

ARTICULO ESPECIAL

2013: Documento «Sevilla» de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica

Actualización del Documento «Sevilla»

S. R. Leal-Noval^{1,3*}, M. Muñoz^{2,3}, M. Asuero³, E. Contreras³, J. A. García-Erce³, J. V. Llau³, V. Moral³, J. A. Páramo³ y M. Quintana³

¹Coordinador General. ²Vicecoordinador General. ³Coordinador de bloque temático.

Resumen

La transfusión de sangre alogénica (TSA) no es inocua, y como consecuencia han surgido múltiples alternativas a la TSA (ATSA). Existe variabilidad respecto a las indicaciones y buen uso de las ATSA. Dependiendo de la especialidad de los médicos que tratan a los pacientes, grado de anemia, política transfusional, disponibilidad de las ATSA y criterio personal, las ATSA se usan de forma variable. Puesto que las ATSA tampoco son inocuas y pueden no cumplir criterios de coste-efectividad, la variabilidad en su uso es inaceptable. Las sociedades españolas de Anestesiología y Reanimación (SEDAR), Hematología y Hemoterapia (SEHH), Farmacia Hospitalaria (SEFH), Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMICYUC), Trombosis y Hemostasia (SETH) y Transfusiones Sanguíneas (SETS) han elaborado un documento de consenso para el buen uso de la ATSA. Un panel de expertos de las seis sociedades han llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura médica y elaborado el «2013. Documento Sevilla de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica». Solo se contempla las ATSA dirigidas a disminuir la transfusión de concentrado de hematies. Se definen las ATSA como toda medida farmacológica y no farmacológica, encaminada a disminuir la transfusión de concentrado de hematies, preservando siempre la seguridad del paciente. La cuestión principal que se plantea en cada ítem se formula, en forma positiva o negativa, como: «La ATSA en cuestión reduce / no reduce la Tasa Transfusional». Para formular el grado de recomendación se ha usado la metodología GRADE (Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation).

PALABRAS CLAVE

Alternativas a la transfusión; Anemia; Hemoglobina; Fibrinógeno

Farm Hosp. 2013;37(3):209-235

2013: The “Seville” document on Consensus on the Alternatives to Allogenic Blood Transfusion

Abstract

As allogeneic blood transfusion (ABT) is not harmless, multiple alternatives to TSA (AABT) have emerged, but there is a huge variability with respect to their indications and appropriate use. This variability results from the interplay of a number of factors, which include physicians' specialty, knowledge and preferences, degree of anaemia, transfusion policy, and AABT availability. Since the AABT are not harmless and may not meet cost-effectiveness criteria, such avariability is unacceptable. The Spanish Societies of Anaesthesiology (SEDAR), Haematology and Haemotherapy (SEHH), Hospital Pharmacy (SEFH), Critical Care Medicine (SEMICYUC), Thrombosis and Haemostasis (SETH) and Blood Transfusion (SETS) have developed a Consensus Document for the proper use of AABTs. A panel of experts convened by these six Societies have conducted a systematic review of the medical literature and developed the “2013. Seville Document of Consensus on Alternatives to Allogeneic Blood Transfusion”, which only considers those AABT aimed to decrease the transfusion of packed red cells. The AABTs are defined as any pharmacological and non-pharmacological measure aimed to decrease the transfusion of of red blood cell concentrates, while preserving the patient's safety. For each AABT, the main question is formulated, positively or negatively, as: “Does or does not this particular AABT reduce the transfusion rate?” All the recommendations on the use of AABTs were formulated according to the GRADE (Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation) methodology.

KEYWORDS

Alternatives to allogeneic blood transfusion; Anemia; Haemoglobin; Fibrinogen

Farm Hosp. 2013;37(3):209-235

☆ Elaborado, patrocinado y avalado por las Sociedades Españolas de (orden alfabético): Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del dolor (SEDAR), Farmacia Hospitalaria (SEFH), Hematología y Hemoterapia (SEHH), Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), Transfusión Sanguínea (SETS), Trombosis y Hemostasia (SETH)

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: srlealnoval@gmail.com (S. R. Leal-Noval)

Correo postal: Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Universitario «Virgen del Rocío», Sevilla, España

Resumen de Recomendaciones y Sugerencias para disminuir la tasa transfusional (entre paréntesis, la página en el texto)**Recomendación 1A.***Recomendamos:*

- *Terapia transfusional restrictiva* en pacientes anémicos, sin hemorragia activa. (15)
- Administración perioperatoria de *ácido tranexámico* en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. (34)
- Administración de *Fe iV* en pacientes oncológicos, para prevenir la anemia inducida por la quimioterapia y/o radioterapia, como administración coadyuvante de otros agentes eritropoyéticos. (43)
- Administración de *rHuEPO* en el periodo pre o perioperatorio, en pacientes sometidos a cirugía ortopédica programada. (45)

No recomendamos:

- Administración de *DDAVP* en pacientes sometidos a cirugía electiva. (38)
- Administración de *rHuEPO* en pacientes críticos anémicos. (46)

Recomendación 1B.*Recomendamos:*

- *RSA* en cirugía de artroplastia de rodilla y cadera. (22)
- *RSA* en el periodo perioperatorio de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. (23)
- *RSA* en el periodo intraoperatorio de la cirugía de reparación de rotura de aneurisma de aorta abdominal. (23)
- Administración de *Ácido ε-ACA* en el periodo perioperatorio de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. (35)
- Administración de *ATX* en el periodo perioperatorio de pacientes intervenidos de cirugía hepática. (35)
- Administración de *ATX* en pacientes sangrantes politraumatizados. (36)
- Administración de *Fe iV* en pacientes con anemia postparto. (42)
- Administración de *Fe iV* en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. (43)

No recomendamos:

- *DPSA* en procedimientos quirúrgicos que generalmente requieran la transfusión de 2 o menos unidades de concentrado de hematíes. (17)
- *HAN* en cirugía mayor. (20)
- Administración de *Ácido ε-ACA* en el periodo perioperatorio de pacientes intervenidos de cirugía ortopédica. (34)
- Administración de *Fe oral* en el periodo postoperatorio de pacientes intervenidos de cirugía de PTR, PTC, revascularización miocárdica y en pacientes críticos (quirúrgicos o quemados). (41)

Recomendación 1C.*Recomendamos:*

- *DPSA* en cirugía ortopédica. Solo en pacientes con pérdidas moderadas – severas de sangre (requiriendo 3 o más unidades de concentrado de hematíes). (17)
- *RSA* en el periodo perioperatorio de cirugía de columna, junto con otras técnicas de ahorro de sangre. (22)
- *TEG* en pacientes quirúrgicos o traumatizados con hemorragia grave. (25)
- Administración de *CCP* en pacientes previamente tratados con *AVK* y que presentan *HIC*. (28)
- Administración de *FBN* en pacientes traumatizados con hemorragia grave. Siempre que el *TEG* o el estudio de coagulación documenten déficit de *FBN* (31)
- Administración de fluidos en pacientes con pérdidas leves o moderadas de sangre. (48, 49)

Sugerencias 2A.*Sugerimos:*

- La administración de *CCP* en previamente tratados con *AVK*, sangrantes o que van a ser sometidos a procedimientos invasivos. (27)
- La administración de *ATX* en el periodo perioperatorio de pacientes sometidos a cirugía de PTC, PTR, columna vertebral, ginecológica y de prostatectomía radical. (34, 35)
- La administración de *ATX* en pacientes con úlcera péptica sangrante. (36)
- La administración de *rHuEPO* en el periodo perioperatorio de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca y de cáncer gastrointestinal. (45)

Sugerencias 2B.*Sugerimos:*

- *DPSA* en el periodo perioperatorio de pacientes intervenidos de resección de neoplasia colo rectal, próstata o hepática. Se sugiere el uso coadyuvante de *rHuEPO*. (18)
- *DPSA* en el periodo perioperatorio de pacientes sometidos a cirugía cardíaca electiva con circulación extracorpórea. (18)

- La administración de *FBN* en el periodo perioperatorio de pacientes sometidos a cirugía cardíaca, de reparación de aneurisma abdominal, cistectomía radical o hemorragia obstétrica. Siempre que el TEG o el estudio de coagulación documenten déficit de *FBN*. (32)
- *Fe* oral en el periodo preoperatorio de la cirugía de cáncer de colon y cirugía ortopédica. (41)
- La administración de *Fe iV* en el periodo preoperatorio de pacientes anémicos que van a ser sometidos a cirugía ortopédica, ginecológica o digestiva. (41)
- La administración de *Fe iV* en el periodo perioperatorio de pacientes sometidos a cirugía ortopédica, con alta probabilidad de desarrollar anemia perioperatoria. (42)
- La administración de *Fe iV* en pacientes oncológicos para prevenir la anemia inducida por la quimioterapia y/o radioterapia, sin la administración coadyuvante de otros agentes eritropoyéticos. (43)
- La administración de *fluidos* en pacientes con sangrado crítico. (49)

Sugerencias 2C.

Sugerimos:

- *RSA* en pacientes sometidos a cirugía tumoral hepática, cirugía urológica, traumatismos abdominales, cesárea o ruptura de embarazo ectópico. (23)
- La administración de *CCP* en pacientes no tratados previamente con *AVK* y que presentan traumatismo sangrante, hemorragia quirúrgica o insuficiencia hepática aguda. Siempre que el TEG o el estudio de coagulación documenten déficit de factores de coagulación. (28)
- La administración de *CCP*, en lugar de *PFC* o *rFVIIa* en pacientes previamente tratados con *AVK* y en quienes se precisa revertir urgentemente la anticoagulación. (28)
- La administración de *rFVIIa* en pacientes con hemorragia crítica o refractaria, incluyendo *HIC*, hemorragia postparto y hemorragia en el periodo quirúrgico de la cirugía cardíaca o hepática. (39)
- La administración de *Fe iV* en el periodo postoperatorio de pacientes intercenidos de cirugía cardíaca, ortopédica, ginecológica tumoral o cesárea. (42)

No hay evidencia para recomendar o sugerir. 0.

- No hay evidencia para recomendar o sugerir la administración de *PrFC* o *HBOC*. (53)

Justificación y objetivos

El Documento Sevilla (DS) sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica (ATSA) fue publicado en el 2006. El objetivo original del DS fue *generar recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible sobre las indicaciones de las ATSA*, a fin de asesorar a todos los profesionales involucrados en el administración de las transfusiones sanguíneas y las ATSA. *Este mismo objetivo sustenta la presente Actualización del Documento Sevilla (ADS)*. También, como en el DS original, la ADS define las ATSA como toda medida encaminada a disminuir los requerimientos transfusionales y, por tanto, la transfusión de hematíes, preservando en todo momento la seguridad del paciente. Para su análisis fueron divididas en ATSA farmacológicas y no farmacológicas.

Son varias las razones que justifican esta ADS: 1) La persistente variabilidad en el uso clínico de las ATSA; 2) La desaparición de fármacos que en el DS original tenían un alto grado de evidencia (aprotinina); 3) Las nuevas indicaciones para fármacos, no contemplados en el DS original (Complejo Protrombínico y Fibrinógeno); 4) Las alarmas generadas por las agencias gubernamentales, con respecto a los efectos adversos de algunos fármacos (Eritropoyetina recombinante); 5) El cambio a una nueva metodología más actual, útil y eficaz para valorar los

grados de evidencias y formular recomendaciones (Metodología GRADE: Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation); y, por último, 6) la incorporación como miembro de pleno derecho de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Las recomendaciones de la ADS están dirigidas a pacientes quirúrgicos, traumatizados y/o críticos, con pérdidas sanguíneas que pueden requerir el uso de ATSA. Como en el DS original, solo se contemplan las ATSA relativas a la transfusión de concentrado de hematíes (TCH). Para el objetivo de este documento definimos la *Tasa Transfusional* como número de unidades de concentrado de hematíes transfundidas y/o porcentaje de pacientes transfundidos. La cuestión principal que se plantea en cada ítem se formula, en forma positiva o negativa, como: «*La ATSA en cuestión reduce / no reduce la Tasa Transfusional*». Para formular el grado de recomendación sobre el uso de una determinada ATSA para reducir la tasa transfusional se ha usado la *metodología GRADE*.

Metodología

Sociedades Científicas. Miembros del panel de expertos

Han participado un total de seis sociedades científicas de ámbito nacional correspondientes a las especialidades de

anestesiología y reanimación, hematología y hemoterapia, medicina intensiva y farmacia hospitalaria: SEDAR (Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor), SEMICYUC (Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias), SEHH (Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia), SETS (Sociedad Española de Transfusión Sanguínea), SETH (Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia) y SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria). Estas sociedades han seleccionado a los miembros del panel encargados configurar y redactar la presente ADS, actuando sus presidentes como observadores. Cada una de estas sociedades estuvo representada por seis miembros, excepto las tres sociedades hematológicas (SEHH, SETS y SETH) que participaron conjuntamente con seis miembros. Con la salvedad de los aportados por la SEFH, la elección de los miembros del panel y su participación en la configuración de la ADS, no difirió sustancialmente de la del DS original¹.

Metodología GRADE

La elección de la metodología GRADE se fundamentó en que ésta presenta una serie de ventajas sobre la metodología DELPHI usada en el DS original. Estas ventajas incluyen: 1) Separación clara entre la calidad de la evidencia y el grado de recomendación; 2) Criterios explícitos y comprensivos para bajar o subir la puntuación de la calidad de la evidencia; 3) Proceso transparente de traslado de la evidencia a las recomendaciones; 4) Reconocimiento explícito de valores y preferencias; y 5) Clasificación clara y pragmática de las recomendaciones en *fuertes* (Recomendación 1) o *débiles* (Recomendación 2), soportadas por en evidencia de calidad *alta* (A), *moderada* (B) o *baja/muy baja* (C): que facilita su interpretación por clínicos, pacientes y proveedores de servicios de salud, así como su utilización en el desarrollo de guías de práctica clínica²⁻⁴.

De acuerdo con metodología GRADE, la formulación de una *recomendación fuerte* implica que los beneficios de la intervención superan claramente a los riesgos y cargas de la misma (recomendación positiva) o viceversa (recomendación negativa), en todos los casos. Sin embargo, las implicaciones pueden ser muy distintas, en función de la calidad de la evidencia. Así, una *recomendación 1A* o *1B* está soportada por evidencia de calidad alta o moderada e indica que dicha intervención puede ser utilizada sin reservas en la mayoría de los pacientes y en casi todas las circunstancias, mientras que una *recomendación 1C* indica que esta recomendación esta soportada por evidencia de calidad baja y que podría cambiar cuando se disponga de evidencia de más alta calidad⁴.

