotinin in orthotopic liver transplantation: can its harmful effects offset its beneficial effects? *Anesth Analg*. 2005;100:1248-55. Nivel I.
- Ozier Y, Pessione F, Samain E, Courtois F, French Study Group on Blood Transfusion in Liver Transplantation. Institutional variability in transfusion practice for liver transplantation. *Anesth Analg*. 2003;97:671-9. Nivel II.
- Lentschener C, Behamou D, Mercier F, Boyer-Neumann C, Smadja C, Wolf M, et al. Aprotinin reduces blood loss in patients undergoing elective liver resection. *Anesth Analg*. 1997;84:857-81. Nivel II.
- Kokoszka A, Kuflik P, Bitan F, Casden A, Neuwirth M. Evidence-based review of the role of aprotinin in blood conservation during orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87:1129-36. Nivel I.
- Capdevila X, Calvet Y, Biboulet P, Biron C, Rubenovitch J, D'Athis F. Aprotinin decreases blood loss and homologous transfusion in patients undergoing major orthopedic surgery. *Anesthesiology*. 1998;88:50-7. Nivel II.
- Coats T, Roberts I, Shakur H. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;18:CD004896.
- Jeserscheck R, Clar H, Aigner C, Rehat P, Primus B, Windhager R. Reduction of blood loss using high-dose aprotinin in major orthopaedic surgery: a prospective, double-blind, randomised and placebo-controlled study. *J Bone Joint Surg Br*. 2003;85:174-7. Nivel II.
- Amar D, Grant FM, Zhang H, Boland PJ, Leung PH, Healey JA. Antifibrinolytic therapy and perioperative blood loss in cancer patients undergoing major orthopedic surgery. *Anesthesiology*. 2003;98:337-42. Nivel I.
- Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006;354:353-65. Nivel II.
- Henry DA, Moxey AJ, Carless PA, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, 4, 2004.
- Laupacis A, Fergusson D. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analysis using perioperative blood transfusion as the outcome. *Anesth Analg*. 1997;85:1258-67.
- Benoni G, Lethagen S, Nilsson P, Fredin H. Tranexamic acid given at the end of the operation does not reduce postoperative blood loss in arthroplasty. *Acta Orthop Scand*. 2000;71:250-4. Nivel III.
- Ekbach G, Axelsson K, Rytberg L, Edlund B, Kjellberg J, Weckstrom J, et al. Tranexamic acid reduced blood loss in total hip replacement surgery. *Anesth Analg*. 2000;91:1124-30. Nivel III.
- Husted H, Blond L, Sonne-Holm S, Holm G, Jacobsen TW, Gebuhr P. Tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusions in primary total hip arthroplasty: a prospective randomized double-blind study in 40 patients. *Acta Orthop Scand*. 2003;74:665-9. Nivel II.
- Dalmau A, Sabaté A, Acosta F, García-Huete L, Koo M, Sansano T, et al. Tranexamic acid reduces red cell transfusion better than epsilon-aminocaproic acid or placebo in liver transplantation. *Anesthesia & Analgesia*. 2000;91:29-34. Nivel II.
- Boylan JF, Klinck JR, Sandler AN, Arellano R, Greig PD, Nierenberg H, et al. Tranexamic acid reduces blood loss, transfusion requirements, and coagulation factor use in primary orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology*. 1996;85:1043-8. Nivel II.

## DOCUMENTO «SEVILLA» DE CONSENSO SOBRE ALTERNATIVAS A LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA

33. Yassen K, Bellamy MC, Sadek SA, Webster NR. Tranexamic acid reduces blood loss during orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant*. 1993;7:453-8. Nivel II.
34. Dalmau A, Sabaté A, Koo M, Bartolomé C, Rafecas A, Figueras J, et al. The prophylactic use of tranexamic acid and aprotinin in orthotopic liver transplantation: a comparative study. *Liver Transplantation*. 2004;10:279-84. Nivel II.
35. Lethaby A, Farquhar C, Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, 4, 2004.
36. Henry DA, O'Connell DL. Effects of fibrinolytic inhibitors on mortality from upper gastrointestinal haemorrhage. *BMJ*. 1989;298:1142-6. Nivel I.
