

Artículo de revisión

Intervención quirúrgica sin sangre: evitando las transfusiones

Felipe G. Rendón Elías,* Marelly Hernández Sánchez,* Vicente Fuentes Puga,* Luis H. Gómez Danés*

RESUMEN

La intervención quirúrgica sin sangre es un término que se originó en la década de 1970 y que ha evolucionado de ser un protocolo diseñado sólo para evitar el uso de sangre y satisfacer las necesidades de personas que por motivos religiosos no aceptan las transfusiones, a un concepto que incorpora los progresos tecnológicos y nuevos fármacos que estimulan la producción sanguínea, ayudan en la hemostasia y disminuyen pérdidas sanguíneas, en conjunto con nuevos lineamientos institucionales, cambios en el conocimiento y actitud del personal médico) con la finalidad de disminuir las pérdidas sanguíneas, aumentar el aporte de oxígeno, evitar al máximo las transfusiones y mejorar el pronóstico de los pacientes, adaptándose a cada paciente en particular. El objetivo de esta revisión es actualizar los conceptos y tendencias sobre la intervención quirúrgica sin sangre, para facilitar las reflexiones necesarias en la toma de decisiones diarias y la aplicación correcta de la transfusión en el ejercicio de la medicina actual.

Palabras clave: intervención quirúrgica sin sangre, transfusión sanguínea, eritropoyetina, antifibrinolíticos, donación autóloga, hemodilución normovolémica, recuperador celular.

ABSTRACT

Bloodless surgery is a term that was coined in the 1970's and that has evolved from being a protocol designed only to avoid the administration of blood and to satisfy the needs of peoples, whose religious beliefs did not allow them to receive blood, to a concept that now involves technological progress and new drugs that stimulate the production of blood, help with hemostasis and decrease blood loss. These in conjunction with new institutional guidelines (change in knowledge and attitude of the medical personnel) with the goal of decreasing blood loss, increasing oxygen supply, avoiding blood transfusions as much as possible and increasing the patient's prognosis, making modifications for each patient in particular. The objective of this review is to update concepts and trends about bloodless surgeries, helping in the daily necessary reflexions in the decisions making and the correct application of transfusions in the current medical practice.

Key words: bloodless surgery, blood transfusion, erythropoietin, autologous donation, antifibrinolytics, cell salvage, acute normovolemic hemodilution.

La transfusión de sangre ha adquirido un papel importante en la evolución de la medicina y en sus diferentes ramas, principalmente en la intervención quirúrgica. El concepto de cuándo indicarla, que tiene sus orígenes muy probablemente en el artículo de Lundy y colaboradores¹ (revista *Clinical Anestesia* de 1942), en el que concluyeron, sin base fisiológica, que la transfusión sanguínea se indica antes de un procedimiento quirúrgico cuando la hemoglobina es menor de 10 g/dL, fue aceptado por los profesionales de la medicina. Sin

embargo, no hay razones que establezcan los parámetros de una irrevocable transfusión, por lo que el consejo de los Institutos Nacionales de Salud² (*National Health Institutes*) de los Estados Unidos concluyó desde 1988 lo siguiente:

- 1) No hay datos de que las concentraciones de hemoglobina menores a 10 mg/dL sean indicación de transfusión, y ninguna prueba de laboratorio es más efectiva que el criterio médico para determinar en qué momento debe realizarse una transfusión.
- 2) No hay pruebas de que la anemia leve o moderada empeore el pronóstico de un paciente sometido a procedimiento quirúrgico.
- 3) Las transfusiones se relacionan con eventos inmunológicos e infecciosos indeseables; por lo tanto, deben reducirse al mínimo.
- 4) Las nuevas alternativas abrirán camino a técnicas que permitan reducir al mínimo las prácticas de transfusión; sin embargo, estas conductas deben preservarse mientras se consideren la mejor opción para la salud y el bienestar de un paciente.

* Servicio de Cirugía Torácica y Cardiovascular, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL.

Correspondencia: Dr. Felipe G. Rendón Elías. Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL. Avenida Francisco I. Madero y Gonzalitos s/n, colonia Mitras Centro, CP 64460, Monterrey, Nuevo León, México. Tel.: 01(81) 8346-7800, ext. 334; Fax 01(81) 8348-8305.

E-mail: drfrendon@yahoo.com.mx

Recibido: julio, 2007. Aceptado: septiembre, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.actualizacionmedica.com.mx

5) Se requieren más investigaciones para definir los parámetros y métodos de transfusión.

Intervención quirúrgica sin sangre es un concepto que se originó en el decenio de 1960 y que además ha evolucionado de ser un protocolo diseñado sólo para evitar la administración de sangre y satisfacer las necesidades de personas, que por motivos religiosos no aceptan las transfusiones, a un concepto que incorpora progresos tecnológicos y nuevos fármacos que estimulan su producción, ayudan en la hemostasia y disminuyen pérdidas sanguíneas, en conjunto con nuevos lineamientos institucionales y cambios en el conocimiento y la actitud del personal médico para disminuir las pérdidas sanguíneas, aumentar el aporte de oxígeno, evitar al máximo las transfusiones y mejorar el pronóstico de los pacientes, adaptándose a cada paciente en particular.

El objetivo de esta revisión es actualizar los conceptos y tendencias de la intervención quirúrgica sin sangre, con la finalidad de facilitar reflexiones necesarias en la toma de decisiones diarias para la aplicación correcta de la transfusión en el ejercicio de la medicina actual.

EFFECTOS INDESEABLES DE LA TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA

Los efectos secundarios de la transfusión sanguínea incluyen: transmisión de enfermedades infecciosas, inmunodepresión, reacciones inmunológicas, lesión pulmonar aguda, reacciones de injerto contra huésped y otros efectos raros o todavía no conocidos (cuadro 1).

Transmisión de enfermedades infecciosas (cuadro 2). La transmisión del virus de inmunodeficiencia humana y de la hepatitis C ha disminuido en los últimos años, pues su incidencia actual es de 1/200,000 a 1/600,000 y de 1/30,000 a 1/150,000, respectivamente;³ sin embargo, se han reportado nuevos virus en donadores altruistas como el de la hepatitis G,^{4,5} el virus TT⁶⁻⁸ y el herpes virus humano VIII asociado con el sarcoma de Kaposi.^{9,10} Además, la transmisión de enfermedades bacterianas y parasitarias, aunque de incidencia baja en países desarrollados, representa un problema importante en lugares menos desarrollados.^{11,12} La transmisión de virus todavía desconocidos y de una

Cuadro 1. Riesgos asociados por unidad de sangre transfundida

Reacciones alérgicas menores	1:100
Hepatitis viral	1:50,000
Reacciones hemolíticas	1:6,000
Reacciones hemolíticas mortales	1:600,000
Infección por VIH	1:420,000*
Infección por VLTH-I/II	1:200,000
Infecciones bacterianas (plaquetas)	1:2,500
Lesión pulmonar aguda	1:500,000
Choque anafiláctico	1:500,000
Reacción huésped vs injerto	Rara
Inmunodepresión	?