En lo que respecta a una *recomendación débil*, una *recomendación 2A* o *2B* indica que está soportada por

evidencia de calidad alta o moderada, siendo muy probable que exista un equilibrio entre los beneficios de la intervención propuesta y sus posibles riesgos y cargas, y que la mejor alternativa para ese paciente puede variar en función de sus circunstancias, los valores sociales (e.g., disponibilidad de recursos) o las preferencias del mismo. Por el contrario, una *recomendación 2C* indica que esta soportada por evidencia de calidad baja, habiendo incertidumbre sobre la existencia de dicho equilibrio entre beneficios, posibles riesgos y cargas, y que la utilización de otras alternativas puede ser igualmente razonable⁴.

Cuando se hizo una recomendación *fuerte*, el panel utilizó la terminología «*Recomendamos ...*» o «*No recomendamos...*». Alternativamente, también se utilizaron las expresiones «... *se puede ...*», «... *debería ...*» o «...*no debería ...*». Cuando se hizo una recomendación *débil*, el panel utilizó una terminología menos concluyente, tal como «*Sugerimos ...*» o «... *podría ...*»⁴.

Para mayor claridad, el panel definió la población de pacientes a quienes va dirigida la intervención recomendada, su seguridad y, siempre que fue posible, indicó como debía implementarse. Finalmente, ha de tenerse en cuenta que para algunas intervenciones no fue posible establecer una recomendación basada en la evidencia (*Recomendación 0*).

Abreviaturas (orden alfabético):

AAA: Aneurisma de Aorta Abdominal; **ADS:** Actualización del Documento Sevilla; **AEEs:** Agentes Estimuladores de la eritropoyesis; **ATSA:** Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica; **ATX:** Ácido Tranexámico; **AVK:** Antagonistas de la Vitamina K; **CCP:** Concentrado de Complejo protrombínico; **CEC:** Circulación Extracorpórea; **DDAVP:** Desmopresina; **DPSA:** Donación Preoperatoria de sangre Autóloga; **DTH:** Deficiencia Total de Hierro; **DS:** Documento Sevilla, versión 2006; **e-ACA:** Ácido Épsilon Aminocaproico **FBN:** Fibrinógeno; **Fe oral:** Hierro oral; **Fe iV:** Hierro intravenoso; **GRADE:** Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation; **HAN:** Hemodilución Aguda Normovolémica; **Hb:** Hemoglobina; **HBOC:** Hemoglobinas Sintéticas; **HEA:** Hidroxi Etil - Almidones; **HIC:** Hemorragia Intracraneal; **HSA:** Hemorragia subaracnoidea; **INR:** International Normalized Ratio; **PAS:** Presión Arterial Sistólica; **PFC:** Plasma Fresco Congelado; **PrFC:** Perfluorocarbonados; **PTC:** Prótesis de Cadera; **PTM:** Protocolo de Transfusión Masiva; **PTR:** prótesis de Rodilla; **rFVIIa:** Factor VII activado recombinante; **RCTs:** Randomised Controlled Trials; **rHuEPO:** Eritropoyetina recombinante Humana; **RSA:** Recuperación perioperatoria de Sangre Autóloga; **TCE:** Traumatismo craneoencefálico; **TCH:** Transfusión de Concentrado de Hematíes; **TEG:** Tromboelastografía; **TACO:** Transfusion associated cardiovascular overload; **TRALI:** Transfusion related Acute Lung Injury; **TSA:** Transfusión de Sangre Alogénica.

ATSA no farmacológicas

Se clasifican en terapia transfusional restrictiva, donación preoperatoria de sangre autóloga (DPSA), hemodilución aguda normovolémica (HAN) y recuperación perioperatoria de sangre autóloga (RSA).

Terapia Transfusional Restrictiva en pacientes no sangrantes

1. *Pacientes críticos, politraumatizados y/o quirúrgicos, sin afectación cardiológica y/o del Sistema Nervioso Central*

Recomendamos la TCH para mantener cifras de hemoglobina entre 70 y 90 g/L, con objeto de disminuir la tasa transfusional. 1A

Estudios controlados realizados en pacientes críticos euvolémicos adultos⁵ y niños⁶, incluyendo pacientes quirúrgicos, han documentado que la mayoría de los pacientes pueden tolerar cifras de hemoglobina tan bajas como 70-80 g/L^{7,8}, y esto niveles de hemoglobina son los recomendados por la asociación americana de bancos de sangre⁸. La tolerancia del paciente a la anemia normovolémica está condicionada por la reserva cardiopulmonar, el volumen y velocidad de las pérdidas sanguíneas, y el carácter agudo ó crónico de la anemia.

2. *Pacientes críticos, politraumatizados y/o quirúrgicos, con afectación cardiológica y/o del Sistema Nervioso Central*

Recomendamos la TCH para mantener cifras de hemoglobina entre 80 y 100 g/L, con objeto de disminuir la tasa transfusional. 1A

Se ha documentado que los pacientes con cardiopatía isquémica y/o intervenidos de cirugía cardiaca, tienen una pobre tolerancia a la anemia⁹. Los pacientes anémicos con cardiopatía isquémica sintomática y /o disfunción cerebral pueden precisar cifras más altas de hemoglobina. Los pacientes anémicos (hematocrito <33%) mayores de 65 años y con infarto agudo de miocardio, mejoran su resultado clínico cuando se corrige la anemia con la TCH¹⁰. La eficacia de la transfusión está ligada al grado de anemia e isquemia miocárdica. Los pacientes anémicos (<120 g/l de hemoglobina) con elevación del ST, mejoran su resultado clínico con la TCH¹¹. Por el contrario, los pacientes con anemia ligera y aquellos con isquemia, pero sin elevación del ST, pueden empeorar el resultado clínico con la TCH⁹. Los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca, sin datos de isquemia perioperatoria, toleran cifras de hemoglobina de 80 g/L sin incrementar la morbi mortalidad^{9,12,13}. Un estudio reciente¹⁴ ha documentado que los pacientes cardiopatas, octogenarios, intervenidos de fractura de cadera, no empeoran su resultado clínico cuando se transfunden acorde a la sintomatología clínica o umbral transfusional menor o igual

de 80 g/L, en comparación con pacientes transfundidos liberalmente, esto es, con umbral de 100 g/L.

Debido a su alta tasa metabólica, el cerebro tiene poca tolerancia a la anemia, precisando de una oferta de oxígeno continua y abundante. Como la hemoglobina es el principal componente del transporte de oxígeno, la anemia podría afectar negativamente la función cerebral¹⁵, en pacientes con traumatismo craneo encefálico (TCE), hemorragia subaracnoidea (HSA) y/o accidente vasculo cerebral isquémico. Es probable, aunque no se ha documentado taxativamente, que los pacientes anémicos con disfunción cerebral grave precisen niveles discretamente más altos de hemoglobina^{15,16,17}.

3. Seguridad

En pacientes quirúrgicos euvolémicos, casi todos los estudios aleatorizados realizados hasta la fecha han demostrado que el uso de un umbral de transfusión «restrictivo» no provoca un aumento de la mortalidad o la morbilidad ni de la duración de la estancia hospitalaria, mientras que reduce tanto el porcentaje de pacientes transfundidos y el volumen de sangre alogénica que se administra. Los pacientes críticos, sobre todos con afectación aguda de la función cerebral y / o cardiológica, pueden presentar peores resultados clínicos si se permiten cifras bajas de hemoglobina. Sin embargo, aunque la anemia puede incrementar la morbimortalidad, la TCH no revierte, necesariamente, sus efectos deletéreos.

4. Resumen

La mayoría de los pacientes con traumatismo, críticos y/o quirúrgicos pueden tolerar cifras de hemoglobina de 70 g/L. Sin embargo si presentan afectación aguda cardiológica y/o del sistema nerviosos central pueden precisar cifras de hemoglobina de al menos 80 g/L. En todo caso, la decisión de transfundir debería de individualizarse para cada paciente.

Donación Preoperatoria de Sangre Autóloga (DPSA)

La DPSA es una modalidad de autotransfusión que consiste en la extracción, en los días o semanas previos a la intervención, de una o varias unidades de la propia sangre del paciente. Estas unidades se someten a tamizado serológico y almacenamiento, precedido o no de fraccionamiento, y su reinfusión al paciente se realiza durante la intervención y/o en el postoperatorio inmediato.

1. Cirugía ortopédica mayor

No recomendamos el uso rutinario de DPSA para reducir la tasa transfusional, en procedimientos que requieran generalmente ≤ 2 U/paciente. 1B

En pacientes adultos sometidos a cirugía ortopédica mayor (rodilla, cadera o columna), los resultados prove-

nientes de estudios RCTs y observacionales mostraron una reducción del 20% de la tasa transfusional. Sin embargo, en la mayor parte de estos estudios no se establecieron criterios de transfusión (que podrían disminuir el efecto positivo de la DPSA). Además, el 60-70% de pacientes con DPSA recibió algún tipo de transfusión, autóloga o alogénica, y el 40% de las unidades depositadas no se utilizaron^{18,19,20,21,22}. La administración preoperatoria de rHuEPO²³ o la recuperación perioperatoria de sangre²⁴ son, al menos tan eficaces, como la DPSA en disminuir los requerimientos transfusionales.

Recomendamos el uso de DPSA para reducir la tasa transfusional en procedimientos de cirugía ortopédica mayor, que requieran generalmente ≥ 3 U/paciente, preferentemente con tratamiento coadyuvante con hierro y/o rHuEPO. 1C

Estudios observacionales en pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos con alto volumen de hemorragia indican que la DPSA reduce significativamente la tasa transfusional en la revisión de prótesis de cadera (PTC) y en la corrección de escoliosis, no utilizándose hasta el 30% de las unidades depositadas^{25,26}. Se ha comprobado que en cirugía protésica la utilización de rHuEPO, como coadyuvante del programa de DPSA, disminuye la exposición a TSA en mayor cuantía que la DPSA como única técnica, aunque se incluyeron pocos pacientes y esta alternativa no resultó coste-efectiva¹. Además, en cirugía de escoliosis o cirugía vertebral compleja en la población pediátrica, el tratamiento coadyuvante con rHuEPO, con / sin hierro intravenoso, permite un mejor cumplimiento del programa de DPSA, con una significativa reducción de la exposición a TSA cuando se compara con DPSA única técnica^{27,28}. Finalmente la administración concomitante con Fe IV puede mejorar la respuesta a la rHuEPO, reduciendo su dosis y mejorando la relación coste efectividad de esta estrategia²⁹.

2. Cirugía cardíaca electiva

Sugerimos el uso de DPSA para reducir la tasa transfusional, en procedimientos electivos de cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea en adultos. 2B

Los resultados de estudios observacionales grandes indican que la donación de 2 unidades era la estrategia más efectiva para evitar la TSA con el menor incremento de costes^{22,30}. En algunos estudios, el tratamiento coadyuvante con rHuEPO ha mejorado los resultados de la DPSA en cirugía cardíaca en adultos y niños (1 DS).

3. Cirugía oncológica

Sugerimos el uso de la DPSA para reducir la tasa en pacientes sometidos a cirugía para la resección de neoplasias sólidas. 2B

Los resultados de diversos estudios RCTs y observacionales sugieren que la DPSA reducen hasta en un 30% los requerimientos transfusionales en cirugía de cáncer colo rectal³¹, prostatectomía³², y resección hepática³³, mejorando los resultados con tratamiento coadyuvante con rHuEPO^{31,32,33}.

4. Seguridad

La DPSA estaría contraindicada de forma permanente en pacientes con marcadores serológicos víricos positivos, enfermedad cardiovascular grave, y de forma temporal en infecciones bacterianas activas, Hb menor de 10 g/dL o peso menor de 10 kg³⁴. Los resultados de un meta-análisis reciente¹⁸ indicaron que la DPSA reduce la tasa transfusional sin incrementar la morbi-mortalidad. No obstante, debe recordarse que la incidencia de efectos adversos durante la DPSA es superior a la de la donación altruista y que la DPSA aumenta el riesgo de recibir cualquier tipo de transfusión. Es obligatorio por ley desechar tanto las unidades no utilizadas, como las unidades con marcadores serológicos positivos y comunicar los efectos adversos al sistema nacional de hemovigilancia³⁵.

5. Resumen

La DPSA estaría indicada en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos electivos en los que el riesgo de transfusión es superior al 30-50% (generalmente con Hb <14,5 g/dL) y/o en pacientes con dificultad para encontrar sangre alogénica compatible que se niegan a recibir TSA. El riesgo de recibir TSA se reduce aún más si se asocia a rHuEPO y hierro en cirugías que requieren el predepósito de 3 o más unidades. Finalmente, recordar que la DPSA sólo debería implementarse en aquellos pacientes en los que la fecha de la intervención esté garantizada.

Hemodilución Aguda Normovolémica (HAN)

La HAN consiste en la extracción y anticoagulación de un volumen determinado de sangre y su sustitución simultánea por cristaloides y/o coloides para mantener normovolemia. Aunque se ha utilizado la HAN extrema y otros tipos de hemodilución, la HAN moderada hasta alcanzar generalmente valores de hematocrito del 25-30%, es la más empleada. Se utiliza en intervenciones de cirugía mayor con hemorragia moderada-grave y habitualmente se realiza después de la inducción a la anestesia y antes de la fase hemorrágica de la cirugía.

1. Cirugía mayor

No recomendamos el uso rutinario de la HAN, como técnica única de ahorro de sangre, dada su escasa eficacia para disminuir la tasa transfusional. 1B

Los resultados de dos meta-análisis de 42 RCTs mostraron una pequeña reducción significativa de la tasa transfusional^{18,36}. Sin embargo, la eficacia de la HAN quedó prácticamente eliminada cuando existía un protocolo de transfusión y cuando se asoció o se comparó con otras técnicas de ahorro de TSA (DPSA, ácido tranexámico e hipotensión controlada)^{18,36,37}.

2. Seguridad

La HAN solo debería utilizarse en aquellas instituciones en las que pueda implementarse la logística para la extracción de sangre, llevar a cabo la reposición de la volemia sin menoscabo de la atención al paciente, y seguir las recomendaciones de la «Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos»³⁸. Las bolsas pueden conservarse en quirófano a temperatura ambiente durante un máximo de 6 horas y administrarse en orden inverso al de su extracción. Aunque en la mayor parte de los estudios analizados no se observó que la HAN se asociara a un aumento del riesgo de morbi-mortalidad, la calidad de la evidencia a este respecto es moderada-baja^{36,37}. Se ha asociado el uso de HAN con incremento de las tasa de fracaso renal en adultos³⁹ y de alteraciones del desarrollo psicomotor en los niños⁴⁰, ambos sometidos a cirugía cardíaca. Por el contrario, el uso de HNA se asoció con disminución del riesgo de infección postoperatoria en cirugía ortopédica⁴¹.