37. Henry DA, Moxey AJ, Carless PA, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, et al. Antifibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion (Cochrane Review). *En: The Cochrane Library*, Issue 4. Chichester: John Wiley & Sons; 2004.
38. Muñoz JJ, Birkmeyer NJ, Birkmeyer JD, Connor GT, Dacey LJ. Is epsilon-aminocaproic acid as effective as aprotinin in reducing bleeding with cardiac surgery: a meta-analysis. *Circulation*. 1999;99:81-9.
39. Scudamore CH, Randall E, Jewesson PJ, Shackleton CR, Savian AJ, Fagan M, et al. Aprotinin reduces the need for blood products during liver transplantation. *Am J Surg*. 1995;169:546-9. Nivel III-IV.
40. McSorley MW, Tarapowalla KJ. Does prophylactic e-ACA improve blood loss and coagulation in liver transplantation? *Transplant Proc*. 1991;23:1941. Nivel IV.
41. Marchel A. Antifibrinolytic treatment after subarachnoid hemorrhage. *Neurologia i Neurocirurgia Polska*. 1992;26:502-10. Nivel IV.
42. Florentino-Pineda I, Thompson G, Poe-Kochert C, Juang R, Hber L, Blakemore L. The effect of amicar on perioperative blood loss in idiopathic scoliosis. *Spine*. 2004;29:233-8. Nivel III.
43. Amar D, Grant FM, Zhang H, Boland PJ, Leung DH, Healey JA. Antifibrinolytic therapy and perioperative blood loss in cancer patients undergoing major orthopedic surgery. *Anesthesiology*. 2003;98:337-42. Nivel II.
44. Laupacis A, Fergusson D. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. *The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPO) Investigators. Anesth Analg*. 1997;85:1258-67. Nivel II.
45. Levi M, Cromheecke ME, De Jonge E, Prins MH, De Mol BJ, Briet E, et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet*. 1999;354:1940-7. Nivel II.
46. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, et al. Desmopressin for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;CD001884.
47. Andrews CM, Lane DW, Bradley JG. Iron pre-load for major joint replacement. *Transfus Med*. 1997;7:281-6. Nivel II.
48. Okuyama M, Ikeda K, Shibata T, Tsukahara Y, Kitada M. Preoperative iron supplementation and intraoperative transfusion during colorectal cancer surgery. *Surg Today*. 2005;35:36-40. Nivel III.
49. Braga M, Gianotti L, Gentilini O, Vignali A, Di Carlo V. Erythropoietic response induced by recombinant human erythropoietin in anemic cancer patients candidate to major abdominal surgery. *Hepatogastroenterology*. 1997;44:685-90. Nivel II.
50. Braga M, Gianotti L, Gentilini O, Vignali A, Coriari L, Di Carlo V. Erythropoiesis after therapy with recombinant human erythropoietin: a dose-response study in anemic cancer patients. *Vox Sang*. 1999;76:38-42. Nivel II.
51. Kasper SM, Lazansky H, Stark C, Klimek M, Laubinger R, Borner U. Efficacy of oral iron supplementation is not enhanced by additional intravenous iron during autologous blood donation. *Transfusion*. 1998;38:764-70. Nivel II.
52. Weisbach V, Skoda P, Rippel R, Lauer G, Glaser A, Zingsem J, et al. Oral or intravenous iron as an adjuvant to autologous blood donation in elective surgery: a randomised, controlled study. *Transfusion*. 1999;39:465-72. Nivel II.
53. Gesemann M, Mielsch I, Gentner PR, Weigand H, Scheiermann N. Intravenous vs. oral iron supplementation during autologous blood donation. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed*. 1996;33:180-3. Nivel II.
54. Goodnough LT, Marcus RE. Erythropoiesis in patients stimulated with erythropoietin: the relevance of storage iron. *Vox Sang*. 1998;75:128-33. Nivel II.
55. Mercuriali F, Inghilleri G, Biffi E, Colotti MT, Vinci A, Sinigaglia L, et al. Comparison between intravenous and subcutaneous recombinant human erythropoietin (Epoetin alfa) administration in presurgical autologous blood donation in anemic rheumatoid arthritis patients undergoing major orthopedic surgery. *Vox Sang*. 1997;72:93-100. Nivel II.