* 1:340,000 con 20% adicional con exclusión de otros marcadores. VIH: virus de inmunodeficiencia humano; VLTH: virus T linfotrópico humano tipo 1 y 2.

Cuadro 2. Agentes infecciosos transmitidos por transfusión sanguínea

Virus	Parásitos
Hepatitis A,B,C,D	<i>Babesia microti</i>
VIH-1,2	<i>Trypanosoma cruzi</i>
VLTH- I,II	<i>Toxoplasma gondii</i>
Citomegalovirus	<i>Leishmania donovani</i>
Virus Epstein-Barr	Bacterias
Parvovirus	Estafilococos
Espiroquetas	Salmonela
<i>Treponema pallidum</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Borrelia burhdorferi</i>	

nueva variante de la enfermedad de Creutzfeld-Jakob, por transfusión sanguínea, es también una posibilidad que preocupa a todo el ámbito médico.¹³ De todos los pacientes quirúrgicos que padecen hepatitis postransfusión, 10% evoluciona en forma subclínica y se convierte en crónica activa o crónica persistente en 50% de los casos (10% de estos evoluciona a cirrosis o carcinoma hepático). También, la transmisión del VIH evoluciona tarde o temprano a SIDA y a la muerte. Aunque la sangre obtenida en las donaciones altruistas es más segura que nunca, no se ha logrado suprimir el riesgo de transmisión de enfermedades por transfusión sanguínea, ya que ninguna prueba de laboratorio es 100% efectiva, pues no existen pruebas

de laboratorio para todos los agentes infecciosos, no es médicamente rentable para prevenir enfermedades de rara incidencia, la existencia de un periodo temprano en las infecciones virales antes de producirse anticuerpos y la mala selección del donador. Por tal motivo, la mejor solución para evitar transmitir enfermedades por transfusión sanguínea es omitir al máximo su práctica.

Inmunosupresión. Se ha demostrado que la transfusión sanguínea homóloga altera la respuesta inmunitaria y resultar en un estado de inmunodepresión con importantes consecuencias clínicas,¹⁴⁻¹⁶ como en la incidencia de infecciones posoperatorias, recurrencia de tumores o incidencia de metástasis.¹⁷ También se ha comprobado aumento en la incidencia de infecciones posoperatorias en pacientes sometidos a intervenciones cardíacas, ortopédicas y abdominales, lo que incrementa la estadía hospitalaria, estancia en cuidados intensivos y costos. Además el aumento en la incidencia de infecciones posoperatorias se relaciona fuertemente con la cantidad de paquetes globulares utilizados.^{18,19}

Lesión pulmonar aguda. La relación entre lesión pulmonar aguda y transfusión de sangre homóloga²⁰ ocurre de dos a cuatro horas después de la transfusión. Las principales manifestaciones son disnea, fiebre, hipotensión y edema pulmonar bilateral no cardiogénico que puede resolverse en cuatro días, pero generalmente necesita ventilación mecánica. La incidencia de lesión pulmonar aguda es de 0.02%/5,000 unidades transfundidas. Se piensa que se debe a la producción de anticuerpos del donador, contra los leucocitos del receptor, relacionados con infecciones, intervenciones quirúrgicas o transfusiones masivas.²¹

Otras. Las reacciones inmunológicas son las más frecuentes dentro de los efectos adversos de la transfusión sanguínea. La gravedad y manifestaciones clínicas dependen del “objetivo” o “blanco” de la reacción inmunitaria como: cuadros febriles, urticaria, choque anafiláctico y reacciones hemolíticas.

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO EN LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA SIN SANGRE

Evaluación preoperatoria. En los pacientes programados para intervención quirúrgica electiva se programa una

cita 14 a 21 días previos a la operación, con el objeto de realizar la historia clínica y las pruebas de laboratorio, para evaluar los riesgos de la necesidad de transfusión, si existe anemia, permanece en tratamiento médico o alternativo que pueda complicar la hemostasia o padezca alguna enfermedad hemorrágica. Las pruebas de laboratorio incluyen: biometría hemática completa, química sanguínea, tiempos de coagulación con INR, tiempo de sangrado y estudios para evaluar el hierro sérico, ferritina y concentraciones de saturación de transferrina, entre otras. Los antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico o clopidogrel) deben suspenderse cinco a siete días antes de la operación; la warfarina y acenocumarina se retiran cinco días antes; las heparinas de bajo peso molecular un día antes y la heparina no fraccionada de cuatro a seis horas antes del procedimiento o puede continuarse hasta el momento de la intervención quirúrgica cardíaca.^{22,23}

Tratamiento con eritropoyetina. La administración de eritropoyetina preoperatoria es un tratamiento ya establecido y eficaz para evitar la transfusión de sangre autóloga.²⁴ La eritropoyetina preoperatoria se administra cuando el hematócrito es menor a 35 o las concentraciones de hemoglobina son menores a 10 g/dL, principalmente en pacientes adultos. Existen dos estrategias recomendadas para prescribir eritropoyetina preoperatoria: 1) cuatro dosis de 600 U/kg por vía subcutánea o intravenosa en los días preoperatorios 21, 14, 7 y el día anterior a la operación (total de 2,400 U/kg); y 2) 200 a 500 U/kg/día, desde nueve días antes, durante el día del procedimiento y cuatro días después (15 dosis totales o 4,500 a 7,500 U/kg). Si el tiempo no es problema, el primer régimen recomendado requerirá 47% menos de eritropoyetina preoperatoria, la cual es igual de efectiva que el segundo régimen.²⁵ La eritropoyetina preoperatoria aumenta el volumen de células rojas, principalmente de los reticulocitos, desde el tercer día de iniciado el tratamiento y alcanzan un equivalente de tres a cinco unidades entre 15 a 28 días.²⁶ En el servicio donde laboran los autores se utiliza un régimen alternativo inicial de 400 U/kg 10 días antes de la operación, seguida de 200 U/kg cada tercer día, hasta el día del procedimiento quirúrgico, y continúa en el periodo posoperatorio si las concentraciones de hemoglobina son menores a 10 g/dL. Esta estrategia incrementa la

hemoglobina de 20 a 40%, no produce complicaciones y la rentabilidad médica es aceptable.

Es bien conocida la relación hierro-eritropoyesis; por tal motivo, el complemento de sulfato ferroso se prescribe cuando las concentraciones de hierro o ferritina son bajas o permanecen en límites bajos.

La eritropoyetina preoperatoria suele ser bien tolerada y los efectos secundarios (hipertensión, convulsiones y eventos tromboticos como infarto miocárdico o accidente cerebrovascular, observados en pacientes con insuficiencia renal crónica en estadios terminales^{27,28} en tratamiento a largo plazo con eritropoyetina) son muy raros en pacientes quirúrgicos que la reciben por periodos cortos.