3. Resumen

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 niveles bajos de hemoglobina en grupos de pacientes de bajo riesgo. Por tanto, a pesar de su bajo coste, la HAN solo debería utilizarse asociada a otros métodos de ahorro de sangre en pacientes seleccionados, salvo en aquellos centros donde no puedan implementarse otras alternativas a la TSA. La evidencia disponible sobre otras modalidades de hemodilución distinta de la HNA, como la hemodilución hipervolémica moderada o la hemodilución aguda aumentada, no permite realizar ningún tipo de recomendación sobre las mismas¹.

Recuperación perioperatoria de sangre autóloga (RSA)

La recuperación perioperatoria de sangre autóloga (RSA) puede efectuarse en diversas intervenciones quirúrgicas en las que se produce un sangrado significativo. En el periodo intraoperatorio, la RSA se realiza utilizando dispositivos que aspiran, anticoagulan, lavan y concentran la sangre vertida en el campo quirúrgico, retornándola al paciente en forma de concentrado de hematíes en suero salino. En el periodo 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 sangre total filtrada y no lavada.

1. Cirugía ortopédica

– Artroplastia de rodilla y cadera

*Recomendamos el uso de la RSA, con sangre lavada o filtrada, para disminuir la tasa transfusional. **1B***

En pacientes intervenidos de PTR^{42,43} o PTC^{44,45} primarias, la recuperación postoperatoria de sangre lavada y no lavada, redujeron en un 20% el riesgo absoluto de recibir TSA (11% vs 30%), pero no el número de unidades de TSA, por paciente transfundido. La RSA perioperatoria con sangre lavada también fue eficaz para reducir la tasa transfusional en PTC de reintervención, especialmente si se asocia a otras técnicas de ahorro de sangre⁴⁶.

– Cirugía de columna

*Recomendamos el uso de la RSA, dentro de un programa multimodal, para reducir la tasa transfusional en pacientes de cirugía ortopédica para la corrección de escoliosis o cirugía degenerativa vertebral compleja (>3 niveles). **1C***

En cirugía de columna lumbar o lumbo-sacra instrumentada, con o sin autoinjerto de cresta ilíaca, la RSA no redujo significativamente el porcentaje de pacientes con TSA, aunque sí el volumen de sangre alogénica transfundida⁴⁷. En cirugía de corrección de escoliosis, en la que el sangrado puede alcanzar hasta el 90% del volumen sanguíneo estimado del paciente, la RSA sola o asociada a otras medidas de ahorro de sangre, reduce significativamente la tasa transfusional^{48,49}.

2. Cirugía cardíaca

*Recomendamos el uso de la RSA perioperatoria para reducir la tasa transfusional en procedimientos de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. **1B***

En cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC), la recuperación y reinfusión de la sangre lavada del campo quirúrgico y del reservorio de cardiectomía reduce el porcentaje de pacientes expuestos a TSA con respecto al control, aunque no el número de unidades transfundidas por paciente⁵⁰. Sin embargo, la RSA no resulta eficaz si se limita al procesamiento de la succión pericárdica⁵¹ o cuando se utiliza en cirugía cardíaca sin CEC⁵².

3. Cirugía vascular mayor

*Recomendamos el uso de la RSA intraoperatoria para disminuir la tasa transfusional en cirugía vascular para la reparación de aneurismas de aorta abdominal. **1B***

En cirugía electiva de aneurisma de aorta abdominal (AAA), los resultados de diversos estudios han demostrado que la utilización de la RSA intraoperatoria redujo casi un 40% el riesgo absoluto de exposición a TSA con respecto al control y el volumen de sangre transfundida⁵³. Se ha estimado que la técnica es coste efectiva para sangrados superiores a 800 mL. En la reparación de AAA rotos, la RSA reduce la tasa transfusional en 3 unidades por paciente^{53,54}. Finalmente, debe recordarse que la utilización de prótesis endovasculares reduce el sangrado y las necesidades transfusionales en comparación con la cirugía abierta, tanto en AAA electivos como rotos, aunque el papel de la RSA en este tratamiento no ha sido suficientemente estudiado⁵⁵.

4. Otras cirugías

Sugerimos el uso de la RSA intraoperatoria de sangre lavada, filtrada y/o irradiada para disminuir la tasa transfusional en intervenciones de cirugía tumoral hepática o urológica, traumatismos abdominales, cesárea o ruptura de embarazo ectópico. 2C

Diversos estudios RCTs y estudios observacionales sugieren que la RSA puede reducir la tasa transfusional en pacientes intervenidos de trasplante hepático por hepatocarcinoma o cirrosis⁴⁶, prostatectomía radical⁵⁶, cesárea⁵⁷, ruptura de embarazo ectópico⁵⁸ y traumatismo abdominal⁵⁹.

5. Seguridad

Del análisis de los estudios clínicos realizados en distintos tipos de procedimientos quirúrgicos electivos o urgentes se desprende que la RSA intra y/o postoperatoria no aumenta la morbi-mortalidad ni la duración de la estancia hospitalaria, aunque se han descrito algunos efectos adversos graves, especialmente coagulopatía, cuando se reinfunden grandes volúmenes de sangre recuperada y procesada. En cirugía ortopédica aunque apenas se han detectado efectos adversos graves, no se aconseja reinfundir un volumen superior a 1.000 mL de sangre filtrada y no lavada⁶⁰. Sin embargo en cirugía cardiaca los resultados de una revisión sistemática indican que la RSA postoperatoria de sangre filtrada no lavada, no es recomendable¹⁸. La indicación de la RSA en cirugía tumoral y cesárea es controvertida. En cirugía tumoral, los resultados de un meta análisis reciente muestran que la RSA no aumenta la incidencia de recidiva o metástasis tumoral⁶¹.

6. Resumen

La RSA 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. Por su parte, el uso de la recuperación postoperatoria de sangre no lavada estaría restringido a pacientes

con Hb <15 g/dL intervenidos de cirugía protésica programada en la que se espere un sangrado postoperatorio entre 500 y 1.000 mL, y pueda recuperarse al menos el equivalente a 1 unidad de TSA¹. Las recomendaciones realizadas están limitadas por el hecho de que la mayoría de los ensayos aleatorizados examinados fueron pequeños y no fue posible ocultar adecuadamente el tratamiento, lo que pudo influir en la práctica transfusional.

Tromboelastografía. Manejo de la coagulación a la cabecera del paciente

La tromboelastografía (TEG) es un método que valora las propiedades viscoelásticas de la coagulación de forma global (*modelo celular* de la coagulación). Presenta los resultados gráficamente, permitiendo valorar la formación y la lisis del coágulo en menos de 10 minutos. Puede ser realizada a la cabecera del paciente (*point-of-care*) y tiene las siguientes ventajas sobre los tests convencionales de la coagulación: 1) Rapidez en la obtención de resultados, conduciendo a decisiones clínicas precoces y 2) Valoración global de la coagulación en sangre total^{62,63}. Hasta el 35% de los pacientes traumatizados sangrantes presentan alteraciones de los tests de coagulación cuando acuden al hospital. La así llamada *coagulopatía aguda traumática*⁶⁴, es un factor independiente de mal pronóstico y necesita ser tratada precoz y agresivamente. Por otra parte, los pacientes quirúrgicos manifiestan diferentes alteraciones de la coagulación, que deben tratarse de forma individualizada. La TEG permite la administración individualizada de hemocomponentes (concentrados de plasma y plaquetas) y de concentrados de coagulación (fibrinógeno y complejo protrombínico).

1. Paciente sangrante con traumatismo grave

Recomendamos el uso de TEG para guiar la reposición de factores de coagulación y reducir la tasa transfusional. 1C

Los pacientes con traumatismos sangrantes pueden presentar alteraciones tempranas (en los 30 minutos que siguen al traumatismo) de la coagulación, incluyendo hipocoagulabilidad, hipercoagulabilidad y/o hiperfibrinólisis^{62,63}. Al menos una veintena de estudios han documentado que el uso de TEG permite un más eficiente manejo de la coagulación y puede reducir la tasa transfusional^{62,64}.

2. Paciente sangrante quirúrgico

Recomendamos el uso de TEG para guiar la reposición de factores de coagulación y reducir la tasa transfusional. 1C

Un estudio retrospectivo que incluyó más de 3.000 pacientes intervenidos de cirugía cardiaca, documento

que la TEG disminuye significativamente las tasas transfusional y de fenómenos tromboembólicos⁶⁵. Estudios retrospectivos que incluyeron un bajo número de pacientes intervenidos de cirugía vascular, hepática y obstétrica, concluyeron que la TEG reduce la tasa transfusional y permite el tratamiento precoz de las alteraciones de la coagulación^{66,67}.

3. Seguridad

El TEG no tiene riesgos para el paciente. No obstante, no valora la función plaquetaria, por lo que los pacientes con disfunción plaquetaria deben de valorarse con otras tecnologías⁶³.

4. Resumen

El TEG es una técnica útil para la valoración precoz de las alteraciones de la coagulación y permite la administración selectiva de hemocomponentes y factores de coagulación. Aunque su uso se asocia con una disminución significativa de la transfusión de hemoderivados, no disminuye la alta mortalidad del paciente con sangrado grave⁶⁷.

ATSA farmacológicas

Se clasifican en ATSA farmacológicas para disminuir el sangrado, incrementar la eritropoyesis y favorecer el transporte de oxígeno.

ATSA farmacológicas para disminuir el sangrado

La reducción de las pérdidas sanguíneas perioperatorias es primordial a la hora de disminuir la exposición del paciente a la TSA. Puede conseguirse con un manejo adecuado de antiagregantes y anticoagulantes, con el mantenimiento de la normotermia, hipotensión controlada, inducida o permisiva, la realización de una hemostasia quirúrgica cuidadosa y, cuando sea posible, de una cirugía mínimamente invasiva, el uso selectivo de drenajes, y en su caso, con la mínima presión de aspiración. Finalmente debe valorarse la administración de fármacos que, al incrementar los niveles de los factores de coagulación, puedan favorecer la formación del coágulo, aseguren su estabilidad y/o retrasen su lisis.

Concentrado de Complejo Protrombínico (CCP)

Los concentrados de complejo protrombínico (CCP) son derivados plasmáticos que contienen cantidades variables de los factores de coagulación II, IX y X (CCP de «3 factores», comercializados en USA) o de los factores de coagulación II, VII, IX y X (CCP de «4 factores», comercializados en Europa). Los 3 CCP de «4 factores» que se comercializan en España son de eficacia similar,

pero tienen diferencias moderadas en su composición. Para evitar trombogenicidad tras su administración, los CCPs contienen proteína C, proteína S, antitrombina III y/o heparina⁶⁸.

1. *Pacientes en tratamiento con Antagonistas de la Vitamina K (AVK) con hemorragia activa o que precisen de un procedimiento quirúrgico urgente o emergente*

Sugerimos la administración de CCP para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional. 2A

La normalización del INR (*International Normalized Ratio*) se alcanza en virtualmente todos los pacientes, entre 10 y 30 minutos tras la administración de CCP^{69,70,71}. Cuando el objetivo de administrar CCP es evitar el sangrado en pacientes que van a ser sometidos a cirugía u otros procedimientos invasivos, o disminuir la hemorragia en pacientes con sangrado activo, la mayoría de los estudios documentan disminución o cese del sangrado⁷². Las guías clínicas sugieren el uso de CCP de «4 factores» en pacientes sangrantes en tratamiento con AVK, independientemente del valor de INR⁷³. En pacientes quirúrgicos, el CCP puede ser preferible al rFVIIa y/o plasma fresco⁷⁴. Sin embargo el escaso número de estudios, el carácter retrospectivo de la mayoría de ellos, el bajo número de pacientes incluidos, el tratamiento concomitante con plasma u otros fármacos prohemostáticos, la ausencia de grupo control y las diferencias metodológicas, dificultan la extracción de conclusiones sólidas.

2. *Pacientes en tratamiento con AVK y hemorragia intracraneal*

Recomendamos la administración de CCP para disminuir el sangrado. 1C

La hemorragia intracraneal (HIC) es el evento más grave asociado con la anticoagulación con AVK. El riesgo de HIC se duplica por cada punto de incremento de INR. La velocidad del crecimiento del hematoma y las secuelas neurológicas y la mortalidad son más elevadas en la HIC asociada a la ingesta de AVK que con otros tipos de HIC^{75,76,77,78}. La mortalidad en las primeras 24 horas puede llegar al 33%^{79,80}. En pacientes tratados con CCP, la corrección del INR y el control del sangrado se alcanzan de forma más eficaz que en aquellos tratados con PFC^{81,82}. Sin embargo, la mortalidad y las secuelas, permanecen invariablemente altas independientemente del tratamiento elegido^{79,80}.

3. *Pacientes no tratados con AVK, con coagulopatía en el contexto de traumatismo, hemorragia periquirúrgica o insuficiencia hepática aguda*

Sugerimos la administración de CCP para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional. 2C

Sangrado en paciente politraumatizado. Generalmente los pacientes con hemorragia masiva son transfundidos con un mayor número de unidades de concentrado de hematíes que de PFC (ratios 3:1 o superior). Datos recientes documentan que la mortalidad mejora si la ratio se eleva a 1:1:1 (cantidades equiparables de hematíes, plasma y plaquetas) en pacientes traumatizados con hemorragia crítica en el contexto militar, sugiriendo la necesidad de aportar grandes cantidades de factores de coagulación, desde el inicio de la hemorragia⁸³, aunque existe controversia al respecto⁸⁴. El CCP podría aportar grandes cantidades de factores de forma más rápida y precoz, disminuyendo los requerimientos transfusionales⁸⁵.

Sangrado en paciente quirúrgico. La administración de CCP se asocia a disminución de los requerimientos transfusionales en el periodo perioperatorio⁸⁶, sobre todo en pacientes sometidos a cirugía cardíaca⁶⁵.

Insuficiencia hepática aguda. Un solo estudio observacional sugiere que el CCP podría ser útil en el tratamiento del sangrado o en la profilaxis del mismo en pacientes con déficits de factores hepato-dependientes secundario a insuficiencia hepática aguda⁸⁷.