56. Olijhoek G, Megens JG, Musto P, Nogarin L, Gassmann-Mayer C, Verdammen E, et al. Role of oral versus IV iron supplementation in the erythropoietic response to rHuEPO: a randomized, placebo-controlled trial. *Transfusión*. 2001;41:957-63. Nivel II.
57. Cuenca J, García-Erce JA, Muñoz M, Izuel M, Martínez AA, Herrera A. Patients with peritrochanteric hip fracture may benefit from preoperative intravenous iron therapy: a pilot study. *Transfusion*. 2004;44:1447-52. Nivel IV.
58. García-Erce JA, Cuenca J, Muñoz M, Izuel M, Martínez AA, Herrera A, et al. Perioperative stimulation of erythropoiesis with intravenous iron and erythropoietin reduces transfusion requirements in patients with hip fracture. A prospective observational study. *Vox Sang*. 2005;88:235-43. Nivel III.
59. Muñoz M, Naveira E, Seara J, Palmer JH, Cuenca J, García-Erce JA. Role of parenteral iron on transfusion requirements after total hip replacement. A pilot study. *Transf Med*. 2006;16:137-42. Nivel IV.
60. Cuenca J, García-Erce JA, Martínez F, Pérez-Serrano L, Herrera A, Muñoz M. Perioperative intravenous iron, with or without erythropoietin, plus restrictive transfusion protocol reduce the need for allogeneic blood after knee replacement surgery. *Transfusion*. (doi:10.1111/j.1537-2995.2006.00859.X). Nivel III.
61. Van Iperen CE, Gaillard CA, Kraaijenhagen RJ, Braam BG, Marx JJ, Van de Wiel A. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2000;28:2773-8. Nivel II.
62. Feldman HI, Joffe M, Robinson B, Knauss J, Cizman B, Guo W, et al. Administration of parenteral iron and mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1623-32. Nivel III.
63. Ventre C, Rousseau S, Albanese J, Leone M, Martin C. Indications et limites de l'utilisation d'erythropoietine recombinée en reanimation [révision]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2004;23:714-21.
64. Laupacis A, Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: a systematic review of randomized trials. *Transfus Med*. 1998;8:309-17. Nivel I.
65. Feagan BG, Wong CJ, Kirkley A, Johnston DWC, Smith FC, Whitsitt P, et al. Erythropoietin with iron supplementation to prevent allogeneic blood transfusion in total hip joint arthroplasty. *Ann Intern Med*. 2000;133:845-54. Nivel I.
66. Weber EWG, Slappendel R, Hémon Y, Mähler S, Dálen T, Rouwet E, et al. Effects of epoetin alfa on blood transfusions and postoperative recovery in orthopaedic surgery: the European Epoetin Alfa Surgery Trial (EEST). *Eur J Anaesthesiol*. 2005;22:249-57. Nivel I.
67. Karkouti K, McCluskey SA, Evans L, Mahomed N, Ghannam M, Davey R. Erythropoietin is an effective clinical modality for reducing RBC transfusion in joint surgery. *Can J Anesth*. 2005;52:363-8. Nivel III.
68. Sowade O, Warnke H, Scigalla P, Sowade B, Franke W, Diethelm M, et al. Avoidance or allogeneic blood transfusions by treatment with epoetin beta (recombinant human erythropoietin) in patients undergoing open-heart surgery. *Blood*. 1997;89:411-8. Nivel I.
69. Shimpo H, Mizumoto, Onoda K, Yuasa H, Yada I. Erythropoietin in pediatric cardiac surgery. Clinical efficacy and effective dose. *Chest*. 1997;111:1565-70. Nivel II.
70. Kosmadakis N, Messaris E, Maris A, Katsaragakis S, Leandros E, Konstantoulakis MM, et al. Perioperative erythropoietin administration in patients with gastrointestinal tract cancer. Prospective randomized double blind study. *Ann Surg*. 2003;237:417-21. Nivel I.