Aun en pacientes de alto riesgo programados para intervención cardiaca, la eritropoyetina reduce la necesidad de transfusiones de sangre autóloga de 20 a 55%.^{29,30} La administración de eritropoyetina es una buena alternativa, y hoy médicamente rentable, para elevar las concentraciones de hemoglobina en el periodo preoperatorio; por lo tanto, facilita la donación autóloga, si está indicada, o la hemodilución normovolémica, la cual puede aplicarse de manera más eficaz y evitar la administración de sangre autóloga.

Donación autóloga o autotransfusión. La donación autóloga es una técnica disponible desde 1920³¹ y adquirió mayor fuerza en el decenio de 1980 con la aparición del "miedo al VIH". Las técnicas de donación autóloga más reconocidas son:

Donación autóloga preoperatoria. Se estima que cerca de 50% de la sangre utilizada en las intervenciones quirúrgicas puede suplirse por la donación autóloga preoperatoria.³²⁻³⁴ Los pacientes ideales para recibir dicha donación son aquellos que se someterán a un procedimiento quirúrgico en el que se sabe de antemano será probable la transfusión sanguínea. Los criterios de selección de los donadores no son tan estrictos como para los donadores convencionales, pues es necesario considerar que el procedimiento es parte del tratamiento que recibe para su enfermedad. No hay límites de edad para seleccionar un paciente a donación autóloga preoperatoria, pero en los mayores de 70 y menores de 15 años deberán evaluarse, particularmente, los padecimientos médicos.³⁵ El hematocrito previo a la flebotomía no debe ser menor de 34% y la cantidad de sangre que puede obtenerse se adecua, según el peso

del paciente, para pacientes con 50 kg o más es de 350 a 500 mL y con 50 kg o menos de 7 mL/kg por sesión. El intervalo de donación autóloga preoperatoria es de cada tres a cinco días, y entre la última donación y la fecha de la operación no debe ser menor de 72 horas. Las enfermedades malignas, hepatitis u otras, no descartan la posibilidad de dicha donación. La donación autóloga preoperatoria no se indica en pacientes con enfermedades cardiovasculares o neurológicas y se contraindica en pacientes con alguna coagulopatía.³⁵

La rentabilidad médica de la donación autóloga preoperatoria se considera poco aceptable si se estima la cantidad de unidades que se obtienen y no se utilizan,³⁶ sin embargo, es más que aceptable si se considera la disminución en la incidencia de infecciones posoperatorias, estancias hospitalarias más cortas y en la unidad de cuidados intensivos, o la menor morbilidad.^{37,38} La donación autóloga preoperatoria no es un procedimiento libre de riesgos. La clave para evitarlos se relaciona con la apropiada selección y vigilancia del paciente, además de no olvidar que las indicaciones para transfundir sangre no cambian aunque permanezcan los paquetes globulares en el banco de sangre.³⁹⁻⁴¹

Hemodilución normovolémica aguda (HNA). La dilución intencionada del volumen sanguíneo o hemodilución normovolémica aguda es una técnica que se aplica en pacientes en buen estado hemodinámico y con adecuada vigilancia. Consiste en cambiar un determinado volumen de sangre que se obtiene por vía central o periférica, por cristaloideos (relación 1:3) o coloides (relación 1:1), para que en cualquier momento, durante o posterior a la operación, se reinfunda la sangre extraída.⁴² Esta técnica se recomienda en los casos que se anticipa alta pérdida de volumen sanguíneo, como en las intervenciones cardiacas, reoperaciones, trasplantes hepáticos, entre otras, y es una alternativa a la donación autóloga preoperatoria. Las ventajas de la hemodilución normovolémica aguda son: 1) conservar la función plaquetaria y los factores de coagulación; 2) evitar la hipotermia porque la sangre extraída no se refrigera; 3) la pérdida de células rojas se disminuye por efecto de la hemodilución existente; y 4) es un método menos costoso que la donación autóloga y no requiere de cuatro a seis semanas de preparación prequirúrgica.⁴³⁻⁴⁶

La fisiología y los límites de la hemodilución normovolémica aguda se han investigado en diversos experimentos y estudios clínicos.⁴⁷ Sus riesgos se relacionan, principalmente, con disminución en la concentración de hemoglobina, coagulopatía por dilución y administración de soluciones para su reemplazo. La hemodilución normovolémica aguda es bien tolerada, aun en pacientes con cardiopatía isquémica,⁴⁸ mala función ventricular, insuficiencia mitral⁴⁹ o individuos octogenarios.⁵⁰ Cuando la hemodilución normovolémica aguda es bien aplicada, es una técnica inocua, como se ha comprobado en diferentes ramas de la cirugía. En un futuro podrá combinarse con soluciones artificiales (con oxígeno) y obtener lo que se llama “hemodilución normovolémica aguda aumentada o avanzada” que tendrá ventajas adicionales a este método de conservación sanguínea.

Autotransfusión intraoperatoria. Es una técnica aceptada y efectiva para evitar la transfusión de sangre homóloga. Consiste en reutilizar toda la sangre perdida en el campo quirúrgico y que mediante un proceso de recolección y lavado de células permite reinfundir los glóbulos rojos adsorbidos por un dispositivo de presión negativa (recuperador celular).^{51,52} En situaciones donde el sangrado es profuso y abundante, las máquinas recuperadoras de células procesan la sangre obtenida en menos de cinco minutos; cuando el sangrado es lento, la sangre se almacena en un reservorio, se procesa y posteriormente se reinfunde. Está indicada en cualquier intervención quirúrgica en que se pronostique pérdida sanguínea considerable, principalmente en operaciones ortopédicas, urológicas, cardiovasculares y trasplantes. Algunos autores indican que su principal condicionante es la pobre rentabilidad médica; sugieren que se trata de un dispositivo muy costoso y no justifica la inversión al apreciar las ventajas obtenidas; sin embargo, en la intervención cardíaca se reporta que el recuperador celular proporciona buenos resultados, al igual que en el trasplante hepático, donde pueden recuperarse grandes cantidades de sangre reinfundidas rápidamente al paciente. En las células salvadas, la concentración de 2,3-difosfoglicerato es más alta que en la sangre homóloga, procedente del banco de sangre, lo cual determina un buen transporte de oxígeno.⁵³ La supervivencia de las células rojas salvadas no es

significativamente diferente al de las células rojas normales. Cuando las pérdidas de sangre son superiores a los 500 mL, el costo del procedimiento, de salvar la sangre intraoperatoria, se considera aceptable. Su principal contraindicación es la aparición de procesos malignos o infecciosos que puedan inocularse con el preparado de glóbulos rojos; sin embargo, los filtros ionizados, recientemente desarrollados, y el tratamiento con radiación permiten utilizar esta técnica incluso en procesos malignos, lo que resultaría en una selección más efectiva del material celular reciclado. Pueden ocurrir diversos efectos indeseables, como: coagulopatía dilucional, acidosis metabólica (pérdida de bicarbonato asociada con aumento en la concentración de cloro [acidosis hiperclorémica]), y disminución de las concentraciones de calcio y magnesio. Estas alteraciones metabólicas y electrolíticas se previenen mediante un lavado de células recuperadas mediante soluciones equilibradas.⁵⁴ También pueden manifestarse procesos hemolíticos de la sangre reciclada si la succión tiene muy alta presión o si la sangre lavada se reintegra al paciente directamente desde la máquina recuperadora.

