

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i2.7883

HBOC-201 como alternativa a las transfusiones sanguíneas en un paciente fenotipo Bombay Rh-

HBOC-201 as alternative to blood transfusions in a patient with Rh- Bombay phenotype.

Paula Novo-González,¹ Miriam Rodríguez-Fernández,¹ Sandra García-Lázaro,² Francisco José Hidalgo-Correas,¹ Margarita Berberana-Fernández de Murias²

Resumen

ANTECEDENTES: El fenotipo Bombay es uno de los grupos sanguíneos más inusuales del sistema ABO. Estos individuos se caracterizan por tener anticuerpos frente a todos los grupos sanguíneos, de forma que solo pueden recibir transfusiones de sí mismos o de otros pacientes de su mismo fenotipo.

CASO CLÍNICO: Paciente con fenotipo Bombay que, además, era Rh-, lo que dificultaba todavía más la obtención de sangre compatible. El paciente manifestó anemia grave que condujo al consumo de todas las bolsas de sangre compatible disponibles. Como consecuencia de la baja incidencia de fenotipo Bombay Rh- en Europa, se solicitaron bolsas de transfusión compatibles a Australia y a Canadá. Los problemas burocráticos hicieron que estas bolsas se demorasen demasiado mientras el paciente seguía empeorando. Ante la gravedad y singularidad de la situación, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios autorizó, a través de un programa de medicamentos en situaciones especiales, la adquisición de HBOC-201 (Hemopure®), un transportador de oxígeno basado en hemoglobina libre de células sanguíneas, derivado de sangre bovina. El HBOC-201 consiguió mantener las cifras de hemoglobina y prolongar la vida del paciente hasta que llegaron las bolsas de sangre compatible. A pesar de esto, el paciente evolucionó tópidamente, produciéndose una importante trombosis de los miembros superiores distales y finalmente, el éxitus.

CONCLUSIONES: El hecho de ser Bombay Rh negativo con alo-antiD dificulta su obtención a nivel mundial. Esta circunstancia origina el retraso en su administración, por lo que es preciso el planteamiento de otras alternativas.

PALABRAS CLAVE: Fenotipo; HBOC-201; Hemopure®; hemoglobina.

Abstract

BACKGROUND: The Bombay phenotype is one of the most unusual blood groups in the ABO system. These individuals are characterized by antibodies against all blood groups, so they can only receive transfusions from themselves or from other patients of the same phenotype.

CLINICAL CASE: A patient with a Bombay phenotype who was also Rh-, which made it even more difficult to obtain compatible blood. The patient developed severe anemia leading to the consumption of all available compatible blood bags. As a consequence of the low incidence of Bombay Rh- phenotype in Europe, compatible blood bags were requested from Australia and Canada. Bureaucratic problems caused these bags to take too long while the patient continued to get worse. In view of this severe and unique situation, the Spanish Agency for Medicine and Health Products authorized, through a program for medicines in special conditions, the acquisition of HBOC-201 (Hemopure®), an oxygen carrier based on blood cell-free

¹ Farmacéutico.

² Hematóloga.

Hospital Universitario Severo Ochoa, España.

Recibido: junio 2022

Aceptado: agosto 2022

Correspondencia

Paula Novo González

paula.novo@salud.madrid.org

Este artículo debe citarse como: Novo-González P, Rodríguez-Fernández M, García-Lázaro S, Hidalgo-Correas FJ, Berberana-Fernández de Murias M. HBOC-201 como alternativa a las transfusiones sanguíneas en un paciente fenotipo Bombay Rh-. Hematol Mex 2022; 23 (2): 111-119.

hemoglobin derived from bovine blood. HBOC-201 succeeded in maintaining hemoglobin levels and prolonging the patient's life until bags of compatible blood arrived. Nevertheless, the patient evolved torpidly, with significant thrombosis of the distal upper limbs and its exitus.

CONCLUSIONS: Being Bombay Rh negative with allo-antiD makes it difficult to obtain worldwide. This circumstance originates the delay in its administration, for which it is necessary to propose other alternatives.

KEYWORDS: Phenotype; HBOC-201; Hemopure®; Hemoglobin.