71. Qvist N, Boesby S, Wolf Birgit, Hansen CP. Recombinant human erythropoietin and hemoglobin concentration at operation and during the postoperative periods: reduced need for blood transfusions in patients undergoing colorectal surgery – Prospective double-blind placebo-controlled study. *World J Surg*. 1999;23:30-5. Nivel II.
72. Christodoulakis M, Tsiftsis DD, for the Hellenic Surgical Oncology Perioperative EPO Study Group. Preoperative epoetin alfa in colorectal surgery: a randomized, controlled study. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:718-25. Nivel I.
73. Corwin HL, Gettinger A, Peral RG, Fink MP, Levy MM, Shapiro MJ, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;282:2827-35. Nivel I.
74. Roberts I, Alderson P, Bunn F, Chinnock P, Ker K, Schierhout G. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients (Cochrane Review). *En: The Cochrane Library*, Issue 4. Chichester: John Wiley & Sons; 2004.
75. Pargger H, Studer W, Ruttimann U. Volume therapy in hypotensive trauma patients. *Schweiz Med Wochenschr*. 2000;130:1509-15. Nivel IV.
76. Soreide E, Deakin CD. Pre-hospital fluid therapy in the critically injured patient – a clinical update. *Injury*. 2005;36:1001-10. Nivel III.
77. Nolan J. Fluid resuscitation for the trauma patient. *Resuscitation*. 2001;48:57-69. Nivel III.
78. Shafi S, Kauder DR. Fluid resuscitation and blood replacement in patients with polytrauma. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;422:37-42. Nivel V.
79. Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R, Trooskin SZ, Henry SM, Greenspan J. Lactate clearance and survival following injury. *J Trauma*. 1993;35:584-9. Nivel III.
80. Claridge JA, Crabtree TD, Pelletier SJ, Butler K, Sawyer RG, Young JS. Persistent occult hypoperfusion is associated with a significant increase in infection rate and mortality in major trauma patients. *J Trauma*. 2000;48:8-14. Nivel III.
81. Spahn DR, Chassot PG. Fluid restriction for cardiac patients during major non-cardiac surgery should be replaced by goal-directed intravascular fluid administration. *Anesth Analg*. 2006;102:344-6. Nivel I.
82. Bunn F, Roberts I, Tasker R, Akpa E. Hypertonic versus near isotonic crystalloid for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;3:CD002045.
83. Schortgen F, Deye N, Brochard L, for the CRYCO Study Group. Preferred plasma volume expanders for the critically ill patients: results of an international survey. *Intensive Care Med*. 2004;30:2222-9. Nivel III.

## DOCUMENTO «SEVILLA» DE CONSENSO SOBRE ALTERNATIVAS A LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA

84. Dieterich HJ. Recent developments in European Colloid Solutions. *J Trauma*. 2003;54:S26-30. Nivel V.
85. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers (Alderson P, Bunn F, LeFebvre C, Li Wan PO A, Li L, Schierhout G). Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 1998;317:235-40.
86. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators. The SAFE Study Investigators: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004;350:2247-56. Nivel II.
87. Vincent JL, Navickis RJ, Wilkes MM. Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Crit Care Med*. 2004;32:2029-38. Nivel II.
88. Vincent JL, Sakr Y, Reinhart K, Sprung CL, Gerlach H, Rainieri VM, et al. Is albumin administration in the acutely ill associated with increased mortality? Results of the SOAP study. *Crit Care*. 2005;9:R745-54.
89. Jakob SM. Prevention of acute renal failure. Fluid repletion and colloids. *Int J Artif Organs*. 2004;27:1043-8. Nivel V.
90. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatine on renal function in severe sepsis: A multicentre randomised study. *Lancet*. 2001;357:911-6. Nivel II.
91. Van der Linden PJ, De Hert SG, Daper A, Trenchant A, Schartz D, Defrance P, et al. 3.5% urea-linked gelatin is as effective as HES 200/0,5 for volume management in cardiac surgery patients. *Can J Anesth*. 2004;51:236-41. Nivel III.
92. Marx G, Pedder S, Smith L, Swaraj S, Grime S, Stockdale H, et al. Resuscitation from septic shock with capillary leakage: hydroxyethyl starch (130 kd), but not Ringer's solution maintains plasma volume and systemic oxygenation. *Shock*. 2004;21:336-41. Nivel II.