Autotransfusión en el periodo posoperatorio. La sangre recuperada en el periodo posoperatorio se obtiene del drenaje de las heridas quirúrgicas durante las primeras cinco a siete horas posteriores a la operación. La sangre colectada de esta manera, si se reinfunde sin procesar, es de hematocrito bajo, los factores de coagulación disminuidos y los productos de degradación del fibrinógeno elevados, lo cual puede iniciar o potenciar una coagulopatía.^{55,56} Otra preocupación es el riesgo de infección, pero si la técnica de reinfusión es correcta y el material obtenido no sobrepasa las ocho horas, las posibilidades de infección son muy raras porque es estéril y de buena calidad. Este procedimiento se indica en los pacientes en que se espera un sangrado importante en el periodo posoperatorio o en las reoperaciones cardíacas.

Medidas farmacológicas. Ya que los mecanismos hemostáticos, al final de la cascada de coagulación, se controlan por enzimas inhibitoras séricas, se administran diferentes agentes farmacológicos antifibrinolíticos (desmopresina y recientemente el factor VIIa recombinante) para disminuir las pérdidas sanguíneas perioperatorias, específicamente en

intervenciones cardíacas y operaciones mayores.⁵⁷⁻⁵⁹ Los agentes farmacológicos utilizados con mayor frecuencia son:

1) Aprotinina: es un inhibidor de las proteasas séricas, extremadamente efectivo para reducir las pérdidas sanguíneas y los requerimientos de transfusiones.⁶⁰ Inhibe la plasmina, tripsina y calicreína, y a su vez evita la conversión de plasminógeno a plasmina para impedir la fibrinólisis.^{61,62} Durante varios años se ha cuestionado su prescripción e inocuidad; algunos reportes indican episodios anafilácticos, insuficiencia renal,⁶³ infarto miocárdico, permeabilidad de los injertos y disfunción neurológica.⁶⁴ Se recomienda su administración rutinaria en pacientes con intervención cardíaca, pero debido a su costo, se prescribe en pacientes sometidos a procedimientos complejos, reoperaciones o con alto riesgo de sangrado; también se indica en intervenciones hepáticas (trasplante)⁶⁵ y operaciones ortopédicas.

2) Ácido ϵ -aminocaproico: es un agente antifibrinolítico que preserva la función plaquetaria e inhibe la conversión de plasminógeno a plasmina. El efecto adverso más frecuente es hipotensión durante la infusión intravenosa rápida; son raros otros efectos secundarios. Se indica profilácticamente en intervenciones cardíacas; sin embargo, también se administra en el periodo posoperatorio para inhibir la fibrinólisis. En un metanálisis reciente se demostró que el ac. ϵ -aminocaproico tiene efectividad y confiabilidad similar a la aprotinina,⁶⁶ con un costo tres veces menor y menos efectos adversos, por lo que en algunos centros es el fármaco antifibrinolítico de elección.

3) Ácido tranexámico: su mecanismo de acción, efectividad e inocuidad es muy similar al de ac. ϵ -aminocaproico para disminuir el sangrado posoperatorio; su costo es mayor, pero menor que la aprotinina.⁶⁷ Las indicaciones son las mismas que para los otros antifibrinolíticos.^{68,69} Actualmente se desarrolla el CRASH II (estudio multicéntrico) para prescribir ac. tranexámico en el paciente con politraumatismo.

4) Desmopresina (Desamino-D-arginina Vasopresina-DDAVP): la desmopresina es un análogo de la vasopresina, pero con efecto vasopresor disminuido. Inicialmente se diseñó para el tratamiento de la diabetes insípida, pero al probarse se encontró que aumentaba dos a 20 veces más la liberación de los factores VIII, VIII-C y Von Willebrand del endotelio

vascular. El tratamiento con DDAVP es efectivo para el tratamiento de pacientes con grados leves de hemofilia A; algunos casos de la enfermedad de Von Willebrand;⁷⁰ alteraciones plaquetarias secundarias a enfermedad renal crónica, cirrosis hepática y prescripción de aspirina, principalmente en pacientes sometidos a revascularización miocárdica después de su ingestión crónica.^{71,72} Aunque la desmopresina ha mostrado ventajas en pacientes con alteraciones de la coagulación, no se ha comprobado alguna para el tratamiento de pacientes sin coagulopatía subyacente. Debe tenerse cuidado al administrar la DDAVP, pues produce hipotensión, taquicardia y rubicundez (debido a la liberación de prostaciclina por el endotelio) e hiponatremia, retención de agua y convulsiones por su efecto antidiurético.

5) Factor VIIa recombinante: este factor se desarrolló para estimular la hemostasia local mediante la activación de la vía extrínseca (factores IX y X) de la cascada de coagulación. Inicialmente se prescribió para reducir y prevenir los episodios de sangrado perioperatorios (15 a 25%) en los pacientes con hemofilia,^{73,74} con resultados favorables. También se encontró que estimula la generación de trombina; por lo tanto, se administra en sangrados difusos con alteraciones en la producción de trombina.⁷⁵ Hasta el momento no existen estudios comparativos entre el factor VIIa recombinante y otros fármacos; sin embargo, diversos reportes en obstetricia, neurocirugía, operación cardíaca y traumatismos, indican resultados exitosos en hemorragias graves que ponen en peligro la vida del paciente.⁷⁶⁻⁸⁰

Los agentes antifibrinolíticos son efectivos e inocuos para disminuir las pérdidas sanguíneas perioperatorias y evitar la transfusión de sangre homóloga.⁸¹ Se recomienda su tratamiento profiláctico, pero debido a sus costos su indicación debe individualizarse en cada paciente. El factor VIIa recombinante no tiene indicación, por el momento, perioperatoria, excepto en los casos de sangrado grave resistente a otras medidas.

TÉCNICAS ANESTÉSICAS

Además de contar con las diferentes estrategias para la conservación sanguínea, los anestesiólogos contribuyen de manera importante a reducir los productos

sanguíneos mediante técnicas específicas, como: ventilación hiperóxica, hipotensión controlada, adecuado reemplazo de líquidos, entre otras.