ANTECEDENTES

El fenotipo Bombay es uno de los grupos sanguíneos más inusuales del sistema ABO. Estos grupos se caracterizan en función de los antígenos presentes en la superficie de los glóbulos rojos y todos ellos derivan de un precursor común, el antígeno H.

A diferencia de los grupos sanguíneos habituales (A, B, AB y O), el fenotipo Bombay se caracteriza por la ausencia de antígeno H, lo que determina la presencia sérica de anticuerpos anti-H. Esto supone una limitación en las transfusiones de sangre, ya que solo pueden recibirlas de otros pacientes con fenotipo Bombay o de sí mismos (autotransfusiones).^{1,2}

Por otra parte, el sistema Rhesus (Rh) también muestra una importante relevancia en la determinación de los grupos sanguíneos. A diferencia del sistema ABO, los anticuerpos no están preformados, sino que se requiere una exposición previa al antígeno D en personas Rh- para la producción de los mismos.^{1,2} Esta exposición conduce a un proceso de aloinmunización.

La incidencia del fenotipo Bombay es mínima, limitándose casi exclusivamente al sudeste

asiático (incidencia de 1:10,000). En caucásicos es todavía más singular, con incidencia de 1:1,000,000 y prevalencia de 1:250,000.^{3,4,5}

Una alternativa a las transfusiones sanguíneas, cuando se produce un descenso importante en las concentraciones de hemoglobina y se requiere una correcta oxigenación de los tejidos son los transportadores de oxígeno basados en hemoglobina. Estos transportadores consisten en formas libres de hemoglobina purificada a partir de sangre humana o bovina y estabilizada a través de diferentes polímeros.^{6,7}

A pesar de la novedad, solo está comercializado en ciertos países que no forman parte de la Unión Europea para el tratamiento de pacientes quirúrgicos adultos con anemia aguda.^{7,8} La FDA descartó su comercialización debido a problemas de seguridad manifestados durante los ensayos clínicos; no obstante, está disponible a través del Programa de Acceso Expandido de la FDA para uso compasivo en casos graves, como anemia potencialmente mortal.^{6,9-12} En el caso de España, estaría disponible a través de medicamentos en situaciones especiales, previa aprobación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Describimos el caso de un paciente con fenotipo Bombay Rh- que padeció anemia secundaria grave por rectorragia, con agotamiento de las reservas de autotransfusión y que, ante la falta de disponibilidad inmediata de sangre compatible, se planteó la administración de sangre bovina artificial (Hemopure®).

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 68 años con fenotipo Bombay Rh- que acudió al hospital, derivado de residencia, por padecer una infección crónica de la prótesis de cadera previo tratamiento con ciprofloxacino oral durante 3 días.

Tenía antecedentes de fibrilación auricular paroxística en tratamiento con anticoagulante oral, insuficiencia aórtica, insuficiencia tricuspídea y resección transuretral por carcinoma papilar urotelial. El paciente había sido intervenido en múltiples ocasiones, entre ellas de la cadera derecha, precisando bolsas de sangre de autotransfusión.

En junio de 2020 fue intervenido y en el posoperatorio manifestó un hematoma voluminoso, con anemia secundaria de hasta 5.7 g/dL y pseudoaneurisma de la arteria glútea superior, con sobreinfección por *Proteus mirabilis* y *C. perfringens* que requirió tratamiento antibiótico con piperacilina-tazobactam, clindamicina intravenosa y lavados.

Durante este ingreso se produjo el agotamiento de las bolsas de autotransfusión y ante la ausencia de sangre Bombay Rh- en el Centro de Transfusiones de la Comunidad de Madrid (CTCM) se decidió la administración de 3 bolsas Rh+, previa medicación con inmunoglobulinas y corticosteroides. Además, se inició tratamiento con levofloxacino 500 mg vía IV/12 horas durante 15 días (según antibiogramas previos), pero al no mejorar se valoró el retiro de la prótesis total de cadera.

La recuperación temporal del paciente permitió la extracción de 5 bolsas de autotransfusión adicionales con posterior cultivo microbiológico, que fueron congeladas en el CTCM para cubrir los requerimientos de futuras ocasiones.

A los tres meses del primer contacto con sangre Bombay Rh+, el paciente desarrolló aloanticuerpo de tipo anti-D.