4. *Pacientes en tratamiento con AVK y que precisan revertir de forma inmediata la anticoagulación. Complejo protrombínico frente a plasma fresco congelado y factor VII recombinante activado (rFVIIa)*
- Sugerimos que el tratamiento con CCP es superior a la administración de PFC y de rFVIIa para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional. 2C*

El plasma fresco congelado (PFC) contiene cantidades variables de todos los factores de coagulación. Aunque no se ha establecido la dosis óptima, suele recomendarse dosis de 15 ml/k, no obstante podrían ser necesarias dosis tan altas como 30 ml/k para aportar cantidades óptimas de factores de coagulación^{88,89}. Las ventajas del CCP sobre el PFC son: 1) Su mayor contenido en factores de coagulación hepato-dependiente, aunque el CCP no tiene fibrinógeno ni factor XIII; 2) No necesita compatibilidad de grupo sanguíneo (PFC, sí); 3) Mayor rapidez de administración (el PFC necesita descongelación, lo que retrasa su administración); 4) Mayor eficacia y rapidez en corregir el INR (menos de 30 minutos con CCP); 5) Menor volumen de administración (a la dosis sugerida, se necesita, al menos, 1.000 ml de PFC en un paciente de 70 kg, lo que puede provocar TACO (*transfusion associated cardiovascular overload*) y TRALI (*transfusion related acute lung injury*)^{69,70,71}. La mayoría de las guías^{73,74} y estudios observacionales^{81,82} sugieren que el CCP es superior al PFC, para controlar la hemorragia inducida por los AVK. En un estudio con modelo animal, la administración de CCP o de PFC fue más eficaz que la de rFVIIa para detener el crecimiento del hematoma en

ratones con hemorragia intracraneal inducida con AVK⁹⁰. Aunque la administración de rFVIIa puede disminuir el tamaño del hematoma en pacientes con HIC, la mortalidad permanece invariablemente alta y la alta tasa de efectos tromboembólicos desaconseja el uso sistemático de rFVIIa en pacientes con hemorragia crítica inducida por AVK⁹¹.

5. Dosis

En la HIC la administración de 25-50 U/K de CCP aminora el crecimiento del hematoma, corrige el INR en menos de 30 minutos y permite el control quirúrgico del hematoma⁸⁰. En general, puede optarse por dosis fijas o dosis individualizada. Un estudio reciente no ha encontrado ventaja en usar dosis individualizada, recomendando una dosis fija única de 1.000 U para todas las situaciones en que se use CCP⁹². Sin embargo, la mayoría de los autores recomiendan dosis individualizadas, basadas en el peso del paciente, el INR actual y el INR que se pretende conseguir (target), variando entre 15-50 U/kg. En todos los casos la administración de CCP debe suplementarse con 5-10 mg de Vitamina K, IV. Generalmente, la administración de CCP se basa en el % de factores plasmáticos, por lo que se debe convertir el INR a % de factores plasmáticos. El cálculo de la dosis se realiza mediante la expresión: unidades de factores de CCP = [% nivel deseado de factores - % nivel actual de factores] × peso en kilos. Ejemplo, varón de 80 kg con INR de 7,5 a quién se desea disminuir el INR a 1,5. El cálculo de la dosis sería [40-5] × 80 = 2.800 UI de CCP. El siguiente esquema es útil para el cálculo de la dosis⁹³.

	INR	% factores plasmáticos
Rango supratrapéutico	> 5	5
	4 - 4,9	10
Rango terapéutico	2,6 - 3,2	15
	2,2 - 2,5	20
	1,9 - 2,1	25
Rango subterapéutico	1,7 - 1,8	30
	1,4 - 1,6	40
	1,0 - 1,4	100

6. Seguridad

Se han descrito tasas variables, pero bajas, de fenómenos trombo embólicos, sobre todo arteriales (ictus, infarto de miocardio, tromboembolismo pulmonar)^{65,70,94} en pacientes tratados con CCP. Sin embargo, en la mayoría de los casos, no se ha documentado una relación causa-efecto entre la administración de CCP y el incremento de fenómenos tromboembólico clínicamente relevantes. La mayoría de los autores describen el CCP como un fármaco seguro⁹⁴.

7. Resumen

Al igual que en otras guías de práctica clínica recientes, sugerimos administrar CCP en pacientes tratados con AVK, sangrantes o sometidos a procedimiento invasivo, aunque esta recomendación está basada en estudios retrospectivos que incluyeron pocos pacientes (**2C**). Exceptuamos de este bajo grado de recomendación a los pacientes con HIC (**1C**), en quienes una muestra más amplia de estudios retrospectivos y al menos dos prospectivos, han documentado una disminución del crecimiento del hematoma. El CCP podría ser potencialmente útil (**2C**) en pacientes sangrantes y no tratados con AVK.

Fibrinógeno

La presencia de niveles adecuados de fibrinógeno (FBN) es crítica para lograr una hemostasia eficaz. La concentración plasmática de FBN es de 1,5-4,5 g/L. El FBN facilita la agregación plaquetaria y, cuando se activa mediante la trombina, forma polímeros de fibrina, que son la base de formación del coágulo⁶⁶. La hemorragia grave implica pérdida de factores de coagulación, incluyendo FBN. La reanimación intensa con soluciones hidroelectrolíticas diluye los factores de coagulación existentes y, como resultado, los pacientes sangrantes presentan bajos niveles plasmáticos de FBN y del resto de los factores de coagulación. Además, los coloides pueden interferir en la formación de un coágulo eficaz, al alterar su firmeza y estabilidad. Ambos mecanismos (pérdida y dilución de factores de coagulación) conducen a coagulopatía. La presencia de coagulopatía es un factor independiente de mal resultado clínico⁶²⁻⁶⁶.

El FBN es primer factor plasmático en deplecionarse en la hemorragia activa, además, los niveles prequirúrgicos de FBN son predictivos del sangrado perquirúrgico^{66,95,96}. Hay tres formas de aportar FBN: plasma fresco congelado (PFC), crioprecipitado y concentrado de FBN. El compuesto más comúnmente usado en España es el concentrado de FBN que también es un derivado del plasma, pero a diferencia del PFC y del crioprecipitado, no requiere pruebas cruzadas y se administra rápidamente (hasta 6 g pueden administrarse en menos de 3 minutos)^{97,98}.

1. Pacientes con traumatismos sangrantes.

*Recomendamos la administración de FBN para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional. **1C***

Las guías europeas sobre hemorragia en trauma recomiendan (nivel de evidencia 1C), administrar FBN en todos los casos de sangrado grave, siempre que el tromboelastograma muestre déficit de FBN y/o los niveles plasmáticos de FBN sean inferiores a 2 g/L⁹⁹. Revisiones recientes de estudios retrospectivos en pacientes con traumatismo sangrante, concluyen que la administración de FBN con/sin CCP y

guiada por tromboelastometría, reduce la tasa transfusional y puede mejorar el resultado clínico^{62-67,95,96,100,101}.

2. Pacientes quirúrgicos

*Sugerimos la administración de FBN para disminuir el sangrado y la tasa transfusional. **2B***

En pacientes sometidos a cirugía de reparación de aneurisma abdominal sangrante, la administración masiva de PFC redujo significativamente la mortalidad del 39 al 15%, sugiriendo que la administración precoz de factores de coagulación puede mejorar el resultado clínico¹⁰². Además, la infusión preoperatoria y postoperatoria de altas dosis de FBN (6 g en 2 minutos) incrementó la firmeza del coágulo y disminuyó significativamente el sangrado y los requerimientos transfusionales de estos pacientes¹⁰². En un estudio retrospectivo que incluyó más de 3.000 pacientes intervenidos de cirugía cardiaca, la administración de FBN y CCP, guiada por tromboelastograma, redujo significativamente las tasas transfusional y de fenómenos tromboembólicos⁶⁵. Un reciente RCT documentó que se debe administrar FBN y PFC para restaurar eficazmente la hemostasia¹⁰³, mejor que el PFC solo. Un RCT que incluyó 20 pacientes sometidos a cistectomía radical, documentó una disminución significativa de la tasa transfusional en el grupo tratado con FBN¹⁰⁴. Solo una serie de 6 casos ha documentado que el FBN, junto con otros productos sanguíneos, puede controlar el sangrado en pacientes con hemorragia obstétrica¹⁰⁵.

3. Dosis

El PFC contiene aproximadamente 2 g/L de FBN, por lo que se requiere grandes volúmenes de PFC (2 L) para aumentar los niveles de FBN en 1 g/L. El crioprecipitado es un derivado del plasma que contiene más altas concentraciones de FBN que el PFC^{66,95}. No hay acuerdo sobre una dosis estándar de FBN. Se han administrado dosis profilácticas de 2 g. antes de la cirugía y de 6 g. en sangrados instaurados graves^{97,101}, aunque la dosis publicada más habitual es entre 2 y 4 g. La siguiente fórmula⁶⁶ puede ser útil para calcular la dosis de FBN a administrar: Dosis de FBN = Incremento de FBN deseado (g/L) × volumen plasmático (L).

El volumen plasmático puede estimarse en 0,04 L/kg. Como ejemplo, en un paciente sangrante de 70 kg con FBN plasmático de 1 g/L, que se quiere incrementar hasta 3 g/L, la dosis a administrar sería $2 \times 0,04 \times 70 = 5,6$ g.

4. Seguridad

En general el FBN es un fármaco seguro⁹⁶. Sin embargo, su uso se ha asociado a mayor riesgo de isquemia coronaria⁶⁶ y de fenómenos tromboembólicos arteriales y venosos, solo cuando se administran dosis altas (hasta 12 g)¹⁰⁶. A pesar de derivar del PFC, no se han descrito infecciones transmitidas por FBN.

5. Resumen

El nivel de FBN es crítico para una hemostasia eficaz, siendo el factor que primero se depleciona en la hemorragia grave. Estudios observacionales y series de casos sugieren que la administración precoz de FBN puede ser eficaz en disminuir la tasa transfusional. Con frecuencia, se administra junto a PFC y CCP, lo que impide una valoración adecuada de su eficacia. Idealmente la administración de FBN debería ser guiada por tromboelastometría, a la cabecera del paciente, en lugar de guiada de por las pruebas de laboratorio convencionales¹⁰⁷. No obstante, se precisan de estudios controlados con amplias series de sujetos, antes de recomendar la administración indiscriminada de FBN para el tratamiento del déficit adquirido de FBN en la hemorragia crítica¹⁰⁸.

Antifibrinolíticos

Dentro de este grupo farmacológico se analiza la eficacia y seguridad del empleo de ácido tranexámico y ácido épsilon-aminocaproico. No consideramos el uso de aprotinina al haber sido retirada del mercado. El ácido tranexámico (ATX) y el ácido épsilon aminocaproico (e-ACA) son análogos sintéticos de la lisina que inhiben competitivamente la unión del plasminógeno a los residuos de lisina en la superficie de fibrina, evitando la conversión del plasminógeno a plasmina. El ATX es 10 veces más potente que el e-ACA.

1. Cirugía ortopédica mayor

*Sugerimos el tratamiento con ácido tranexámico para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional. **2A***

El análisis de los estudios con protocolo de transfusión muestra que en PTC¹⁰⁹ y PTR¹¹⁰ la administración iV de ATX redujo hasta un 25% el volumen del sangrado perioroperatorio y las necesidades de TSA. La administración tópica de ATX, mediante irrigación o inyección intraarticular, también reduce el sangrado postoperatorio, pero su efecto en la reducción de TSA es menos evidente¹¹¹. En *cirugía de columna vertebral*, mayoritariamente escoliosis, la administración de ATX, en combinación con otras técnicas, reduce de forma dosis dependiente el volumen del sangrado y el volumen de TSA, pero generalmente no afecta al porcentaje de pacientes que reciben TSA^{112,113,114}.

*No recomendamos la administración de ácido épsilon aminocaproico para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional. **1B***

Los resultados de un meta-análisis no muestran un efecto beneficioso sobre la disminución de TSA en pacientes de cirugía ortopédica (RR: 0,73; IC95% 0,20-1,73)¹¹⁵.

2. Cirugía cardiaca

*Recomendamos el tratamiento con ácido tranexámico para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional. **1A***

En comparación con el placebo, el ATX redujo la tasa transfusional y el riesgo de re-operación por sangrado persistente o recurrente en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC¹¹⁶. En cirugía de revascularización miocárdica sin CEC, la administración de ATX redujo el riesgo de recibir TSA¹¹⁷. La administración tópica de ATX redujo el sangrado postoperatorio, pero no las necesidades de TSA¹¹⁸.

*Recomendamos el tratamiento con ácido épsilon aminocaproico para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional. **1B***

En cirugía cardíaca con CEC, la administración de e-ACA redujo los requerimientos de TSA y las re exploraciones por sangrado¹¹⁶. Por otra parte, en el estudio BART, e-ACA y ATX mostraron una eficacia similar en la reducción del sangrado y de los requerimientos de TSA¹¹⁹. Además, ambos agentes producen estos efectos incluso en pacientes en tratamiento con aspirina¹²⁰.

3. Cirugía hepática

*Recomendamos el tratamiento con ácido tranexámico para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional. **1B***

En trasplante hepático, la administración de dosis altas de ATX iniciales y de mantenimiento redujo los requerimientos de TSA, mientras que la infusión continua de dosis bajas de ATX redujo la fibrinólisis pero no los requerimientos transfusionales¹²¹. En un RCT de 214 pacientes sometidos a resección de tumores hepáticos, la administración de ATX redujo el sangrado intraoperatorio y la duración de la cirugía y suprimió la necesidad de TSA¹²².

4. Otras cirugías

*Sugerimos el tratamiento con ácido tranexámico para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional en pacientes sometidos cirugía ginecológica o urológica. **2A***

En cesárea electiva, 1 RCT con 660 pacientes mostró que la administración de ATX reduce el volumen de sangrado, el porcentaje de mujeres con un sangrado >1.000 mL y la necesidad de administrar agentes uterotónicos¹²³. En prostatectomía radical retropúbica, un RCT que incluyó 200 pacientes, mostró que la administración de ATX redujo el sangrado intraoperatorio y el porcentaje de pacientes con TSA¹²⁴.

5. Pacientes politraumatizados con hemorragia significativa

*Recomendamos el tratamiento con ácido tranexámico para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional. **1B***

El resultado del estudio CRASH-2, un RCT de más de 20.000 pacientes realizado en 274 hospitales de 40

países, mostró que la administración de ATX en las primeras 8 horas siguientes al traumatismo, redujo la mortalidad por todas las causas (14.5% vs 16%), incluyendo la mortalidad por sangrado (4,9% vs 5,7%)¹²⁵. Más recientemente, un estudio retrospectivo de 896 heridos en combates, mostró una asociación entre la administración de ATX, y menores incidencias de coagulopatía y de mortalidad, especialmente entre los pacientes que necesitaron transfusión masiva¹²⁶.

6. Hemorragia gastrointestinal.

Sugerimos la administración de ATX para disminuir las pérdidas de sangre y mejorar el resultado clínico. 2A

En metaanálisis que incluyó pacientes con úlcus y erosiones de mucosas tratados con ATX intravenoso, se observó una reducción del sangrado recurrente, de la necesidad de cirugía y de la mortalidad. A pesar de estos excelentes resultados, se usa poco debido a la eficacia de otros fármacos y los tratamientos endoscópicos¹²⁷.