Mantenimiento de la normotermia. Estudios aleatorizados indican que cuando se evita la hipotermia, en pacientes sometidos a operaciones, disminuyen la pérdida sanguínea y la necesidad de transfusiones; además, se reduce la incidencia de infecciones posoperatorias y estancia hospitalaria.^{82,83} En los pacientes sometidos a reemplazo de cadera, las pérdidas sanguíneas y la necesidad de transfusiones fueron menores que en aquellos en que se realizó la operación de normotermia, en comparación con la hipotermia leve (35.0 ± 0.50).⁸⁴ Además, el mantener la normotermia se consideró un factor de riesgo independiente para sangrado y requerimiento de transfusión sanguínea en los estudios donde se aplicaron las diferentes técnicas para evitar la administración de hemoderivados.⁸⁵ Mantener la normotermia tiene ventajas para la función plaquetaria y evitar trastornos de la coagulación.⁸⁶

Reemplazo óptimo de líquidos. Mantener la normovolemia en el periodo perioperatorio es de suma importancia; por lo tanto, debe decidirse la selección de las soluciones que se utilizarán para el reemplazo de volumen y evitar los trastornos de la coagulación. Hasta hoy se desconoce el equilibrio exacto en la administración de soluciones cristaloides, utilizadas en la hemodilución normovolémica, para evitar las trombosis o los sangrados; en cambio, es más conocida la administración de soluciones coloides (1000 cc o más) que provocan trastornos de la coagulación y predisponen sangrados transoperatorios.^{87,88} En general, el uso de gelatinas puede alterar las cascadas de coagulación, por lo que la combinación de gelatinas y soluciones cristaloides debe ser óptima para evitar los trastornos de la coagulación y el fracaso de otras técnicas conservadoras de sangre.

Ventilación hiperóxica. La ventilación con oxígeno puro tiene ventajas cuando se utiliza en la hemodilución normovolémica avanzada. Las investigaciones en perros sometidos a hemodilución normovolémica, con una concentración de hemoglobina de 7.0 g/dL, ventilados con oxígeno puro, demostró que 15% de la liberación y 47% del consumo de oxígeno se debió al oxígeno no unido a la hemoglobina, y en los casos

con hemoglobina desde 3.0 g/dL hasta 29% de la liberación y 74% del consumo de oxígeno se debió al oxígeno libre en la sangre.⁸⁹ Aunque no existen estudios clínicos, la ventilación con oxígeno puro puede tener ventajas en pacientes con estados avanzados de hemodilución normovolémica, pues en pacientes con una concentración de hemoglobina de 1.1 a 3.3 g/dL, en los que por diversas razones no fue posible la transfusión sanguínea, fue de gran ayuda la administración de oxígeno puro.⁹⁰

Hipotensión controlada. Esta técnica se propuso para disminuir las pérdidas sanguíneas; su eficacia se confirma en algunos estudios,⁹¹ pero en otros se cuestiona.⁹² La técnica es inocua cuando se utiliza en pacientes con concentraciones altas de hemoglobina, pero poco se sabe qué tan segura es cuando las concentraciones son bajas o cuando se combina con la técnica de hemodilución normovolémica. Generalmente la tensión media oscila entre 60 a 70 mmHg, ya que a concentraciones más bajas no incrementan las ventajas y pueden ocurrir complicaciones en algunos pacientes.

TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

La técnica quirúrgica es elemental para evitar pérdidas sanguíneas innecesarias. Es importante que la operación se realice en el menor tiempo posible, sin descuidar aspectos importantes en la hemostasia, elegir la técnica menos invasiva y que el cirujano dedique tiempo para realizar una hemostasia efectiva desde el inicio del procedimiento quirúrgico. Al ser cauteloso, el trasplante hepático o la intervención cardiaca se pueden realizar sin la necesidad de hemoderivados. Además, la tecnología ha ayudado al cirujano a hacer más fácilmente su trabajo, desde el uso armónico del bisturí hasta las técnicas con láser de diferentes características y el electrocauterio. El cirujano cuenta con agentes hemostáticos tópicos, como: 1) cola de fibrina: se compone de fibrinógeno humano y trombina bovina (se combinan al momento de utilizarse y con calcio forman un sello flexible de especial utilidad para el trayecto de las suturas vasculares); 2) hemostáticos de celulosa oxidada regenerada: son un hemostático fibrilar absorbible de fácil uso; se adhiere a las superficies hemorrágicas y forma un sello temporal para facilitar

los procesos de cicatrización (no requiere extraerse, ya que se absorbe en una o dos semanas). Por sus ventajas se utiliza frecuentemente en intervenciones vasculares periféricas, cardiovasculares, oftalmología y neurocirugía. Sus principales inconvenientes son el costo y las reacciones granulomatosas que ocurren en raras ocasiones. Se restringe en operaciones limpias, pues con infecciones representa un alto riesgo por convertirse en medio de cultivo para microorganismos; 3) hemostáticos microfibrilares de colágeno: al igual que el anterior, se recomienda en procedimientos donde las técnicas de hemostasia por ligadura, sutura o cauterización no son apropiados. Actúa por simple efecto mecánico al colocarse en el punto hemorrágico y carece de cualquier tipo de interacción con el proceso de cicatrización y hemostasia normal del individuo.

TRANSPORTADORES ARTIFICIALES DE OXÍGENO

Desde 1960 las industrias privada y militar han tratado de encontrar un sustituto para la sangre, especialmente uno que duplique su capacidad de transportar y distribuir gases. En la actualidad hay dos grupos de productos que sobresalen por esto y se postulan como candidatos para quitarle a la sangre su título de primera opción transfusional, ya que disminuyen el riesgo de reacciones inmunológicas e infecciones sin afectar el transporte de oxígeno. Los transportadores artificiales de oxígeno se agrupan en perfluorocarbonatos y transportadores de oxígeno basados en hemoglobina.

Soluciones de hemoglobina. La molécula de hemoglobina tiene alta afinidad de unión con el oxígeno y tensión de liberación de O_2 de 40 mmHg. Esto la hace una excelente opción para suplir las necesidades de oxígeno. En el último decenio se han utilizado cuatro fuentes de hemoglobina: humana, bovina, recombinante y transgénica. Hasta la fecha no se ha probado cuál es más efectiva, y esto ocurre porque la principal complicación de la hemoglobina, que radica en su toxicidad, no depende de la fuente de donde provenga la molécula, sino de su comportamiento en el organismo. Sea cual fuere su origen, la hemoglobina es un tetradímero que en la luz vascular se disocia en moléculas díméricas, causa vasoconstricción y produce efectos tóxicos en el riñón y conducto gas-

trointestinal. Para evitar este problema hay múltiples propuestas: 1) conjugar el tetramero de hemoglobina con una cadena de polietilenglicol, 2) realizar enlaces covalentes, química o genéticamente, entre las subunidades de hemoglobina, y 3) encapsularla en un liposoma que simule un glóbulo rojo. Todavía no hay estudios que demuestren la efectividad de estas técnicas. También se estudia un compuesto a base de hemoglobina libre de estroma polimerizada y piridoxilada (Poly-SFH-P). Una unidad de Poly-SFH-P tiene la misma capacidad transportadora de oxígeno que una unidad de glóbulos rojos. En dos estudios iniciales los pacientes toleraron más de seis unidades de Poly-SFH-P, antes de manifestar síntomas de toxicidad y disminuyeron significativamente los requerimientos de transfusión alogénica.⁹³ El principal problema de estas hemoglobinas es su corta vida media (ocho horas), por lo que no se han reemplazado definitivamente las transfusiones alogénicas, pero han tenido excelente aceptación para el tratamiento de eventos agudos, al disminuir los requerimientos de transfusiones.