En febrero de 2021 se realizó cirugía con extracción de la prótesis total de cadera y se le implantó un espaciador cementado. Según los resultados de cultivos extraídos durante la intervención, se prescribió meropenem 2 g vía IV cada 8 horas durante 6 semanas. A los 19 días de la intervención, el paciente mostró rectorragia grave, con disminución de las concentraciones de hemoglobina de forma drástica y de las bolsas de autotransfusión.

La situación de sangrado masivo condujo al agotamiento de las reservas autólogas de sangre y, debido a la situación de emergencia vital, se administraron 3 CH Bombay Rh+, previa administración de inmunoglobulinas y corticosteroides. Ante la dificultad de localización del punto de sangrado, y a pesar de las diferentes técnicas radiológicas utilizadas, se decidió abordar la estabilización de la volemia y la realización de embolización por radiología intervencionista. Sin embargo, ante la imposibilidad de realizar la intervención por las concentraciones bajas de hemoglobina (**Figura 1**), se optó por mantener tratamiento hemostático y medidas de confort.

Como consecuencia de la baja incidencia de fenotipo Bombay Rh- en Europa, el CTCM solicitó bolsas de transfusión compatibles a Australia y a Canadá. Éstas se demoraron por problemas en las aduanas de Londres (problemas burocráticos, Brexit, entre otros), lo que obligó a desviar el transporte de las mismas por París, lo que

demoró todavía más su llegada y, por tanto, su administración.

Ante estas circunstancias se valoró el tratamiento con Hemopure®, iniciándose los trámites de importación con la AEMPS, que lo autorizó, en situación de urgencia, como medicamento en investigación.

Durante un periodo de 8 días, el paciente recibió 11 bolsas de 250 mL de Hemopure®, consiguiendo mantener las cifras de hemoglobina por encima de 4 g/dL (**Figura 1**). Para favorecer la eritropoyesis, recibió aportes de vitamina B₁₂, ácido fólico y eritropoyetina. Como efectos secundarios se objetivó taquicardia y tendencia a la hipertensión debido a la vasoconstricción que puede producir.

El paciente evolucionó neurológicamente con episodios puntuales de desorientación y agita-

ción que precisaron sedación con clorazepato dipotásico y haloperidol. Aun así, comenzó a sufrir deterioro oximétrico y parada respiratoria que requirió intubación orotraqueal con oxigenación y tratamiento antibiótico, ante cuadro de neumonía nosocomial grave.

Debido a la evolución tórpida, con inestabilidad hemodinámica, el paciente requirió soporte vasoactivo con noradrenalina, varios intentos de cardioversión química y eléctrica y persistencia de la insuficiencia respiratoria aguda (y del infiltrado pulmonar) que no desapareció a pesar del tratamiento antibiótico.

Durante esta situación se recibió sangre compatible (procedente de Canadá) que, una vez administrada, consiguió remontar las concentraciones de hemoglobina a 8 g/dL, sin resolución satisfactoria de la situación clínica. Posteriormente se diagnosticó una trombosis distal en los