7. Dosis

Acorde con los estudios analizados, las dosis más frecuentemente utilizadas fueron:

- PTR y PTC: una dosis inicial de 10-15 mg/kg peroperatoriamente, seguida o no de la infusión de 1 mg/kg/h durante 4-6 h o de la repetición de la dosis inicial en el postoperatorio.
- Columna: una dosis inicial de 20-100 mg/kg, seguida de la infusión de 10 mg/kg/h durante 4-6 h.
- Cirugía cardíaca con CEC y trasplante hepático: dosis inicial de 30 mg/kg seguida de la infusión de 16 mg/kg/h hasta el final de la cirugía (más 2 mg/kg en el circuito de CEC)
- Cirugía cardíaca sin CEC: dosis inicial de 1 g, seguida de la infusión de 200-400 mg/h hasta el final de la cirugía.
- Uso tópico en cirugía cardíaca y ortopédica de 1-3 g.
- Trasplante hepático: dosis inicial de 30 mg/kg seguida de la infusión de 16 mg/kg/h hasta el final de la cirugía.
- Cesárea: 1g preoperatorio.
- Prostatectomía: dosis inicial de 500 mg/20 min seguida de la infusión de 250 mg/h hasta el final de la cirugía.
- Politraumatismos: 1 g en 10 min en las primeras 8 horas del traumatismo, seguido de la infusión de 1g en 8 horas.
- Hemorragia gastrointestinal: 3-6 g/día i.v. durante 3 días.

Por su parte, el e-ACA sólo parece eficaz en cirugía cardíaca. En el estudio BART se utilizó una dosis inicial de 10 g seguida de la infusión de 2 g/h hasta el final de la cirugía (no se añadió medicación al circuito de CEC)¹¹⁹.

8. Seguridad

En lo que se refiere a la seguridad, a pesar de que se ha atribuido a estos agentes riesgo trombotogénico, basándose en aportaciones individuales a la literatura médica, los estudios anteriormente analizados no han demostrado que el uso de antifibrinolíticos aumente el riesgo de episodios tromboticos, incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa o embolia pulmonar, ni de mortalidad. Se ha descrito un incremento de la frecuencia de convulsiones postoperatorias en pacientes de cirugía cardíaca que recibieron dosis altas de ATX, especialmente en aquellos con antecedentes de disfunción renal^{128,129}.

9. Resumen

Los agentes antifibrinolíticos sintéticos (ATX y -ACA) se utilizan en un amplio abanico de condiciones hemorrágicas o de riesgo hemorrágico. Han mostrado eficacia en la reducción de las pérdidas sanguíneas, de las necesidades transfusionales y del número de reintervenciones por sangrado en cirugía y politraumatismos. Con la excepción de la cirugía cardíaca, la eficacia del ATX parece superior a la del -ACA. Sin embargo, los estudios aleatorizados no han demostrado que el uso de antifibrinolíticos aumente el riesgo de episodios tromboticos, ni de mortalidad. En cirugía ortopédica, se necesitan más estudios de seguridad antes de establecer una recomendación definitiva de estos fármacos, donde su uso está fuera de las indicaciones aprobadas.

Desmopresina

La desmopresina (DDAVP) es un análogo sintético de la vasopresina que muestra propiedades hemostáticas derivadas de su capacidad de incrementar la adhesividad plaquetaria (aumenta la expresión del receptor GPIIb plaquetario) y de incrementar los niveles plasmáticos de los factores VIII y von Willebrand desde sus lugares de producción en las células endoteliales.

1. Pacientes sometidos a cirugía electiva

No recomendamos el tratamiento con desmopresina para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional en pacientes sometidos a cirugía electiva sin enfermedad de von Willebrand. 1A

Un meta-análisis realizado sobre 18 estudios con un total de 1295 pacientes ha determinado que la administración de DDAVP no redujo las pérdidas sanguíneas ni la tasa transfusional¹³⁰.

2. Dosis

El incremento de los niveles plasmáticos de factor von Willebrand se produce unos 60 minutos después de la administración de 0,3 µg kg⁻¹ de DDAVP independiente-

mente de su vía de administración (intravenosa, subcutánea o nasal), pudiéndose mantener su efecto 5-10 h. No obstante, debe recordarse que esté fármaco produce taquifilaxia; o sea, el agotamiento de las reservas del factor von Willebrand endotelial por la reiteración de dosis con pérdida de efectividad a las 24 h.¹

3. Seguridad

No se han observado efectos estadísticamente significativos sobre la mortalidad, el infarto de miocardio, o la tasa de reintervención por sangrado, en los pacientes tratados con DDAVP, en comparación con el grupo control¹³⁰.

4. Resumen

La DDAVP incrementa la adhesividad plaquetaria y los niveles plasmáticos de los factores VIII y von Willebrand. Se utiliza con éxito en la prevención y control de la hemorragia en pacientes afectados de enfermedad de von Willebrand leve o moderada, pero fuera de este contexto, su eficacia no está demostrada. Por tanto, no se recomienda la administración preoperatorio de DDAVP en pacientes quirúrgicos sin trastornos hemorrágicos congénitos, ya que no disminuye el volumen de sangrado ni las transfusiones de sangre alogénica.

Factor VII activado recombinante (rFVIIa)

El factor VII activado recombinante (rFVIIa) es un preparado con propiedades procoagulantes, que fue desarrollado inicialmente para el tratamiento de la hemorragia en pacientes hemofílicos con inhibidores contra los factores VIII y IX y en pacientes con hemofilia adquirida. En Europa, la autorización se extiende a pacientes con deficiencia selectiva de factor VII y trombostenia de Glanzmann.

1. Pacientes con hemorragia refractaria a la hemostasia quirúrgica y soporte hemoterápico

Sugerimos el uso de rFVIIa para el tratamiento de hemorragia grave refractaria. 2C

El rFVIIa se ha empleado en pacientes con hemorragia crítica en el contexto de diferentes procedimientos quirúrgicos y no quirúrgicos, como trauma, cirugía cardíaca y hepática o hemorragia postparto. Sin embargo, no se ha observado efecto beneficioso sobre la mortalidad y sólo un efecto variable sobre la morbilidad y requerimientos transfusionales^{99,131,132,133}. Si bien se han publicado diversas revisiones y metaanálisis indicando, en algunos casos, reducción de la necesidad de transfusión, no existe una clara indicación para su uso. Un estudio en pacientes con trauma y hemorragia activa fue suspendido al observarse tasas similares de mortalidad entre grupos tratados y placebo (12% vs 11%)¹³⁴. De forma similar no se observó

efecto beneficioso en pacientes con hemorragia intracraneal o secundaria a varices esofágicas^{135,136}.

Una revisión sistemática en la que se evaluó el rFVII en 5 indicaciones, hemorragia intracraneal, cirugía cardíaca, trauma, trasplante hepático y prostatectomía concluyó que no hay evidencia de reducción de la mortalidad con el rFVIIa y que, en algunas de las indicaciones, aumenta el riesgo de tromboembolismo¹³⁷.

2. Dosis

Si bien las dosis de rFVII varían entre los diferentes estudios (9-100 µg/kg), cuando se administra a pacientes con hemorragia crítica refractaria que requieren transfusión masiva, una dosis de 90 µg/kg parece razonable.

3. Seguridad

Se han reportado efectos secundarios importantes, sobre todo complicaciones tromboembólicas con el empleo de rFVIIa^{138,139}. En un metaanálisis reciente de 35 estudios aleatorizados en más de 4000 sujetos la incidencia de eventos trombóticos arteriales fue 5,5% y eventos coronarios 2,9%, significativamente superiores al placebo. Esta diferencia fue más acentuada en pacientes mayores de 65 años (9% vs 4,1%, P=0,02)¹³⁹.

4. Resumen

No hay evidencia científica de calidad suficiente que apoye el uso indiscriminado de rFVIIa en el sangrado grave para prevenir la hemorragia ni reducir los requerimientos transfusionales. El diseño de varios de estos estudios es complejo y las series son demasiado pequeñas para constatar un claro beneficio. Excepcionalmente, puede plantearse en pacientes con riesgo vital extremo que persiste tras las medidas convencionales para el control de la hemorragia. Considerando la falta de evidencia y que los riesgos pueden exceder los beneficios, debería reservarse la administración de rFVIIa como terapia en hemorragias intratables de etiología médica o quirúrgica. Por consiguiente, la administración de este producto debe realizarse de manera individualizada atendiendo al cuadro clínico, las características del paciente y el criterio médico valorando en cada caso la relación riesgo/beneficio.

ATSA farmacológicas para incrementar la eritropoyesis

Hierro

Es bien conocido que el nivel preoperatorio de hemoglobina (Hb) es el principal factor independiente de riesgo de recibir TSA. La eritropoyesis precisa de una médula ósea sana con un aporte adecuado de diferentes nutrientes (hierro y vitaminas C, B1, B6, B12 y fólico),

hormonas (eritropoyetina, tiroideas y esteroideas). Ante la falta de información sobre otros hematínicos, solo se analiza el posible beneficio de la administración de hierro (Fe) oral e intravenoso (iV) para evitar o reducir la tasa transfusional. No se recomienda la vía intramuscular.

Hierro oral (Fe oral)

1. Cirugía Cáncer de Colon u Ortopédica. Tratamiento preoperatorio

Sugerimos el tratamiento con Fe oral para mejorar el nivel prequirúrgico de hemoglobina y reducir la tasa transfusional. 2B

Cirugía de cáncer de colon. En pacientes anémicos, la administración de sales ferrosas, entre 14 y 30 días antes de la cirugía, mejora el nivel de hemoglobina y disminuye la tasa transfusional^{140,141}.

Cirugía Ortopédica. En pacientes programados para PTR o PTC, la administración de Fe, junto con la aplicación de un protocolo transfusional restrictivo, mejoró la Hb, redujo la tasa transfusional y, en algunos casos, la estancia hospitalaria^{42,143}.

2. Pacientes quirúrgicos. Tratamiento postoperatorio

No recomendamos el tratamiento con Fe oral para mejorar el nivel postoperatorio de hemoglobina y disminuir la tasa transfusional. 1B

Cirugía (mix). Los resultados de diversos RCTs en pacientes sometidos a PTR, PTC, fractura de cadera y revascularización miocárdica mostraron que la administración de Fe oral no acelera la corrección de la anemia ni reduce la tasa de transfusión, pero incrementa los efectos adversos¹⁴⁴⁻¹⁴⁶.

Pacientes críticos (quirúrgicos y quemados). La administración de Fe oral disminuye la tasa transfusional, aunque solo cuando se incluyen pacientes con transfusiones previas¹⁴⁷.

Hierro intravenoso (Fe IV)

3. Pacientes quirúrgicos. Tratamiento preoperatorio

Sugerimos el tratamiento con Fe IV en pacientes anémicos, para mejorar los niveles de hemoglobina y reducir la tasa transfusional. 2B

Cirugía (mix). En pacientes anémicos programados para cirugía ortopédica, ginecológica o digestiva la administración de Fe IV sacarosa o carboximaltosa corrigió la anemia y redujo la tasa de TSA¹⁴⁸. En un estudio sobre 437 pacientes con cáncer colorrectal, el tratamiento multidisciplinar y temprano de los pacientes anémicos (74% con Fe iV) permitió optimizar la hemoglobina

preoperatoria y reducir la TSA¹⁴⁹. Sin embargo, en un RCT en cáncer de colon, la administración de Fe VV sacarosa no aumentó el nivel de Hb aunque sí hubo una tendencia a una menor tasa transfusional¹⁵⁰.

4. Pacientes quirúrgicos. Tratamiento perioperatorio

Sugerimos el tratamiento con Fe IV en pacientes con alta probabilidad de desarrollar anemia perioperatoria grave para reducir la tasa transfusional. 2B

Cirugía ortopédica. En pacientes con fractura de cadera, la administración preoperatoria de Fe iV y la aplicación de terapia transfusional restrictiva mejora la tasa transfusional y la morbilidad postoperatoria, especialmente en pacientes no anémicos o con fractura subcapital¹⁵¹⁻¹⁵³. En pacientes anémicos con fractura de cadera, la administración conjunta de Fe IV y rHuEPO (una dosis de 40.000 UI) parece más eficaz en disminuir la tasa transfusional, que la de Fe IV solo^{154,155}. Del mismo modo, la administración de Fe IV (más 40.000 UI de rHuEPO si Hb <13 g/dl) redujo significativamente la tasa transfusional en pacientes sometidos a PTR¹⁵⁶.

5. Pacientes quirúrgicos. Tratamiento postoperatorio

Sugerimos el tratamiento con Fe IV para mejorar los niveles de hemoglobina y reducir la tasa transfusional. 2C

Cirugía Cardíaca. La administración de Fe IV con o sin rHuEPO, no mejoró los niveles de Hb ni redujo la tasa transfusional. Sin embargo, se incrementaron los niveles de ferritina y de reticulocitos¹⁵⁷.

Cirugía Ortopédica. En PTC¹⁵⁸ y cirugía de escoliosis infantil¹⁵⁹, la administración de Fe IV mejoró los niveles de hemoglobina y/o redujo la tasa transfusional.

Cirugía ginecológica tumoral o cesárea. La administración de Fe IV mejoró significativamente los niveles postoperatorio de Hb^{160,161}.

6. Anemia postparto moderada o grave

Recomendamos el tratamiento con Fe IV para la corrección de la anemia y la disminución de la tasa transfusional. 1B

La administración de Fe IV sacarosa^{162,163} o carboximaltosa^{164,165} mejoró la anemia, los niveles de ferritina, la calidad de vida, y la tasa transfusional.

7. Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Recomendamos el tratamiento con Fe IV para la corrección de la anemia y la ferropenia, y reducir la tasa transfusional. 1B

La administración de Fe IV sacarosa^{166,167} o carboximaltosa¹⁶⁸, en comparación con Fe oral, es más eficaz

en la corrección de la anemia y reposición de los depósitos de Fe, produciendo, además, menor tasa de efectos secundarios. El tratamiento con Fe carboximaltosa se ha mostrado superior al tratamiento con Fe sacarosa¹⁶⁹.

8. Paciente oncológico

Sugerimos la administración de Fe IV, sin agentes estimulantes de la eritropoyesis, para prevenir el descenso de hemoglobina producido por la quimioterapia/radioterapia y reducir la tasa transfusional. 2B

Los datos acumulados de 2 estudios realizados en 134 pacientes afectas de cáncer ginecológico y tratadas con quimioterapia y/o radioterapia asociadas, mostraron que la administración de Fe IV mejoró los niveles de Hb y redujo la tasa transfusional^{170,171}.

Recomendamos el tratamiento con Fe iV, como coadyuvante del tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis, para la corrección de la anemia inducida por quimioterapia y mejorar la tasa transfusional. 1A

Un meta análisis¹⁷² documentó que la administración de Fe IV más agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEEs) corrige la anemia y mejora la tasa transfusional, sin aumentar los efectos adversos. Además, puede ser coste-efectivo, porque permite disminuir las dosis de AEEs¹⁷³.

9. Dosis

Fe oral. Existe una enorme variabilidad en el contenido de Fe elemental entre las distintas formulaciones de Fe oral. Para el tratamiento de la anemia preoperatoria recomendamos una dosis de 100 mg de hierro elemental/día durante 2-6 semanas, en función del tiempo disponible hasta la cirugía. En pacientes críticos el único RCT publicado utilizó sulfato ferroso 325 mg/día¹⁴⁷.