Perfluorocarbonatos. En 1960 surgieron como nueva alternativa ventilatoria al demostrar que los animales de laboratorio podían sumergirse totalmente en perfluorocarbonatos y mantener las concentraciones máximas de saturación.⁹⁴ Posteriormente se intentó administrar esta sustancia por vía intravenosa para averiguar si podía utilizarse como sustituto de los glóbulos rojos, pero se encontraron reacciones muy graves al fármaco, por lo que se descartó su posibilidad de prescripción. Hace poco se desarrolló el Fluosol, recetado inicialmente en "testigos de Jehová", como alternativa de transfusión sanguínea y, pese a su probada capacidad para transportar oxígeno, no fue aceptado por la FDA como sustituto sanguíneo por su corta vida media intravascular (<12 h). El peflubrón es un fluorocarbonato de segunda generación que se compone de una emulsión basada en lecitina (C8F17Br), de consistencia no coloide, con el que se ha demostrado buena tolerancia y los pacientes a quienes se administró en dosis de 1.8 g/kg en infusión, junto con ventilación de 100%, mostraron los mismos efectos hemodinámicos y de transporte de oxígeno que se encontraron en pacientes transfundidos con sangre bajo las mismas condiciones.

La dilución con perfluorocarbonatos se ha propuesto como excelente alternativa para pacientes sometidos a hemodilución normovolémica. Dada su capacidad para transportar gases, compensa los efectos causados por la disminución de las concentraciones de hemoglobina en este grupo de pacientes.⁹⁵ Muchos de los nuevos perfluorocarbonatos se encuentran en etapa de experimentación y prometen grandes innovaciones para el tratamiento alternativo de los requerimientos transfusionales. Uno de sus factores más atractivos es que, por el pequeño tamaño de sus moléculas (0.1 a 0.3 micras) y por su alta liposolubilidad, pueden acceder fácilmente a tejidos necróticos o desvascularizados donde ningún eritrocito podría llegar. Este planteamiento ha impulsado múltiples investigaciones para determinar si los perfluorocarbonatos son útiles en episodios necróticos agudos, como infarto agudo del miocardio o accidente cerebrovascular.

ACEPTACIÓN DE CONCENTRACIONES BAJAS DE HEMOGLOBINA

La concentración más baja de hemoglobina que puede tolerarse sin disfunción orgánica se denomina hemoglobina crítica. Se ha demostrado que las concentraciones de hemoglobina son bien toleradas a 5 g/dL, o menores, durante la hemodilución normovolémica⁹³ y que con éstas no hay problemas en el aporte de oxígeno a los tejidos y las concentraciones del lactato se mantienen en el rango normal; por lo tanto, la hemoglobina crítica no es un valor que se establezca o aplique en todos los pacientes, sino que debe individualizarse en cada caso. Al considerar esto, antes de ordenar la transfusión de glóbulos rojos, el médico debe contestarse dos preguntas: primero ¿porqué transfundir?, respuesta que requiere un conocimiento amplio de los mecanismos del aporte y consumo de oxígeno en los tejidos, y de los mecanismos compensadores que intervienen en los casos de anemia aguda (aumento del gasto cardíaco, disminución de las resistencias periféricas, respuesta simpática, etc.); la segunda pregunta, ¿cuándo transfundir? Para responder esta pregunta, debe aplicar su conocimiento y experiencia para determinar cuándo llegaron a su límite los mecanismos compensadores en la anemia aguda.⁹⁶

CONCLUSIONES

Todo paciente quirúrgico está expuesto potencialmente a transfusión sanguínea. Según estudios publicados por los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, más de 60% de las transfusiones de glóbulos rojos se realiza en el periodo perioperatorio. Lamentablemente, las transfusiones de sangre homóloga conllevan efectos indeseables que han sido extensamente probados a través de los años; aunque los riesgos han disminuido por el perfeccionamiento de los estudios serológicos de los donadores y estudios de compatibilidad más precisos, todavía siguen latentes los riesgos. La intervención quirúrgica sin sangre es un concepto global que incluye todas las técnicas y estrategias disponibles para evitar la transfusión sanguínea que han demostrado su eficacia. La selección de la estrategia más apropiada, para un caso en particular, requiere la evaluación exhaustiva del paciente, el abordaje multidisciplinario y el trabajo en equipo.

REFERENCIAS

1. Lundy JS. Clinical anesthesia: manual of clinical anesthesiology. Philadelphia: WB Saunders, 1942.
2. NIH Consensus Conference. Perioperative red blood cell transfusion. JAMA 1988;260:2700-3.
3. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine: first of two parts-blood transfusion. N Engl J Med 1999;340:438-47.
4. Cantaloube JF, Gallian P, Biagini P, Attoui H, et al. Prevalence of GB virus type C/hepatitis G virus RNA and anti-E2 among blood donors in Southeastern France. Transfusion 1999;39:95-102.
5. Lefrere JJ, Roudot-Thoraval F, Morand-Joubert, Brossard Y, et al. Prevalence of GB virus type C/hepatitis G virus RNA and of anti-E2 in individuals at high or low risk for blood-borne or sexually transmitted viruses: evidence of sexual and parenteral transmission. Transfusion 1999;39:83-94.
6. Itoh K, Hirakawa K, Okamoto H, Ukita M, et al. Infection by unenveloped DNA virus associated with non-A to G hepatitis in Japanese blood donors with or without elevated ALT levels. Transfusion 1999; 39:522-6.
7. Ukita M, Okamoto H, Kato N, Miyakawa Y, Mayumi M. Excretion into bile of novel unenveloped DNA virus (TT virus) associated with acute and chronic non A-G hepatitis. J Infect Dis 1999;179:1245-8.
8. Okamoto H, Nishizawa T, Kato N, Ukita M, et al. Molecular cloning and characterization of novel DNA virus (TT virus) associated with posttransfusion hepatitis of unknown etiology. Hepatol Res 1998;10:1-16.