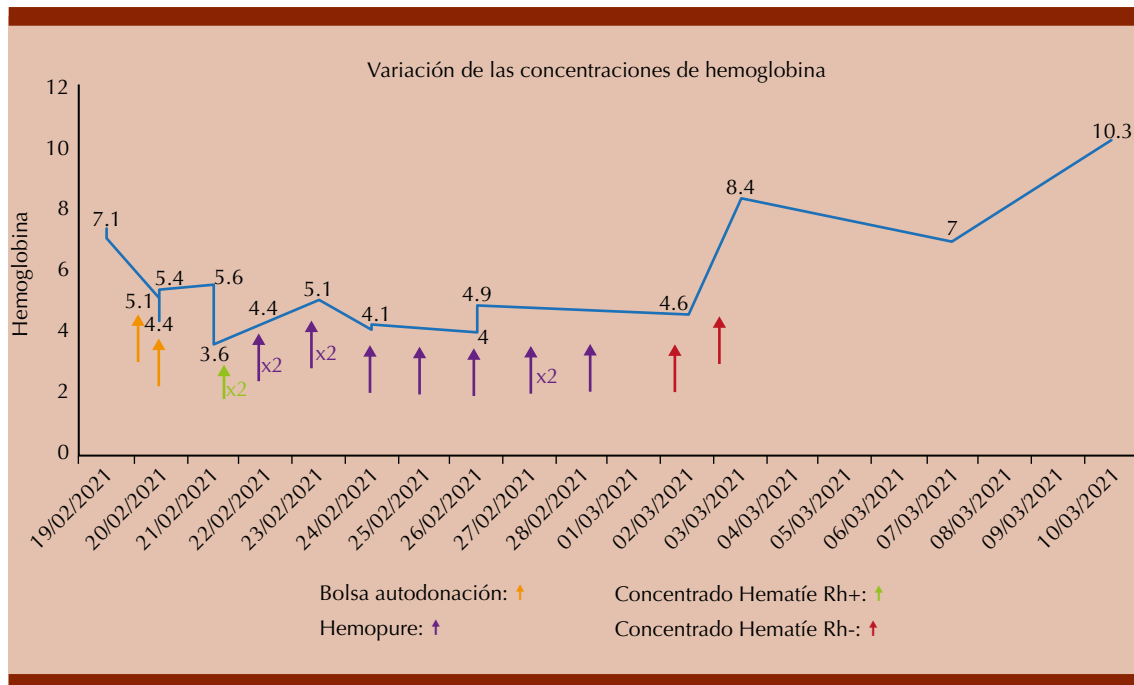


Figura 1. Concentración de hemoglobina y transfusiones efectuadas durante el tratamiento con HBOC.

miembros superiores, probablemente de origen multifactorial, con aparición progresiva de isquemia digital en la mano izquierda y de forma bilateral en los miembros superiores (**Figura 2**). A esto se le unió la disminución progresiva de la diuresis sin respuesta a furosemida, quedando en anuria. Por último, el paciente falleció por choque séptico con disfunción multiorgánica.

DISCUSIÓN

En la actualidad se ha reportado la existencia de hasta 30 sistemas de grupos sanguíneos diferentes, pero el ABO, descubierto por Karl Landsteiner en 1901, sigue siendo el sistema de grupos sanguíneos más importante de la medicina transfusional.^{5,13}



Figura 2. Trombosis distal en el miembro superior.

El sistema ABO está constituido por genes que determinan la existencia en la superficie de los glóbulos rojos de antígenos eritrocitarios de naturaleza glicoproteica y que se diferencian entre ellos en un único residuo glucídico. Todos ellos tienen un precursor común, el antígeno H, que se forma a partir de la acción de una enzima transferasa (codificada por el gen H localizado en el cromosoma 19). La existencia de los diferentes antígenos eritrocitarios determina la compatibilidad en las transfusiones sanguíneas.^{1,2}

Por su parte, el gen ABO, localizado en el cromosoma 9, tiene 3 alelos posibles (A, B, O), cada uno de los cuales codifica para una enzima glicosiltransferasa diferente que transfiere un resto glucídico al antígeno H. Así, se forma el antígeno A si se transfiere un residuo de N-acetilgalactosamina, el antígeno B si se transfiere un residuo de galactosa y el antígeno AB si se transfieren ambos. Cuando la transferasa codificada carece de actividad, no hay transferencia glucídica, por lo que el antígeno O es idéntico al antígeno H.^{1,5}

El gen H muestra dos alelos, alelo H dominante y funcional y alelo h recesivo y no funcional. Cuando ambos alelos son recesivos (h/h) no se genera el precursor del antígeno H, dando lugar al conocido fenotipo Bombay. En esta situación, los eritrocitos no muestran ningún antígeno de superficie, ni tampoco el antígeno H, por lo que van a presentar anticuerpos frente a éste.^{1,4} Esta singularidad conlleva que pueda desencadenarse una reacción hemolítica potencialmente mortal si el paciente no recibe transfusiones de su propia sangre o de otros fenotipos Bombay, lo que supone una dificultad en las transfusiones.⁵ Estos individuos son clasificados erróneamente en algunas ocasiones como grupo sanguíneo O, ya que muestran un comportamiento similar.^{3,4} Para facilitar la búsqueda de donantes compatibles, especialmente en los casos más particulares, se ha desarrollado una base de datos llamada *Canadian BloodServices* (CBS).⁵

Ante las complicaciones que suponen las transfusiones de sangre en pacientes con fenotipo Bombay, tanto por la compatibilidad como por la disponibilidad, en muchos casos inmediatos se han considerado alternativas los sustitutos sanguíneos (o terapias de oxígeno), que carecen de los componentes celulares y los factores de coagulación de la sangre.