Fe IV. Se debe administrar la cantidad de Fe necesaria para cubrir la deficiencia total de Fe (DTH), utilizando la fórmula de Ganzoni ($DTH = [Hb \text{ objetivo} - Hb \text{ actual}] \times \text{peso} \times 0,24 + 500$), añadiendo 200 mg más por cada 500 ml de sangre perdida. La dosificación dependerá del preparado utilizado:

- Fe sacarosa: 3 mg/kg/sesión, máximo 200 mg/sesión, máximo 600 mg/semana.
- Carboximaltosa de Fe: 20 mg/kg/sesión, máximo 1.000 mg/sesión, máximo 1.000 mg/semana.
- Fe dextrano de bajo peso molecular: hasta 20 mg/kg/sesión.

10. Seguridad

No se han descrito efectos adversos graves, aunque el número de pacientes quirúrgicos incluidos en los ensayos es insuficiente para extraer conclusiones. La frecuencia

de efectos adversos graves con el Fe IV no dextrano, es extremadamente baja¹⁷⁴ y significativamente inferior a los efectos adversos de la transfusión convencional¹⁷⁵. Una pequeña proporción de enfermos tratados con Fe dextrano presentan reacciones anafilácticas y en mayor medida, anafilactoides. Respecto a riesgo de infección, en 32.566 pacientes en hemodiálisis, no hubo correlación entre la administración de Fe IV e infección o mortalidad¹⁷⁶. Por el contrario, el tratamiento con Fe IV en pacientes sometidos a cirugía con bajos niveles prequirúrgicos de ferritina, se asoció a incremento de la tasa de infecciones perquirúrgicas^{177,178}. Pendiente de nuevos datos, sería aconsejable evitar la administración de hierro intravenoso en pacientes con infección activa.

11. Resumen

La deficiencia de Fe y la ferropenia són frecuentes entre los pacientes médicos, quirúrgicos y críticos. Por ello, la administración de suplementos de Fe contribuye significativamente a la corrección de la anemia y/o la reducción de la tasa transfusional. En principio, siempre que sea posible y se disponga del tiempo necesario, éstos se deberán aportar en forma Fe oral (p.e., sulfato ferroso) por su bajo costo, fácil administración y aceptable tolerancia. Sin embargo, si existe mala absorción, mala tolerancia o es necesario acelerar la respuesta al tratamiento, estaría plenamente justificado el uso de Fe IV, con el que se consiguen una respuesta medular y una repleción de los depósitos de Fe más completas y rápidas. Con la excepción del Fe dextrano de alto peso molecular, la administración de Fe iV presenta un muy buen perfil de seguridad y no incrementa el riesgo de infección, aunque no parece aconsejable en pacientes con infección activa.

Eritropoyetina

La eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO), obtenida por ingeniería genética, fue inicialmente autorizada para tratar la anemia de la insuficiencia renal crónica. Tras su administración por vía subcutánea o intravenosa, mimetiza los efectos de la eritropoyetina endógena estimulando 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 y en cirugía ortopédica programada.

1. Cirugía ortopédica programada

Recomendamos la administración pre- o peroperatoria de rHuEPO para reducir la tasa transfusional, siempre que la anemia sea moderada (Hb entre 10 y 13 g/dL) y el riesgo de sangrado también moderado. 1A

En un meta-análisis sobre tres ensayos aleatorizados sobre 684 pacientes con anemia moderada y candidatos a cirugía protésica, la administración preoperatoria de rHuEPO redujo significativamente el riesgo de recibir TSA¹⁷⁹. Posteriormente, dos RCT (896 pacientes)^{180,181} y un estudio de casos y controles (770 pacientes)¹⁸² han documentado una reducción similar del riesgo de recibir TSA.

2. Otras cirugías

Sugerimos la administración de rHuEPO para reducir la tasa transfusional en pacientes anémicos sometidos a cirugía mayor. 2A

Cirugía cardíaca. En un meta-análisis de RCT sobre el uso de eritropoyetina en pacientes anémicos candidatos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea la administración de rHuEPO redujo la tasa transfusional¹⁸³. Más recientemente, 3 RCTs han demostrado la utilidad de la administración de una dosis única de rHuEPO en el preoperatorio inmediato para reducir los requerimientos transfusionales en intervenciones con o sin circulación extracorpórea^{184,185,186}. Sin embargo, no hay evidencia de que la rHuEPO acelere la recuperación de anemia postoperatoria en estos pacientes¹⁵⁷.

Cáncer gastrointestinal. Varios RCTs principalmente en pacientes con cáncer colorrectal han mostrado un aumento de los niveles de hemoglobina y una disminución de la TSA, aunque las dosis de rHuEPO y la duración del tratamiento variaban de unos estudios a otros. No obstante, pudo comprobarse que la eficacia de rHuEPO se incrementó con el tratamiento adyuvante con Fe iV^{187,188,189}.

3. Pacientes críticos

No recomendamos el uso de rHuEPO para tratar la anemia y reducir la tasa transfusional en que pacientes que no tengan una indicación previa, con la posible excepción de los pacientes con traumatismos, especialmente con traumatismo craneoencefálico grave. 1A

Se ha documentado que cuando existe un criterio restrictivo de transfusión, la administración de rHuEPO solo disminuye discretamente los requerimientos transfusionales, sin disminuir la mortalidad¹⁹⁰. Además, sólo se observó un incremento neto de Hb en un estudio en el que se administró terapia coadyuvante con Fe iV¹⁹¹. No obstante, los pacientes críticos más jóvenes (< 55 a), con menores índices de gravedad inicial, diagnóstico de politraumatismo y tratados con eritropoyetina, presentaron mejores índices de supervivencia¹⁹². Algo similar ocurre en el caso de pacientes anémicos con traumatismo cráneo-encefálico grave¹⁹³.

4. Dosis

Cirugía ortopédica. Se han aprobado dos protocolos distintos de administración de rHuEPO en cirugía orto-

pédica: 4 dosis de 600 UI/kg/semana s.c. comenzando tres semanas antes, o 15 dosis de 300 UI/kg/día empezando 10 días antes de la intervención y continuando 4 días después de la misma. Protocolos similares se han utilizado en cirugía cardíaca y oncológica. Aunque la eficacia de estos dos protocolos ha sido plenamente contrastada, se desconoce cuál es la dosis mínima eficaz de rHuEPO para reducir las TSA en estos pacientes y otros autores han observado resultados similares con dosis más bajas^{194,195,156,196,183,184,185}, especialmente con terapia coadyuvante con Fe IV.

5. Seguridad

Diversas agencias gubernamentales (FDA, EMEA y AEMPS) han emitido alertas sobre la asociación entre el uso de rHuEPO y el incremento del riesgo de fenómenos tromboembólicos y de la mortalidad, en pacientes con tratamientos a largo plazo por anemia debida a insuficiencia renal crónica o quimioterapia por cáncer, así como en pacientes de cirugía ortopédica sin profilaxis tromboembólica¹⁹⁷. Sin embargo, los RCTs analizados sobre la seguridad de la administración de rHuEPO en pacientes quirúrgicos y críticos, han documentado que no hay diferencias significativas con respecto a la tasa de trombosis venosa profunda y a otros eventos tromboticos de relevancia clínica, entre el grupo control y el grupo tratamiento con rHuEPO, siempre que los pacientes recibieran profilaxis antitrombótica farmacológica. No obstante, hay que recordar que, salvo en los pacientes de cirugía ortopédica programada y los incluidos en un programa de donación autóloga, el uso de la rHuEPO es una indicación «off-label». Por tanto los datos disponibles sugieren que sería necesario ajustar la dosis de rHuEPO, administrando además Fe preferentemente por vía intravenosa, así como prestar especial atención a la profilaxis anti-trombótica y quizás antiagregante plaquetaria^{191,198,199}.

6. Resumen

La rHuEPO está indicada para corregir la anemia y evitar la TSA de pacientes cirugía ortopédica programada y para facilitar el cumplimiento de los programas de donación preoperatoria de sangre autóloga cuando se soliciten ≥ 3 unidades. La máxima eficacia del tratamiento con rHuEPO para reducir la TSA se consigue en los pacientes con niveles de Hb entre 10 y 13 g/dl, en los que además éste no parece inducir un aumento en la incidencia de complicaciones tromboticas. No obstante, debe tenerse en cuenta la baja incidencia de estos efectos adversos, y que la mayoría de estudios con rHuEPO se han realizado en pacientes sin patología cardiovascular. Por ello, sería recomendable ajustar la dosis de rHuEPO individualmente, asegurando el suministro de Fe a la médula ósea y proporcionando una profilaxis anti-trombótica adecuada. La rHuEPO también podría utilizarse en el tratamiento

de la anemia de pacientes quirúrgicos no ortopédicos, aunque se trataría de uso «off-label», pero no se recomienda su uso en pacientes críticos que no tengan una indicación previa para este fármaco, con la posible excepción de los pacientes con traumatismos, especialmente traumatismo craneoencefálico grave.

ATSA para incrementar el transporte de oxígeno

Cristaloides y Coloides

La corrección de la hipovolemia, mediante la administración endovenosa de cristaloides y/o coloides, es prioritaria y constituye la primera ATSA a considerar ante cualquier tipo de anemia aguda o subaguda de origen hemorrágico, ya que la tolerancia del organismo a la hipovolemia es mucho menor que a la anemia. Los *cristaloides* más empleados son la solución salina isotónica al 0,9%, la solución de Ringer y otras soluciones «balanceadas» como la de Hartmann (Ringer lactato). Habitualmente sólo el 25% del volumen administrado permanece en el espacio intravascular. Son baratas, no alteran la hemostasia ni la función renal y hay una gran experiencia en su empleo, sobre todo con la salina isotónica al 0,9%. Las soluciones *cristaloides hipertónicas* (CINa 1,8-7,2%) pueden mejorar la hipovolemia y tendrían las teóricas ventajas de una corrección más rápida de la hipovolemia y mejoría en la corrección del edema cerebral. Sin embargo, no existen pruebas concluyentes de su eficacia y pueden dar lugar a hipernatremia. Los *coloides* disponibles son los hidroxil etil almidones (HEA), las gelatinas y la albúmina humana. La infusión de albúmina al 5% produce una expansión plasmática igual al 75% del volumen infundido. Las gelatinas, dado su bajo peso molecular, tiene una vida media intravascular corta (2-3 horas) y su capacidad expansora es limitada (70-80%). Los HEA al 6% tienen una vida intravascular media más larga (6-8 horas) y mayor capacidad expansora (80-120%). Los HEA son en la actualidad los coloides más usados para la expansión de volumen²⁰⁰.

1. *Pacientes con pérdidas leves o moderadas de sangre*

Recomendamos el tratamiento inicial con fluidos (cristaloides y/o coloides) para disminuir la tasa transfusional. 1C

Los pacientes con hemorragia leve o moderada (menos del 30% de la volemia o menos de 1.300 cc), sin datos de sangrado adicional, pueden ser manejados con cristaloides^{201,202}. La adecuada reposición del volumen circulante, y por tanto del gasto cardiaco, permite el mantenimiento del aporte de oxígeno a los tejidos. Los coloides podrían reservarse para los pacientes con inestabilidad hemodinámica a pesar de la infusión de cristaloides^{203,204}.

2. *Pacientes con pérdidas graves de sangre*

Recomendamos el tratamiento inicial con fluidos (cristaloides y/o coloides) para disminuir la tasa transfusional. 1C

Los pacientes con hemorragia grave (pérdida del 30-40% de la volemia) pueden ser manejados inicialmente con cristaloides^{201,202}. Se ha recomendado la infusión de bajos volúmenes de Ringer Lactato, conteniendo solo el isómero L del lactato, con el objetivo de mantener una presión arterial sistólica de 80-90 mm Hg (hipotensión controlada o permisiva)²⁰⁵. No obstante, parece justificado añadir coloides y/o fármacos vasoactivos, tras la reanimación inicial con cantidades moderadas de cristaloides. Una vez restablecida la volemia, se valorará la necesidad de TSA según pruebas complementarias y pérdidas estimadas. Un metaanálisis que comparó varios almidones, concluyó que la administración de HEA 130/04, puede reducir significativamente las necesidades transfusionales en cirugía mayor²⁰⁶.

3. *Pacientes con sangrado crítico*

Sugerimos el tratamiento inicial con fluidos (cristaloides y/o coloides), seguido de la transfusión de hemocomponentes y derivados plásmaticos, para disminuir la tasa transfusional. 2B

Para los pacientes con hemorragia crítica (más del 40% de la volemia), que no responden a la infusión inicial de 2 litros de fluidos, presentan sangrado grave con deterioro hemodinámico, o una pérdida de sangre de 150 ml por minuto, se recomienda la transfusión inmediata de hemoderivados²⁰⁷. El pronóstico de estos pacientes empeora sensiblemente cuando presentan la *triada letal* de coagulopatía, acidosis e hipotermia. Clásicamente, se pensaba que la coagulopatía era de origen tardío y debida a la pérdida de factores de coagulación por la hemorragia, junto con la dilución de los ya existentes por la infusión de fluidos. Ello justificaba la transfusión de hemoderivados con bajos ratios de transfusión, concentrado de hematíes: plasma de 6:1 y de hematíes: plaquetas de 10:1.

Estudios recientes han documentado que la coagulopatía puede ser muy precoz, y hasta un tercio de los pacientes presentan coagulopatía en el momento de la admisión, antes de la infusión de fluidos⁶⁴. La presencia de coagulopatía se asocia a mal pronóstico⁶⁴. Se ha sugerido que la administración precoz de hemoderivados en ratio 1:1:1 (cantidades equiparables de concentrados de hematíes, plasma y plaquetas, el así llamado *protocolo de transfusión masiva*, PTM), en lugar de grandes cantidades de fluidos, aumenta la supervivencia^{64,83}. Sin embargo, debe recordarse que: 1) esta práctica se basa en análisis retrospectivos, sujeta a una serie de limitaciones y sesgos. Así, algunos estudios de tipo observacional, han demostrado una asociación entre la administración inicial del

PTM y buen resultado clínico, incluyendo disminución de la tasa transfusional y aumento de la supervivencia^{64,83,208}, aunque otros no^{84,209,210}; 2) el diseño del PTM en el traumatismo sangrante se realizó con datos provenientes del contexto militar, que es a menudo muy distinto del civil; y 3) no se ha demostrado de forma concluyente que el PTM disminuya la morbilidad o mejore la supervivencia en el paciente civil con traumatismo hemorrágico^{84,209,211,212}. En una reciente revisión sistemática sobre este tema, los autores concluyen que faltan pruebas suficientes para indicar el uso de la ratio fija 1:1:1²¹¹. The European Massive Transfusión Guidelines⁹⁹ y recientes revisiones de guías de práctica clínica^{84,209,211,212} no aportan recomendaciones específicas relativas al ratio 1:1:1.