9. Blackbourn DJ, Ambroziak J, Lennette E, Adams M, et al. Infectious human herpesvirus 8 in a healthy North American blood donors. *Lancet* 1997;349:609-11.
10. Simmonds P. Transfusion virology: progress and challenges. *Blood Rev* 1998;12:171-7.
11. Moor AC, Dubbelman TM, VanSteveninck, Brand A. Transfusion-transmitted diseases: risks, prevention and perspective. *Eur J Haematol* 1999;62:1-18.
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Transfusion-transmitted malaria-Missouri and Pennsylvania, 1996-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:253-6.
13. Turner ML, Ironside JW. New variant Creutzfeld-Jakob disease: the risk of transmission by blood transfusions. *Blood Rev* 1998;12:255-68.
14. Brunson ME, Alexander JW. Mechanisms of transfusion induced immunosuppression. *Transfusio* 1990;30:651-8.
15. Blumberg N, Heal JM. Blood transfusion immunomodulation: the silent epidemic. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:117-9.
16. Klein HG. Immunomodulatory aspects of transfusion. *Anesthesiology* 1999;91:861-5.
17. Vamvakas EC. Transfusion-associated cancer recurrence and postoperative infection: meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Transfusion* 1996;36:175-86.
18. Innerhofer P, Walleczek C, Luz G, Hobisch-Hagen P, et al. Transfusion of buffy coat-depleted blood components and risks of postoperative infection in orthopedic patients. *Transfusion* 1999;39:625-32.
19. Vignali A, Braga M, Gianotti L, Radaelli G, et al. A single unit of transfused allogeneic blood increases postoperative infections. *Vox Sang* 1996;71:170-5.
20. Kopko PM, Holland PV. Transfusion-related acute lung injury. *Br J Haematol* 1999;39:665-70.
21. Silliman CC, Paterson AJ, Dickey WO, Stroneck DF, et al. The association of biologically active lipids with the development of transfusion-related acute injury: a retrospective study. *Transfusion* 1997;37:719-26.
22. Spiess BD, Counts RB, Gould SA. Perioperative transfusion medicine. In: Winslow, RM, editor. *A physiological basis for the transfusion trigger*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins 2000.
23. Reger TB, Roditski D. Bloodless medicine and surgery for patients having cardiac surgery. *Critical Care* 2001;4:35-44.
24. Goodnough LT, Monk TG, Andriole GL. Current concepts in erythropoietin therapy. *N Engl J Med* 1999;336:933-8.
25. Goldberg MA, McCutchn JW, Jove M, Di Cesare P, et al. A safety and efficacy comparison study of two regimens of epoetin alfa in patients undergoing major orthopedic surgery. *Am J Orth* 1996;25:544-52.
26. Goodnough LT, Price TH, Rudnick S, Soegiarso RW. Preoperative red cell production in patients undergoing aggressive autologous blood phlebotomy with and without erythropoietin therapy. *Transfusion* 1992;32:441-5.
27. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, et al. Recombinant human erythropoietin in anemia patients with end-stage renal disease: results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 1989;111:992-1000.
28. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, et al. Recombinant human erythropoietin in anemia patients with end-stage renal disease: results of a combined phase I and II multicenter clinical trial. *N Engl J Med* 1987;316:73-78.
29. Sowade O, Warnke H, Scigalla P, Sowade B, et al. Avoidance of allogeneic blood transfusions by treatment with epoetin beta (recombinant human erythropoietin) in patients undergoing open-heart surgery. *Blood* 1997;89:411-8.
30. Goodnough LT, Despotis GJ, Parvin CA. Erithropoietin therapy in patients undergoing cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1579-80.
31. Grant FC. Autotransfusion. *Ann Surg* 1922;74:253-4.
32. Bengtsson A, Bengston JP. Autologous blood transfusion: preoperative blood collection and blood salvage techniques. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:1041-56.
33. Thomas MJ, Gillon J, Desmond MJ. Consensus conference on autologous transfusion: preoperative autologous donation. *Transfusion* 1996;36:633-9.
34. Mercuriali F, Inghilleri G, Biffi E, Vinci A, et al. The potential role of oxygen-carryng products in autologous blood transfusions protocols. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 1994;22:245-51.
35. Gandini G, Franchini M, Bertuzzo D, Olzer D, et al. Preoperative autologous blood donation by 1073 elderly patients undergoing elective surgery: a safe and effective practice. *Transfusion* 1999;39:174-8.
36. Etchason J, Petz L, Keeler E, Calhoun L, et al. The cost effectiveness of preoperative autologous blood donations. *N Engl J Med* 1995;332:719-24.
37. Savoia HF, Metz J, Maxwell EL, Hauesler MN, et al. Utilization of preoperative autologous blood donation in elective surgery. *ANZ J Surg* 2002;72:557-60.
38. Yoda M, Nonoyama M, Shimakura T, Morishita A, Takasaki T. Preoperative autologous blood donation with cardiac surgery. *Kyobu Geka* 2003;56:479-82.
39. Gould SA, Forbes JM. Controversies in transfusion medicine: indications for autologous and allogeneic transfusion should be the same: pro. *Transfusion* 1995;35:446-9.
40. Domen RE. Adverse reactions associated with autologous blood transfusion: evaluation and incidence at large academic hospital. *Transfusion* 1998;38:296-300.
41. Linden JV, Kruskall MS. Autologous blood: always safer? *Transfusion* 1997;37:455-6.
42. Trouwborst A, Van Bommel J, Ince C, Henny PC. Monitoring normovolaemic haemodilution. *Br J Anaesth* 1998;81:73-81.
43. Tawes RI. Alternatives to homologous blood transfusion. *Semin Vasc Surg* 1994;7:72-75.
44. Intaglietta M. Hemodilution and blood substitutes. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 1994;22:137-44.
45. Stheling L, Zauder HL. Controversies in transfusion medicine. Perioperative hemodilution: pro. *Transfusion* 1994; 34:1000-21.
46. Sphan DR, Leone BJ, Reves JG, Pasch T. Cardiovascular and coronary physiology of acute isovolemic hemodilution: A review of nomoxygen-carrying and oxygen-carrying solutions. *Anesth Analg* 1994;78:1000-21.
47. Goodnough LT, Monk TG, Brecher ME. Acute normovolemic hemodilution should replace the preoperative donation of autologous blood as a method of autologous-blood prouement. *Transfusion* 1998;38:473-6.
48. Sphan DR, Schmid ER, Seifert B, Pasch T. Hemodilution tolerance in patients with coronary artery disease who are receiving chronic beta-adrenergic blocker therapy. *Anesth Analg* 1996;82:687-94.