Existen dos categorías, los perfluorocarbonados y los transportadores de oxígeno basados en hemoglobina (TOHb). A su vez, los TOHb pueden ser de origen humano o bovino, en forma de tetrámeros de hemoglobina estabilizados mediante enlaces intramoleculares (como la diaspirina) o polimerizadas, formando enlaces intermoleculares con sustancias como el glutaraldehído. La hemoglobina también puede conjugarse con otras macromoléculas o encapsularse en liposomas.⁶ Las hemoglobinas recombinantes o transgénicas y los híbridos albúmina-hemoglobina son otro tipo de TOHb.^{7,9,11}

Inicialmente se investigó la obtención de soluciones de hemoglobina libre a partir de sangre humana purificada, pero mostró importantes problemas. Puede originar nefrotoxicidad como consecuencia de la disociación de los tetrámeros de hemoglobina a dímeros que son eliminados por el riñón, pero podría limitarse mediante un proceso de polimerización de la misma. Otro problema surge por la alta afinidad por el oxígeno que origina menor liberación de éste en los tejidos. También originan disminución del óxido nítrico (NO) circulante (y con ello su efecto vasodilatador) produciendo un ambiente vasoconstrictor, con liberación de moléculas proinflamatorias (interleucina 1, factor de necrosis tumoral α [TNF- α] e interferón γ), así como activación plaquetaria que a su vez origina un entorno favorable para la aparición de las trombosis vasculares.^{6,7,9,11,14}

Una alternativa a la hemoglobina humana es la bovina (con una secuencia de aminoácidos

ligeramente diferente a la humana) que no necesita del modulador alostérico 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) para liberar el oxígeno en los tejidos diana;⁷ además, produce menor nefrotoxicidad al polimerizarse directamente, permitiendo mayor tiempo de circulación en el torrente sanguíneo. Por otra parte, no se han documentado reacciones alérgicas o inmunitarias importantes.^{11,15}

Un producto obtenido de hemoglobina bovina purificada mediante polimerización con glutaraldehído es el HBOC-201 (hemoglobin-based oxygen-carrier) o Hemopure[®], que muestra compatibilidad universal y puede conservarse durante un periodo de 3 años a temperatura ambiente. Se presenta en bolsas de 250 mL que se administran a velocidad de 250-500 mL/hora por vía central o periférica.^{7,8,12,15}

Su eficacia está suficientemente documentada en varios ensayos clínicos. En uno de los primeros, 89 pacientes con cirugía cardíaca, que precisarían transfusiones por anemia moderada posterior a la cirugía, fueron distribuidos al azar a recibir transfusiones de sangre alogénicas o HBOC-201 en los tres primeros requerimientos posoperatorios. Los pacientes en el grupo del HBOC-201, después de los tres primeros requerimientos, recibieron una media de 1.72 transfusiones sanguíneas frente a 2.19 del grupo control. En el grupo del HBOC-201 hubo disminución del hematocrito e incremento en la liberación de O₂ y de la presión sanguínea, aunque no hubo diferencia significativa entre los grupos.¹⁵

Un metanálisis posterior evaluó la seguridad de los sustitutos sanguíneos basados en hemoglobina (incluido Hemopure[®]) en pacientes quirúrgicos, con accidente cerebrovascular y con traumatismos. Se evaluaron diferentes productos, de origen humano y bovino, con base en que, aunque sean bioquímicamente diferen-

tes, comparten el mismo mecanismo de acción y de toxicidad (vasoconstricción sistémica, disminución del flujo sanguíneo, aumento de liberación de mediadores proinflamatorios y potentes vasoconstrictores, pérdida de inactivación plaquetaria que pueden conllevar a trombosis vascular, cardíacas y de otros órganos). A pesar de las limitaciones del metanálisis, se concluye que hay mayor riesgo de infarto de miocardio (RR = 2.7) y de muerte (RR = 1.3) con la utilización de estos productos.^{6,7,14}