Hasta que se publiquen nuevos estudios controlados, debería tenerse en cuenta que el enfoque tradicional, basado en la reposición de volumen, el control de hemostasia y la transfusión de los hemocomponentes adecuados, puede ser válido para la inmensa mayoría de los pacientes sangrantes.

4. Dosis

Se recomiendan dosis iniciales de 3 mL de cristaloides por mL de sangre perdida con una velocidad de infusión de 60-80 mL/kg/hora de cristaloides (preferiblemente Ringer lactato), mientras se controla la fuente de la hemorragia. El objetivo debe ser mantener una PAS de 90 mmHg (hipotensión permisiva)²⁰⁵. Pacientes con traumatismo craneoencefálico pueden precisar de la infusión de mayores cantidades de fluidos para mantener PAS.

Las soluciones de salino hipertónicas tiene el riesgo potencial de hipernatremia, por lo que solo se puede administrar una dosis única. Para la solución de ClNa al 7,2% con o sin HEA, la dosis es de 4 ml/kg. Su uso no está extendido.

Para los coloides la dosis de 1 mL por mL de sangre perdida. La dosis máxima de HEA es de 20 mL/kg/día para HEA 200/0,5 y de 50 mL/kg/día para HEA 130/0,4. Para las gelatinas no existe en principio dosis máxima, dado que no se acumulan en el organismo, pero se recomienda no sobrepasar los 20 mL/kg/día^{201,205}.

5. Seguridad

La infusión de grandes cantidades de cristaloides (básicamente salino isotónico) se asocia a un aumento de la incidencia de náuseas, vómitos, edemas generalizados, disfunción pulmonar y acidosis metabólica hiperclorémica²⁰⁵. El Ringer lactato, 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. 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.

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 producen más reacciones anafilactoides, 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, sobre todo en pacientes sépticos. Aunque en general pueden inducir alteraciones en las pruebas de hemostasia, y disminuir la fortaleza del coágulo, es infrecuente 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. El pentalmidón tendría menores efectos (efectos del peso molecular y grado de sustitución). Una reciente revisión de la Biblioteca Cochrane Plus, concluyó que en los 63 RCTs analizados no hay datos que demuestren que la reanimación con coloides, en lugar de cristaloides reduzca el riesgo de muerte en pacientes con traumatismos, quemaduras o después de una cirugía²¹³. Los pacientes sépticos reanimados con coloides, en lugar de cristaloides, tuvieron tasas más elevadas de mortalidad y fracaso renal²¹⁵.

6. Resumen

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. Las evidencias disponibles indican que los cristaloides son las soluciones de elección en el tratamiento inicial de la anemia aguda en la mayoría de los pacientes con hemorragia moderada a grave, siendo la solución salina isotónica la más empleada. En la hemorragia grave, se ha recomendado también la infusión de bajos volúmenes de Ringer Lactato (60-80 mL/kg/hora), conteniendo solo el isómero L del lactato, con el objetivo de mantener una presión arterial sistólica de 80-90 mm Hg (hipotensión controlada ó permisiva) (7). 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, seguido de las gelatinas, mientras que no se recomienda el uso de albúmina como expansor del plasma.

Perfluorocarbonados y Hemoglobinas modificadas

Los *perfluorocarbonados* (PFC) son compuestos hidrocarbonados lineales, cíclicos o policíclicos en los que los átomos de hidrógeno han sido sustituidos por átomos de fluorina. Se caracterizan por tener una alta capacidad de disolución de gases (O₂, CO₂, N y NO). Son biológicamente inertes y su capacidad para fijar y liberar oxígeno se basa en la solubilidad. La cantidad de oxígeno disuelto está directamente relacionada con la fracción de oxígeno inspirada por el paciente. Las *hemoglobinas modificadas* (HBOC) son compuestos con capacidad transportadora de oxígeno, basados en la hemoglobina (humana, animal o recombinante) y libres de elementos celulares.

1. Pacientes sangrantes y/o con necesidad de TSA.

Uso de PFC

No es posible hacer ninguna recomendación relacionada con el uso de PrFC como alternativa a la transfusión de concentrado de hematíes. **0**

Se han publicado muy pocos estudios, la mayoría de los cuales muestran un incremento de efectos adversos asociados al uso de PFC^{215,216,217}. Actualmente no existe ningún PrFC aprobado en la Unión Europea para su uso como sustituto de la transfusión de sangre. En Rusia, Ucrania y México está autorizado el uso de Perftoran®. En un ensayo clínico realizado en México con Perftoran®, que incluyó 30 pacientes de cirugía cardíaca, no se encontraron diferencias significativas en ahorro de transfusión alogénica asociado a su uso²¹⁸.

2. Pacientes sangrantes y/o con necesidad de TSA.

Uso de HBOC

No es posible hacer ninguna recomendación relacionada con el uso de HBOC como alternativa a la transfusión de concentrado de hematíes. **0**

En un ensayo clínico en cirugía ortopédica, en el que se incluyeron 688 pacientes, se observó un descenso de las transfusiones alogénicas y un incremento de los efectos adversos en el grupo que recibió Hemopure²¹⁹. Del mismo modo, aunque hay casos publicados en los que la administración de PolyHeme® ha podido contribuir a la supervivencia de pacientes en circunstancias extremas²²⁰, un reciente ensayo clínico ha demostrado que su administración no aporta ninguna ventaja en cuanto a supervivencia ni en ahorro de transfusiones, presentando incluso una mayor tasa de efectos adversos²²¹. Un ensayo clínico, diseñado como estudio de seguridad con Hemospan®, no ha detectado efectos adversos importantes²²², sin embargo, en la actualidad no hay ningún producto aprobado en la Unión Europea para su uso como sustituto de la transfusión de sangre.

3. Dosis

No es posible hacer recomendaciones referentes a las dosis.

4. Seguridad

Inicialmente la administración de HBOC se acompañaba de vida media intravascular muy corta y efectos adversos importantes, entre los que destacaban dolor abdominal, hipertensión y nefrotoxicidad. Actualmente, los productos disponibles, mediante técnicas de estabilización de las moléculas, presentan vida media intravascular más larga y aunque han reducido considerablemente la incidencia de efectos adversos, persisten notificaciones de hipertensión y fallo renal agudo asociado a su uso^{10,223}. En general, la toxicidad relacionada con los PrFC incluye trombocitopenia, activación del complemento y liberación de citocinas, bloqueo del sistema retículo-endotelial, síntomas gripales y efectos a nivel del SNC.

5. Resumen

De acuerdo con la evidencia científica disponible, el papel actual de las Hemoglobinas sintéticas y de los Coloides transportadores de oxígeno es mínimo, limitándose, en la práctica, a situaciones puntuales, y a suplir a las transfusiones de hematíes en casos de falta de disponibilidad de componentes sanguíneos humanos. Aunque el papel actual de los sustitutos artificiales de los hematíes es poco relevante, es probable que en un futuro no muy lejano las líneas de investigación abiertas den sus frutos y se consiga un producto capaz de incrementar la oxigenación tisular con un buen perfil de seguridad.

Pertenencia a sociedades científicas y conflicto de intereses (solo coordinadores^{1,2,3})

Los autores han declarado recibir honorarios y/o ayuda de cualquier tipo, durante los cinco últimos años: Santiago R. Leal-Noval (SEMICYUC) Octopharma, Baxter, Vifor-Uriach; Manuel Muñoz (SETS) Vifor Pharma, PharmaCosmos, Wellspect HealthCare y Roche; Asuero María S (SEDAR) no conflicto; Enric Contreras (SEHH) no conflicto; José A. García-Erce (SETS) Amgen, Vifor-Uriach, Jansen, Novartis, Astra-Tech de Aztra Zeneca, Roche; Victoria Moral (SEDAR) no conflicto; Juan V. Llau (SEDAR) Baxter, CSL-Behring, Janssen, Fresenius-Kabi, Octapharma; José A. Páramo (SETH) no conflicto; Manuel Quintana (SEMICYUC) no conflicto.

Este manuscrito se publica simultáneamente en las revistas: Medicina Intensiva, Revista Española de Anestesiología y Reanimación, Farmacia Hospitalaria y Blood Transfusion.

Agradecimientos

Los autores agradecen a las Sociedades científicas y a sus presidentes, Dr. Fernando Gilsanz (SEDAR), Dr. José

L. Póveda (SEFH), Dra. Carmen Burgaleta (SEHH), Dr. José Cunyat (SEMICYUC), Dr. Pascual Marco (SETH) y Dr. Ramón Plá (SETS) el aval concedido al documento y la lectura crítica del mismo.

Addendum

M. Basora⁴, F. J. Bautista-Paloma⁴, E. Bisbe⁴, J. L. Bóveda⁴, A. Castillo-Muñoz⁴, M. J. Colomina⁴, C. Fernández⁴, E. Fernández-Mondéjar⁴, C. Ferrándiz⁴, A. García de Lorenzo⁴, C. Gomar⁴, A. Gómez-Luque⁴, M. Izuel⁴, V. Jiménez-Yuste⁴, E. López-Briz⁴, M. L. López-Fernández⁴, J. A. Martín-Conde⁴, B. Montoro-Ronsano⁴, C. Paniagua⁴, J. A. Romero-Garrido⁴, J. C. Ruiz⁴, R. Salinas-Argente⁴, C. Sánchez⁴, P. Torradella⁴, V. Arellano⁵, A. Candela⁵, J. A. Fernández⁵, E. Fernández-Hinojosa⁵, A. Puppó⁵

⁴Miembro del panel de expertos (en orden alfabético), ⁵otros colaboradores.

Bibliografía

- Leal-Noval Sr, Alberca I, Asuero MS, Bóveda JL, Carpio N, Contreras E, et al. Documento Sevilla de consenso sobre alternativas a la transfusión de sangre alogénica. *Med Clín (Barc.)*. 2006;127 (supl 1):3-20.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008; 336:1049-51.
- Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, Schünemann H, Levy MM, Kunz R, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ*. 2008;337:a744.
- Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians task force. *Chest*. 2006;129:174-81.
- Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. A multi-center, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med*. 1999;340:409-17.
- Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med*. 2007;356:1609-19.
- Grover M, Talwalkar S, Casbard A, Boralessa H, Contreras M, Boralessa H, et al. Silent myocardial ischaemia and haemoglobin concentration: a randomized controlled trial of transfusion strategy in lower limb arthroplasty. *Vox Sang*. 2006;90:105-12.
- Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al. Red blood cell transfusion: A clinical practical guideline from the AABB. *Ann Intern Med*. 2012;157:49-58.
- Gerbert DR. Transfusion of packed red blood cells in patients with ischemic heart disease. *Crit Care Med*. 2008;36:1068-74.
- Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *New Engl J Med*. 2001;345:1230-6.
- Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, Gibson CM, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2005;111: 2042-9.
- Möhnle P, Snyder-Ramos SA, Miao Y, Kulier A, Böttiger BW, Levin J, et al. Multicenter Study of Perioperative Ischemia [McSPI] Research Group. Intensive Care Med. 2011;37:97-109.
- Hajjar LA, Vincent JL, Galas FRBG, Nakamura RE, Silva CMP, Santos MH, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery. The TRACS randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:1559-67.
- Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med*. 2011;365:2453-62.
- Leal-Noval SR, Jiménez-Sánchez M. La transfusión de hematíes incrementa la oxigenación tisular y mejora el resultado clínico (con) *Med Intensiva*. 2010;34:471-5.
- Kramer AH, Zygun DA. Anemia and red blood cell transfusion in neurocritical care. *Crit Care*. 2009;13:R89.
- Leal-Noval SR, Muñoz-Gómez M, Murillo-Cabezas F. Optimal hemoglobin concentration in patients with subarachnoid hemorrhage, acute ischemic stroke and traumatic brain injury. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14:156-62.
- Carless P, Moxey A, O'Connell D, Henry D. Autologous transfusion techniques: a systematic review of their efficacy. *Transf Med*. 2004;14:123-44.
- Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, Rubash HE, Tooms RE, Welch RB. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1999;81:2-10.
- Feagan BG, Wong CJ, Johnston WC, Arellano R, Colterjohn N, Karkouti K, Turner K. Transfusion practices for elective orthopedic surgery. *CMAJ*. 2002;166:310-4.
- Rosencher N, Kerckamp HE, Macheras G, Munuera LM, Menicella 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.
- Freedman J, Luke K, Escobar M, Vernich L, Chivetta JA. Experience of a network of transfusion coordinators for blood conservation (Ontario Transfusion Coordinators [ONTraC]). *Transfusion*. 2008;48:237-50.
- Keating EM, Callaghan JJ, Ranawat AS, Bhirangi K, Ranawat CS. A randomized, parallel-group, open-label trial of recombinant human erythropoietin vs preoperative autologous donation in primary total joint arthroplasty: effect on postoperative vigor and handgrip strength. *J Arthroplasty*. 2007;22:325-33.
- Woolson ST, Wall WW. Autologous blood transfusion after total knee arthroplasty: a randomized, prospective study comparing pre-donated and postoperative salvage blood. *J Arthroplasty*. 2003;18:243-9.
- Ridgeway S, Tai C, Alton P, Barnardo P, Harrison DJ. Pre-donated autologous blood transfusion in scoliosis surgery. *J Bone Joint Surg Br*. 2003;85-B:1032-6.
- Bess RS, Lenke LG, Bridwell KH, Steger-May K, Hensley M. Wasting of preoperatively donated autologous blood in the surgical treatment of adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006 15;31:2375-80.
- Franchini M, Gandini G, Regis D, De Gironcoli M, Cantini M, Aprili G. Recombinant human erythropoietin facilitates autologous blood collections in children undergoing corrective spinal surgery. *Transfusion*. 2004;44:1122-4.
- García-Erce JA, Solano VM, Sáez M, Muñoz M. Recombinant human erythropoietin facilitates autologous blood donation in children undergoing corrective spinal surgery. *Transfusion*. 2005;45:820-1.
- Goodnough LT, Marcus RE. Erythropoiesis in patients stimulated with erythropoietin: the relevance of storage iron. *Vox Sang*. 1998;75:128-33.
- Dietrich W, Thuermel K, Heyde 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.
- Muñoz M, Campos A, García-Erce JA. Intravenous iron in colorectal cancer surgery. *Semin Hematol*. 2006;43 (suppl 6):S36-S38.
- Waters JH, Lee JS, Klein E, O'Hara J, Zippe C, Potter PS. Preoperative autologous donation versus cell salvage in the avoidance of allogeneic transfusion in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Anesth Analg*. 2004;98:537-42.
- Ishizawa T, Hasegawa K, Tsuno NH, Tanaka M, Mise Y, Aoki T, et al. Predeposit autologous plasma donation in liver resection for hepa-