93. Prough DS, Bidani A. Hyperchloremic metabolic acidosis is a predictable consequence of intraoperative infusion of 0.9% saline. *Anesthesiology*. 1999;90:1247-9. Nivel III.
94. McLean AG, Davenport A, Cox D, Sweny P. Effects of lactate-buffered and lactate-free dialysate in CAVD patients with and without liver dysfunction. *Kidney Int*. 2000;58:1765-72. Nivel IV.
95. De Jonge E, Levi M. Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: A comparative review. *Crit Care Med*. 2001;29:1261-7. Nivel III.
96. Strauss RG, Pennell BJ, Stump DC. A randomized, blinded trial comparing the hemostatic effects of pentastarch versus hetastarch. *Transfusion*. 2002;42:27-36. Nivel I.
97. Lowe KC. Review. Engineering blood: Synthetic substitutes from fluorinated compounds. *Tissue Engineering*. 2003;9:389-99.
98. Lowe KC. State of the art. Perfluorinated blood substitutes and artificial oxygen carriers. *Blood Rev*. 1999;13:171-84.
99. Scott MG, Kucik DF, Goodnough LT, Monk TG. Blood substitutes: evolution and future applications. *Clinical Chemistry*. 1997;43:1724-31.
100. Jones JA. Red cell substitutes: Current status. *Review. Br J Anesth*. 1995; 74:697-703.
101. Spahn DR, Waschke KF, Standl T, Motsch J, Van Huynegem L, Welte M, et al; European Perflubron Emulsion in Non-Cardiac Surgery Study Group. Use of perflubron emulsion to decrease allogeneic blood transfusion in high-blood-loss non-cardiac surgery: results of a European phase 3 study. *Anesthesiology*. 2002;97:1338-49. Nivel II.
102. Keipert PE, Stehling L. The concept of augmented acute normovolemic hemodilution: using a perfluorochemical based intravenous oxygen carrier to decrease allogeneic blood transfusion in elective surgery. *Transfusion Medicine and Alternatives. NATA. Second Annual Symposium. Berlin, 23-24 de abril de 2002*. Nivel IV.
103. Wahr JA, Trouwborst A, Spence RK, Henry CP, Cernaianu AC, Graziano GP, et al. A pilot study of the effects of a perflubron emulsion, AF 0104, on mixed venous oxygen tension in anesthetized surgical patients. *Anesth Analg*. 1996;82:103-7. Nivel IV.
104. Hill SE, Leone BJ, Faithfull NS, Flaim KE, Keipert PE, Newman MF. Perflubron emulsion (AF0144) augments harvesting of autologous blood: a phase II study in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesthesia*. 2002;16:555-60. Nivel IV.
105. Spahn DR, Van Brempert R, Theilmeier G, Reibold JP, Welte M, Heinzerling H, et al. The European Perflubron Emulsion Study Group. Perflubron emulsion delays blood transfusions in orthopedic surgery. *Anesthesiology*. 1999;91:1195-208. Nivel IV.
106. Kim HW, Greenburg G. Artificial oxygen carriers as red blood cell substitutes: A select review and current status. *Artif Organs*. 2004;28: 813-28.
107. Sprung J, Kindscher JD, Wahr JA, Levy JH, Monk TG, Moritz MW, et al. The use of bovine Hemoglobin glutamer-250 (Hemopure) in surgical patients: results of a multicenter, randomized, single blinded trial. *Anesth Analg*. 2002;94:799-808. Nivel II.
108. Schubert A, Przybelski RJ, Eidt JF, Lasky LC, Marks KE, Karafa M, et al. Diaspirin cross-linked Hemoglobin reduces blood transfusion in noncardiac surgery: a multicenter, randomized, controlled, double-blinded trial. *Anesth Analg*. 2003;97:323-32. Nivel II.
109. Levy JH, Goodnough LT, Greilich PE, Parr GV, Stewart RW, Gratz I, et al. Polymerized bovine hemoglobin solution as a replacement for allogeneic red blood cell transfusion after cardiac surgery: results of a randomized, double blind trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124:35-42. Nivel II.