Otro ensayo clínico evaluó la eficacia y seguridad de la administración perioperatoria de HBOC-201 en pacientes de cirugía ortopédica. Un total de 688 pacientes fueron distribuidos al azar para recibir Hemopure® o concentrados de hematíes. Se administraron hasta 10 bolsas durante un máximo de 6 días. Los grupos se compararon en función de las necesidades adicionales de concentrados. En el grupo control se consideró "éxito" cuando se administraron menos de 3 transfusiones y "fracaso" más de 3, mientras que en el grupo experimental se consideró "éxito" a la administración exclusiva de HBOC-201 y "fracaso" a la necesidad adicional de concentrados de hematíes. Los resultados mostraron que en un 59.4% de los pacientes se evitaron las transfusiones sanguíneas, siendo la incidencia de efectos adversos idéntica en los grupos "éxito" de ambos brazos y superior en el grupo "fracaso" del brazo experimental.⁸

En cirugía no cardíaca, la administración de HBOC-201 (7 unidades durante el curso de 6 días) eliminó la necesidad de transfusiones sanguíneas durante los siguientes 28 días en el 43% de los pacientes sometidos a cirugía cuando se comparó con la transfusión de sangre alogénica.¹¹ No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad y los eventos adversos graves entre un grupo y otro, pero sí hubo incremento de los efectos adversos leves. La hipertensión fue más frecuente en el

grupo con HBOC-201 y la fiebre en el grupo control. La ictericia fue otro de los efectos adversos superior en el grupo del HBOC-201 (37.3%) vs control (1.3%), asociada con dosis altas y curada a los 3 días, sin insuficiencia hepática grave. En general, se describe mayor número de efectos adversos en todos los órganos con HBOC-21 (estadísticamente significativo), excepto en el corazón, donde no hubo diferencias. Los autores consideran que puede existir un sesgo de asociación debido a que el conocimiento limitado de la administración de Hemopure®, en comparación con las transfusiones sanguíneas, pudo conducir a una sobrenotificación de los efectos adversos de los mismos en el grupo experimental. En sus conclusiones, apoyan la administración de HBOC-201 en situaciones donde la administración de sangre no es una opción o existen dificultades para su adquisición; sin embargo, existen limitaciones en la interpretación de los resultados.¹⁶

Su tolerabilidad se volvió a evaluar en 80 pacientes quirúrgicos en los que se comparó con la administración de suero Ringer lactato. No se observaron alteraciones de los parámetros analíticos en los pacientes que recibieron HBOC-201, incluso cuando se administró a dosis de 245 g. Seis pacientes mostraron decoloración de la piel, posiblemente por la extravasación del HBOC-201 en las áreas lesionadas por manipulación. También hubo incremento en las concentraciones de metahemoglobina (7.1%), posiblemente debido a la disminución de la metahemoglobina reductasa en los eritrocitos nativos, efecto descrito en pacientes que reciben hemoglobina bovina.^{12,17}

CONCLUSIONES

Los pacientes con fenotipo Bombay pueden tener dificultades durante los procesos quirúrgicos o en situaciones de sangrado donde se precisan transfusiones sanguíneas. Sus características

hacen que solo puedan recibir sangre procedente de autodonaciones previas o de donaciones de sangre con el mismo fenotipo. El hecho de ser Bombay Rh negativo con alo-antiD dificulta su obtención a nivel mundial. Esta circunstancia origina el retraso en su administración, por lo que es preciso el planteamiento de otras alternativas.

Las terapias basadas en oxígeno, como sustitutos a las transfusiones sanguíneas, podrían suponer un gran avance y considerarse una alternativa en los casos en los que la disponibilidad inmediata y la compatibilidad sanguínea suponen una limitación importante. Sin embargo, a pesar de los ensayos que avalan su eficacia, no existen estudios suficientes ni datos concluyentes que favorezcan la elección de estas terapias frente a las transfusiones de concentrados de hemáties. Además, no están exentos de efectos adversos, entre los que se encuentran la nefrotoxicidad o la hipertensión producida por la vasoconstricción.

Por otra parte, estos productos no están comercializados en nuestro país, lo que supone su adquisición a través de su autorización e importación por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como medicamento en investigación, y la formalización de trámites que conllevan a que no haya disponibilidad inmediata del producto para su administración.