49. Sphan DR, Pasch T, Schmid ER, Seifert B. Haemodilution tolerance in patients with mitral regurgitation. *Anaesthesia* 1998;53:20-24.
50. Sphan DR, Zollinger A, Schlump RB, Stor S, et al. Hemodilution tolerance in elderly patients without known cardiac disease. *Anesth Analg* 1996;82:681-86.
51. Malkosvski RS, Currie IC, Newman JH. Postoperative collection and reinfusion of autologous blood in total knee arthroplasty. *Ann R Coll Surg Engl* 1991;73:381-5.
52. McGill N, O'Shanghness D, Pickering R, Herberton M, Gill R. Mechanical methods of reducing blood transfusion in cardiac surgery: randomised controlled trial. *BMJ* 2002;324:1299-302.
53. The Royal College of Physicians of Edinburgh. Update Statement from the Conference "Autologous Transfusion", 3 years on. What is new?, What has Happened? held at the Royal College of Physicians of Edinburgh. *Br J Haematol* 1999;104:340.
54. Halpern NA, Alicea M, Seabrook B, Spungen AM, et al. Cell saver autologous transfusion: metabolic consequences of washing blood with normal saline. *J Trauma* 1996;41:407-15.
55. Schaff HV, Hauer J, Gardner TJ, Donahoo JS, et al. Routine use of autotransfusion following cardiac surgery: experience 700 patients. *Ann Thorac Surg* 1979;27:493-9.
56. Griffith LD, Billman GF, Daily PO. Apparent coagulopathy caused by infusion of shed mediastinal blood and its prevention by washing of the infusate. *Ann Thorac Surg* 1989;47:400-9.
57. Levi M, Cromheecke ME, de Jonge E, Prins MH, et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: A metaanalysis of clinically relevant endpoints. *Lancet* 1999;354:1940-8.
58. Levy JH. Hemostatic agents and their safety. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;13:6-11.
59. Kovess T, Royston D. Pharmacological approaches to reducing allogeneic blood exposure. *Vox Sang* 2003;84:2-10.
60. Rich JB. The efficacy and safety of aprotinin use in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1998;66:S6-11.
61. Peters DC, Noble S. Aprotinin: an update of its pharmacology and therapeutic use in open heart surgery and coronary bypass surgery. *Drugs* 2000;57:233-60.
62. Landis RC, Asimakopoulos G, Poullis M, Haskard DO, Taylor KM. The antithrombotic and antiinflammatory mechanism of action of aprotinin. *Ann Thorac Surg* 2001;72:2169-75.
63. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006;354:353-65.
64. Frumento RJ, O'Malley CMN, Bennett-Guerreo E. Stroke after cardiac surgery: a retrospective analysis of the effects of aprotinin dosing regimens. *Ann Thorac Surg* 2003;75:479-83.
65. Porte RJ, Molenaar IQ, Begliomini B, Groenland TH. Aprotinin and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation: a multicentre randomised double-blind study EMSALT Study Group. *Lancet* 2000;355:1303-9.
66. Muñoz JJ, Birkmeyer NJ, Birkmeyer J, O'Connor GT, Dacey LJ. Is epsilon-aminocaproic acid as effective as aprotinin in reducing bleeding within cardiac surgery. Meta-analysis. *Circulation* 1999;99:81-89.
67. Wong BI, Malean RF, Fremes SE, Deemar KA, et al. Aprotinin and tranexamic acid for high transfusion risk cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2000;69:808-16.
68. Casati V, Della Valle P, Benussi S, Franco A, et al. Effects of tranexamic acid and postoperative bleeding and related histological variables in coronary surgery: comparison between on-pump and off-pump techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:83-91.
69. Jansen AS, Andreicas S, Claeys M, D'Haese J, Camu F, Jachmans K. Use of tranexamic acid for an effective blood conservation, strategy after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 1999;83:596.
70. De la Fuente B, Kasper CK, Rickles FR, Hoyer LW. Response of patients with mild and moderate hemophilia A and Von Willebrand disease to treatment with desmopressin. *Ann Intern Med* 1985;103:6-14.
71. Ozkisacik E, Islamoglu F, Posacioglu H, Yagdi T, et al. Desmopressin usage in elective cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg* 2001; 42:741-7.
72. Despotis GJ, Levine V, Saleem R, Spitznagel E, Joist JH. Use of point-of-care test in identification of patients who can benefit from desmopressin during cardiac surgery: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:106-10.
73. Hedner U. NovoSeven as a universal haemostatic agent. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11:S107-S111.
74. Hedner U. Recombinant factor VIIa (Novoseven) as a haemostatic agent. *Semin Hematol* 2001;38:43-47.
75. Hedner U, Erhardt E. Potential role for rFVIIa in transfusion medicine. *Transfusion* 2002;42:114-24.
76. White B, McHale J, Ravi N, Reynolds J, et al. Successful use of recombinant FVIIa (Novoseven) in the management of intractable post-surgical intra-abdominal haemorrhage. *Br J Haematol* 1999;107:677-8.
77. Pickard JD, Kirkpatrick PJ, Melsen T, Andreasen RB, et al. Potential role of NovoSeven in the prevention of rebleeding following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11:S117-S120.
78. Friederich PW, Geerdink MG, Spataro M, Messelink EJ, et al. The effect of the administration of recombinant activated factor VII (NovoSeven) on perioperative blood loss in patients undergoing transabdominal retropubic prostatectomy: the PROSE study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11:S129-S132.
79. Al Douri M, Shafi T, Al Khudairi D, Al Bokhari E, et al. Effect of the administration of recombinant activated factor VII (rFVIIa; NovoSeven) in the management of severe uncontrolled bleeding in patients undergoing heart valve replacement. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11:S121-S127.
80. Powner DJ, Hartwell EA, Keith Hoots W. Counteracting the effects of anticoagulants and antiplatelet agents during neurosurgical emergencies. *Neurosurgery* 2005;57:823-31.
81. Henry DA, Moxey AJ, Carless PA, O'Connell D, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD001886.
82. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. For the Study of Wound Infection and Temperature Group: perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. *N Engl J Med* 1996;334:1209-15.
83. Bock M, Muller J, Bach A, Bohrer H, et al. Effects of preinduction and intraoperative warming during major laparotomy. *Br J Anaesth* 1998;80:159-63.
84. Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kosek S, Reiter A. Mild hypothermia increase blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet* 1996;347:289-92.
85. Schmied H, Schiferer A, Sessler DI, Meznik C. The effects of red cell scavenging, hemodilution, and active warming on

- allogenic blood requirements in patients undergoing hip or knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1998;86:387-91.
86. Michelson AD, MacGregor H, Barnard MR, Kestin AS, et al. Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia *in vivo* and *in vitro*. *Thromb Haemost* 1994;71:633-40.
87. Ruttmann TG, James MFM, Aronson I. *In vivo* investigation into effects of haemodilution with hydroxyethyl starch (200/0.5) and normal saline on coagulation. *Br J Anesth* 1998;80:612-6.
88. Karoutsos S, Nathan N, Lahrimi A, Grouille D, et al. Thromboelastogram reveals hypercoagulability after administration of gelatin solution. *Br J Anaesth* 1999;82:175-7.
89. Habler OP, Kleen MS, Hutter JW, Podtschaske AH, et al. Effects of hyperoxic ventilation on hemodilution induced changes in anesthetized dogs. *Transfusion* 1998;38:135-44.
90. Zollinger A, Hager P, Singer T, Freidl HP, et al. Extreme hemodilution due to massive blood loss in tumor surgery. *Anesthesiology* 1997;87:985-7.
91. Boldt J, Weber A, Mailer K, Papsdorf M, Schuster P. Acute normovolaemic haemodilution vs controlled hypotension for reducing the use of allogenic blood in patients undergoing radical prostatectomy. *Br J Anaesth* 1999;82:170-4.
92. Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S, Liguori GA, et al. Randomized trial of hypotensive epidural anesthesia in older adults. *Anesthesiology* 1999;91:926-35.
93. Gould SA, Moore EE, Hoyt DB, Burch JM, et al. The first trial of human polymerized hemoglobin as a blood substitute in acute trauma and emergent surgery. *J Am Coll Surg* 1998;187:113-20.
94. Spahn DR, van Brempst R, Theilmair G, Reibold JP, et al. Perflubron emulsion delays blood transfusion in orthopedic surgery. *Anesthesiology* 1999;91:1195-208.
95. Faithfull N, Weers G. Perfluorocarbon compounds. *Vox Sang* 1998;74:243-8.
96. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998;279:217-21.