110. Greenburg AG, Kim HV, Hemolink Study Group. Use of an oxygen therapeutic as an adjunct to intraoperative autologous donation to reduce transfusion requirements in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Surg*. 2004;198:373-83; discusión, 384-5. Nivel II.
111. Hill SE, Gottschalk LI, Grichnick K. Safety and preliminary efficacy of hemoglobin raffimer for patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesthesia*. 2002;16:695-702. Nivel II.
112. Cheng DC, Mazer CD, Martineau R, Ralph-Edwards A, Karski J, Robblee J, et al. A phase II dose-response study of hemoglobin raffimer (Hemolink) in elective coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127:79-86. Nivel II.
113. Sloan EP, Koenigsberg M, Gens D, Cipolle M, Runge J, Mallory MN, et al. Diaspirin cross-linked Hemoglobin (DCLHb) in the treatment of severe traumatic hemorrhagic shock: a randomized controlled efficacy trial. *JAMA*. 1999;282:1857-64. Nivel II.
114. Gould SA, Moore EE, Hoyt DB, Ness PM, Norris EJ, Carson JL, et al. The life-sustaining capacity of human polymerized hemoglobin when red cells might be unavailable. *J Am Coll Surg*. 2002;195:445-52. Nivel IV.
115. Buehler PW, Alayash AI. Toxicities of Hemoglobin solutions: in search of in-vitro and in-vivo model systems. *Transfusion*. 2004;44:1513-30. Nivel V.
116. Björkholm M, Fagrell B, Przybelski R, Winslow N, Young M, Winslow RM. A phase I single blind clinical trial of a new oxygen transport agent (MP4), human hemoglobin modified with maleimide-activated polyethylene glycol. *Haematologica*. 2005;90:505-15. Nivel II.
117. Real Decreto 1854/1993 de 22 de octubre, por el que se determina con carácter general los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la Hemodonación y bancos de sangre. BOE 27, 20 de noviembre de 1993.
118. Estándares de Acreditación. 2.ª ed. Comité de Acreditación en Transfusión (CAT); 2002.
119. Carless P, Moxey A, O'Connell D, Henry D. Autologous transfusion techniques: a systematic review of their efficacy. *Transf Med*. 2004;14: 123-44. Nivel I.
120. Rosenthal N, Kerckamp HE, Macheras G, Munuera LM, Menichella G, Barton DM, et al. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion*. 2003;43:459-69. Nivel III.
121. Bezwada HP, Nazarian DG, Henry DH, Booth RE. Preoperative use of recombinant human erythropoietin before total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg*. 2003;85A:1795-800. Nivel II.
122. García-Erce JA, Solano VM, Sáez M, Muñoz M. Recombinant human erythropoietin facilitates autologous blood donation in children undergoing corrective spinal surgery. *Transfusion*. 2004;44:1447-52. Nivel III.
123. Lee JH, Lee SH, Han J. Minimal effective dosage of recombinant human erythropoietin in spinal surgery. *Clin Orthop*. 2003;412:71-6. Nivel II.
124. Dietrich W, Thuermel K, Hiede S, Busley R, Berger K. Autologous blood donation in cardiac surgery: reduction of allogeneic blood transfusion and cost-effectiveness. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2005;19:589-96. Nivel III.
125. Kiyama H, Ohshima N, Imazeki T, Yamada T. Autologous blood donation with recombinant human erythropoietin in anemic patients. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:1652-6. Nivel II.
126. Sonzogni V, Crupi G, Poma R, Annechino F, Ferri F, Filisetti P, et al. Erythropoietin therapy and preoperative autologous blood donation in children undergoing open heart surgery. *Br J Anaesth*. 2001;87:429-34. Nivel IV.
127. Muñoz M, Llau JV, Leal SR, García-Erce JA, Culebras JM. Transfusión sanguínea perioperatoria en el paciente neoplásico (II). Alternativas para la reducción de los riesgos transfusionales [revisión]. *Cir Esp*. 2002;72:337-48.
128. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 54. Perioperative blood transfusion for elective surgery. A national clinical guideline, 2001 [www.sign.uk](http://www.sign.uk), (updated 2004).