El paciente descrito con fenotipo Bombay requirió la administración de sustitutos sanguíneos, concretamente Hemopure®, por no haber disponibilidad inmediata de sangre compatible, con lo que consiguió alargar la supervivencia. Por otro lado, es probable que los efectos secundarios que el paciente experimentó estuviesen relacionados con esta solución de hemoglobina experimental.

REFERENCIAS

1. Arbeláez-García CA. Sistema de grupo sanguíneo ABO. *Medicina & Laboratorio* 2009; 15: 329-346.
2. Dean L. The Hh blood group. En: Beck B, editors. *Blood groups and red cells antigens*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2005.
3. Patel JN, Donta AB, Patel AC, Pandya A, et al. Para-Bombay phenotype: A case report from a tertiary care hospital from South Gujarat. *Asian J Transfus Sci* 2018; 12 (2): 180-182. doi: 10.4103/ajts.AJTS_151_17.
4. Shaik L, Ravalani A, Devara J, Singh S, et al. Secondary postpartum hemorrhage presenting with Bombay blood group: A case report. *Cureus* 2020; 12 (8). doi: 10.7759/cureus.9758.
5. Nairn TK, Giulivi A, Neurath D, Tokessy M, et al. Urgent replacement of a mechanical mitral prosthesis in an anticoagulated patient with Bombay red blood cell phenotype. *Can J Anaesth* 2010; 57 (6): 583-587. doi: 10.1007/s12630-010-9302-8.
6. Bachert SE, Dogra P, Boral LI. Alternatives to transfusion: A case report and brief history of artificial oxygen carriers. *Am J Clin Pathol* 2020; 153: 287-293. DOI: 10.1093/AJCP/AQZ175.
7. Rhee P. Shock, electrolitos y líquidos. En: Sabiston, editor. *Tratado de cirugía*. 20ª ed. Galveston, Texas: Elsevier; 2017: 66-117.
8. Jahr JS, Mackenzie C, Pearce LB, Pitman A, et al. HBOC-201 as an alternative to blood transfusion: efficacy and safety evaluation in a multicenter phase III trial in elective orthopedic surgery. *J Trauma* 2008; 64 (6): 1484-1497. doi: 10.1097/TA.0b013e318173a93f.
9. Kim HW, Greenburg AG. Artificial oxygen carriers as red blood cell substitutes: a selected review and current status. *Artif Organs* 2004; 28 (9): 813-828. doi: 10.1111/j.1525-1594.2004.07345.x.
10. Khan F, Singh K, Friedman MT. Artificial blood: The history and current perspectives of blood substitutes. *Discoveries (Craiova)* 2020; 8 (1): e104. doi: 10.15190/d.2020.1.
11. Grethlein SJ. Blood substitutes: Overview, characteristics of an ideal blood substitute. [Internet]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/207801-overview#showall>. [Consultado 15 abril 2021].
12. Nellis JR, Devinney MJ, Young CC. Hemopure, HBOC-201, for life threatening anemia in a Jehovah's Witness. *Int J Blood Res Disord* 2020; 7: 052.
13. Patnaik SK, Helmsberg W, Blumenfeld OO. BGMUT: NCBI dbRBC database of allelic variations of genes encoding antigens of blood group systems. *Nucleic Acids Res* 2012; 40. doi: 10.1093/nar/gkr958.
14. Natanson C, Kern SJ, Lurie P. Cell-free hemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 299 (19): 2304-2312. doi: 10.1001/jama.299.19.jrv80007.
15. Levy JH, Goodnough LT, Greilich PE 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 (1): 35-42. doi: 10.1067/mtc.2002.121505.

16. Van Hemelrijck J, Levien LJ, Veeckman L, Pitman A, et al. A safety and efficacy evaluation of hemoglobin-based oxygen carrier HBOC-201 in a randomized, multicenter red blood cell controlled trial in noncardiac surgery patients. *Anesth Analg* 2014; 119 (4): 766-776. doi: 10.1213/ANE.0000000000000305.
17. Sprung J, Kindscher JD, Wahr JA, Levy JH, 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 (4): 799-808. doi: 10.1097/00000539-200204000-00006.