129. Huet C, Salmi LR, Fergusson D, Koopman-van Gements AW, Rubens F, Laupacis A. A meta-analysis of the effectiveness of cell salvage to minimize perioperative allogeneic blood transfusion in cardiac and orthopaedic surgery. *International Study of Perioperative Transfusion (IS-POT) Investigators. Anesth Analg*. 1999;89:861-9.
130. Muñoz M, Ariza D, Garcerán MJ, Gómez A, Campos A. Benefits of postoperative shed blood reinfusion in patients undergoing unilateral total knee replacement. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2005;125:385-9. Nivel IV.
131. Woolson ST, Wall WW. Autologous blood transfusion after total knee arthroplasty. A randomized, prospective study comparing predonated and postoperative salvage blood. *J Arthroplasty*. 2003;18:243-9. Nivel II.
132. Murphy GJ, Allen SM, Ensworth-White J, Lewis CT, Dalrymple-Hay JR. Safety and efficacy of perioperative cell salvage and autotransfusion after coronary bypass grafting: a randomized trial. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:1553-9. Nivel II.
133. Diprose P, Herbertson MJ, O'Shaughnessy D, Deakin CD, Gill RS. Reducing allogeneic blood transfusion in cardiac surgery: a randomized double-blind placebo-controlled trial of antifibrinolytic therapies used in addition to intra-operative cell salvage. *Br J Anaesthesia*. 2005;94:271-8. Nivel I.

DOCUMENTO «SEVILLA» DE CONSENSO SOBRE ALTERNATIVAS A LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA

134. Mercer KG, Spark JI, Berridge DC, Kent PJ, Scott. Randomized clinical trial of intraoperative autotransfusion in surgery for abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2004;91:1443-8. Nivel II.
135. Álvarez GG, Fergusson DA, Neilipovitz DT, Hebert PC. Cell salvage does not minimize perioperative allogeneic blood transfusion in abdominal vascular surgery: a systematic review. *Can J Anaesth*. 2004;51:425-31. Nivel I.
136. Wong JCL, Torella F, Haynes SL, Dalrymple K, Mortimer AJ, McCollum CN. Autologous versus allogeneic transfusion in aortic surgery. A multicenter randomized clinical trial. *Ann Surg*. 2002;235:145-51. Nivel II.
137. Shander A, Rijhwani TS. Acute normovolemic hemodilution [revisión]. *Transfusion*. 2004;44 Suppl:S26-34.
138. Segal JB, Blasco-Colmenares E, Norris EJ, Guallar E. Preoperative acute normovolemic hemodilution: a meta-analysis. *Transfusion*. 2004;44:632-44.
139. Ramnath AN, Naber HR, de Boer A, Leusink JA. No benefit of intraoperative whole blood sequestration and autotransfusion during coronary artery bypass grafting: results of a randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:1432-37. Nivel II.
140. Bryson G, Laupacis A, Wells G. Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogeneic transfusion? A meta-analysis. The International Study of Perioperative Transfusion. *Anesth Analg*. 1998;86:9-15. Nivel II.
141. Kumar R, Chakraborty I, Sehgal R. A prospective randomized study comparing two techniques of perioperative blood conservation: isovolemic hemodilution and hypervolemic hemodilution. *Anesth Analg*. 2002;95:1154-61. Nivel II.
142. Mielke LL, Entholzner EK, Kling M, Breinbauer BE, Burgkart R, Hargasser SR, et al. Preoperative acute hypervolemic hemodilution with hydroxyethylstarch: an alternative to acute normovolemic hemodilution? *Anesth Analg*. 1997;84:26-30. Nivel II.
143. Galli C, Brandes IF, Otten JE, Nagursky H, Schwarz U, Gellrich NC. Optimized hemodilution with hydroxyethyl starch. A blood saving method in malocclusion operations. *Mund Kiefer Gesichtschir*. 2001;5:353-6. Nivel V.
144. Kim HW, Greenburg AG. Artificial oxygen carriers as red blood substitutes: a selected review and current status [revisión]. *Artif Organs*. 2004;28:813-28.
145. Karkouti K, Beatties WS, Wijesundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM, et al. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:391-400. Nivel III.