- tocellular carcinoma: toward allogenic blood-free operations. *J Am Coll Surg.* 2009;209:206-14.
34. Comité de Acreditación en Transfusión (CAT). Estándares de Acreditación. 3ª Edición. 2006.
 35. Real Decreto 1088/2005 de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión. *BOE* 225, 2.
 36. Segal JB, Blasco-Colmenares E, Norris EJ, Guallar E. Preoperative acute normovolemic hemodilution: a meta-analysis. *Transfusion.* 2004;44:632-44.
 37. Mehr-Aein A, Davoodi S, Madani-Civi M. Effects of tranexamic acid and autotransfusion in coronary artery bypass. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2007;15:49-53.
 38. Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. 4ª Ed. SETS, Barcelona, 2010.
 39. Karkouti K, Beatties WS, Wijeyesundera 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.
 40. Wypij D, Jonas RA, Bellinger DC, Del Nido PJ, Mayer JE Jr, Bacha EA, et al. The effect of hematocrit during hypothermic cardiopulmonary bypass in infant heart surgery: results from the combined Boston hematocrit trials. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:355-60.
 41. Bennett J, Haynes S, Torella F, Grainger H, McCollum C. Acute normovolemic hemodilution in moderate blood loss surgery: a randomized controlled trial. *Transfusion.* 2006;46:1097-103.
 42. Thomas D, Wareham K, Cohen D, Hutchings H. Autologous blood transfusion in total knee replacement surgery. *Br J Anaesth.* 2001;86:669-73.
 43. Muñoz M, Ariza D, Florez A, Campos A. Reinfusion drains reduce postoperative transfusion requirements after primary total knee replacement surgery. *Transfus Med.* 2008;18:269-71.
 44. Mirza SB, Campion J, Dixon JH, Panesar SS. Efficacy and economics of postoperative blood salvage in patients undergoing elective total hip replacement. *Ann R Coll Surg Engl.* 2007;89-B:777-84.
 45. Trujillo MM, Carrero A, Muñoz M. The utility of the perioperative autologous transfusion system OrthoPAT in total hip replacement surgery: a prospective study. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008;128:1031-8.
 46. Phillips SJ, Chavan R, Porter ML, Kay PR, Hodgkinson JP, Purbach B, et al. Does salvage and tranexamic acid reduce the need for blood transfusion in revision hip surgery? *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88:1141-2.
 47. Sebastián C, Romero R, Olalla E, García-Vallejo JJ, Muñoz M. Postoperative blood salvage and reinfusion in spinal surgery: blood quality, effectiveness and impact on patient blood parameters. *Eur Spine J.* 2000;9:458-65.
 48. Gause PR, Siska PA, Westrick ER, Zavatsky J, Irrgang JJ, Kang JD. Efficacy of intraoperative cell saver in decreasing postoperative blood transfusions in instrumented posterior lumbar fusion patients. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008;33(5):571-5.
 49. Mirza AH, Aldlyami E, Bhimarasetty C, Thompson AG, Spilsbury J, Marks DS. The role of peri-operative cell salvage in instrumented anterior correction of thoracolumbar scoliosis: a case-controlled study. *Acta Orthop Belg.* 2009;75:87-93.
 50. Rubens FD, Boodhwani M, Mesana T, Wozny D, Wells G, Nathan HJ. Cardiomyotomy Investigators. The cardiomyotomy trial: a randomized, double-blind study to assess the effect of processing of shed blood during cardiopulmonary bypass on transfusion and neurocognitive function. *Circulation.* 2007;116 (11 Suppl):I89-97.
 51. Murphy GJ, Allen SM, Unsworth-White J, Lewis CT, Dalrymple-Hay MJ. Safety and efficacy of perioperative cell salvage and autotransfusion after coronary artery bypass grafting: a randomized trial. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:1553-9.
 52. Murphy GJ, Rogers CS, Lansdowne WB, Channon I, Alwair H, Cohen A, et al. Safety, efficacy, and cost of intraoperative cell salvage and autotransfusion after off-pump coronary artery bypass surgery: a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:20-8.
 53. Tawfick WA, O'Connor M, Hynes N, Sultan S. Implementation of the Continuous AutoTransfusion System (C.A.T.S) in open abdominal aortic aneurysm repair: an observational comparative cohort study. *Vasc Endovascular Surg.* 2008;42:32-9.
 54. Serracino-Inglott F, Awad S, Barclay A, Nasim A. The use of a cell saver during repair of ruptured abdominal aortic aneurysms increases early survival [Letter]. *Ann R Coll Surg Engl.* 2005;87:475.
 55. Donayre C, Adimora U, Song T, Kopchok G, Lippmann M, White R. Impact of an autotransfusion system during endoluminal repair of abdominal aortic aneurysms: does it decrease the use of allogeneic blood? *Am Surg.* 2005;71:786-90.
 56. Nieder AM, Carmack AJ, Sved PD, et al: Intraoperative cell salvage during radical prostatectomy is not associated with greater biochemical recurrence rate. *Urology.* 2005;65:730-4.
 57. Rebarber A, Lonser R, Jackson S, Copel JA, Sipes S. The safety of intraoperative autologous blood collection and autotransfusion during cesarean section. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179: 715-20.
 58. Priuli G, Darate R, Perrin RX, Lankoande J, Drouet N. Multicentre experience with a simple blood salvage technique in patients with ruptured ectopic pregnancy in sub-Saharan West Africa. *Vox Sanguinis.* 2009;97:317-23.
 59. Bowley DM, Barker P, Boffard KD. Intraoperative blood salvage in penetrating abdominal trauma: a randomised, controlled trial. *World J Surg.* 2006;30:1074-80.
 60. Muñoz M, Slappendel R, Thomas D. Laboratory characteristics and clinical utility of post-operative cell salvage: washed or unwashed blood transfusion? *Blood Transfus.* 2011;9:248-61.
 61. Waters JH, Yazer M, Chen YF, Kloke J. Blood salvage and cancer surgery: a meta-analysis of available studies. *Transfusion* 2012 doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03555.x. [Epub ahead of print].
 62. Johansson PI. Coagulation monitoring of the bleeding traumatized patient. *Curr Opin Anesthesiol.* 2012;25:235-41.
 63. Kozek-Langenecker SA. Perioperative coagulation monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesth.* 2010;24:27-40.
 64. Frith D, Davenport R, Brohi K. Acute Traumatic coagulopathy. *Curr Opin Anesthesiol.* 2012;25:229-34.
 65. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, Kamler M, Kotttemberg E, Thielmann M, et al. First-line with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery. *Anesthesiology.* 2011;115:1179-91.
 66. Levy JH, Szlam F, Tanaka KA, Sniecinski RM. Fibrinogen and hemostatic target for the management of acquired bleeding. *Anesth Analg.* 2012;114:261-74.
 67. Afshari A, Wikkelsø A, Brok J, Møller AM, Wettersler J. TEG or ROTEM to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *The Cochrane Library* 2011; Issue 3.
 68. Kalina U, Bickard H, Schulte S. Biochemical comparison of seven commercially available prothrombin concentrates. *Int J Clin Pract.* 2008;62:1614-22.
 69. Bhagirath UC, O'Malley L, Crowther MA. Management of bleeding complications in the anticoagulated patient. *Semin Hematol.* 2011;48:285-94.
 70. Pabinger I, Brenner B, Kalina U, Knaub S, Nagy A, Ostermann H. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal; a prospective multinational clinical trial; *J Thromb Haemost.* 2008;6:622-31.
 71. Lankiewicz MW, Hays J, Friedman KD, Tinkoff G, Blatt PM. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate. *J Thromb Haemost.* 2006;4:967-70.

72. Lubetsky A, Hoffman R; Zimlichman R; Eldor A; Zvi J; Kosetnko V, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex) for rapid reversal of oral anticoagulation. *Tromb Res.* 2004;113: 371-8.
73. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence based management of anticoagulant therapy. ACCP guidelines. *Chest.* 2012;141:(2) (suppl):e152S-e184S.
74. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, et al. Update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force; Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion. International Consortium for Evidence Based Perfusion. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:944-82.
75. Cucchiara B, Messe S, Sansing L, Kasner S, Lyden P. Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2008;39:2993-6.
76. Flaherty ML, Tao H, Haverbusch M, Sekar P, Kleindorfer D, Kissela B, et al. Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas. *Neurology.* 2008;71:1084-489.
77. Aiyagari V, Testai FD. Correction of coagulopathy in warfarin associated cerebral hemorrhage. *Curr Opin Crit Care.* 2009;15:87-92.
78. Kuwashiro T, Yasaka M, Itabashi R, Nakagaki H, Miyashita F, Naritomi H, et al. Enlargement of Acute Intracerebral Hematomas in Patients on Long-Term Warfarin Treatment. *Cerebrovasc Dis.* 2010;29:446-53.
79. Morgenstern LB, Hemphill JD, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES, et al. Guideline for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage, AHA/ASA guideline. *Stroke.* 2010;41:2108-29.
80. Goodnough LT, Shander A. How I treat warfarin-associated coagulopathy in patients with intracerebral hemorrhage. *Blood.* 2011;117:6091-9.
81. Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M, Köhrmann M, Juettler E, Wikner J, et al. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. *Stroke.* 2006;37:1465-70.
82. Siddiq F, Jalil A, McDaniel C, Brock DG, Pineda CC, Bell RD, et al. Effectiveness of Factor IX complex concentrate in reversing warfarin associated coagulopathy for intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2008;8:36-41.
83. Godier A, Samana CM. Plasma / platelets / red blood cell ratio in the management of the bleeding traumatized patient. Does it matter? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012;25:242-7.
84. Dirks J, Jorgensen H, Jensen CH, Ostrowski SR, Johansson PI. Blood product ratio in acute traumatic coagulopathy effect in a Scandinavian level 1 trauma center. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2010;18:65.
85. Joseph B, Amini A, Friese RS, Houdek M, Hays D, Kulvatunyou N, et al. Factor IX complex for the correction of Traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;72:828-34.
86. Schick KS, Fertmann JM, Jauch KW, Hoffmann JN. Prothrombin complex concentrate in surgical patients: retrospective evaluation of vitamin k reversal and treatment of severe bleeding. *Critical Care.* 2009;13:R191.
87. Lorenz R, Kienast J, Otto U, Egger K, Kiehl M, Schreiter D, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate with two virus-inactivation steps in patients with severe liver damage. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15:15-20.
88. Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, Findlay GP, Collins PW. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol.* 2004;125:69-73.
89. Leal-Noval SR, Arellano V, Maestre A, Muñoz M, Fernández V, Ferrándiz C, et al. Impact of national transfusion indicators on appropriate Blood usage in critically ill patients. *Transfusion.* 2011;51:1957-65.
90. Illanes S, Zhou W, Schwarting S, Heiland S, Veltkamp R. Comparative effectiveness of hemostatic therapy in experimental warfarin-associated intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2011;42:191-5.
91. Yuan ZH, Jiang JK, Huang WD, Zhu JY, Wang JZ. A meta-analysis of the efficacy and safety of recombinant activated factor VII for patients with acute intracerebral hemorrhage without hemophilia. *J Clin Neurosc.* 2010;17:685-93.
92. Khorsand N, Veeger NJ, Muller M, Overdiek JW, Huisman W, van Herst RM, et al. Fixed versus variable dose of prothrombin complex concentrate for counteracting vitamin K antagonist therapy. *Transfus Med.* 2011;21:116-23.
93. Vigué D. Bench-to-bedside review: Optimising emergency reversal of vitamin K antagonists in severe haemorrhage - from theory to practice. *Crit Care.* 2009;R13:209.
94. Sorensen B, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M, Rossaint R. Clinical review: prothrombin complex concentrates, evaluation of safety and Thrombogenicity. *Crit Care.* 2011;15:201.
95. Rahe-Meyer N, Sorensen B. Fibrinogen concentrate for management of bleeding. *J Thromb Haemost.* 2011;9:1-5.
96. Ozier Y, Hunt BJ. Fibrinogen concentrate for management of bleeding: against indiscriminate use. *J Thromb Haemost.* 2011;9:6-8.
97. Solomon C, Pichlmaier U, Schoechl H, Hagl C, Raymondos K, Scheinichen D, et al. Recovery of fibrinogen after administration of fibrinogen concentrate to patients with severe bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *Br J Anaesth.* 2010;104:555-62.
98. Fries D, Martini Dz. Role of fibrinogen in trauma – induced coagulopathy. *Br J Anaesth.* 2010;105:116-21.
99. Rossaint R, Bouillon B, Lery V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care.* 2010;14:R52.
100. Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Salinas J, Martini WZ, et al. The ratio of fibrinogen to red blood cell transfused affects survival in casualties receiving massive transfusion at an army combat support hospital. *J Trauma.* 2008;64:579-85.
101. Schöchl H, Nienaber U, Maegele M, Huchleitner G, Primavesi F, Steitz B, et al. Transfusion in trauma: thromboelastometry – guided coagulation factor concentrate – based therapy versus standard fresh frozen plasma – based therapy. *Crit Care.* 2011;15:R83.
102. Mell MW, O'Neil AS, Callcut RA, Acher CW, Hoch JR, Tefera G, et al. Effect of early plasma transfusion on mortality in patients with ruptured abdominal aortic aneurysm. *Surgery.* 2010;148:955-62.
103. Lancé MD, Ninivaggi M, Schols SE, Feijge MA, Oehrl SK, Kuiper GJ, et al. Perioperative dilutional coagulopathy treated with fresh frozen plasma and fibrinogen concentrate: a prospective randomized intervention trial. *Vox Sang.* 2011; Dec 28.
104. Fenger-Eriksen C, Jensen TM, Kristensen TM, Jensen KM, Tonnesen E, Ingerslev J, et al. Fibrinogen substitution improves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl starch in bleeding patients undergoing radical cystectomy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2009;7:795-802.
105. Bell SF, Rayment R, Collins PW, Collins RE. The use of fibrinogen concentrate to correct hypofibrinogenemia rapidly during obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anaesth.* 2010;19:218-23.
106. Weiss G, Lison S, Glaser M, et al. Observational study of fibrinogen concentrate in massive hemorrhage: evaluation of a multicenter register. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011;22:727-34.
107. Ogawa S, Szlam F, Chen EP, et al. A comparative evaluation of rotation thromboelastometry and standard coagulation tests in hemodilution-induced coagulation changes after cardiac surgery. *Transfusion.* 2012;52:14-22.

108. Fernández-Hinojosa, Murillo-Cabezas F. Alternativas terapéuticas de la hemorragia masiva. *Med Intensiva* 2012. En prensa.
109. Sukeik M, Alshryda S, Haddad FS, Mason JM. Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2011;93:39-46.
110. Alshryda S, Sarda P, Sukeik M, Nargol A, Blenkinsopp J, Mason JM. Tranexamic acid in total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Br.* 2011;93:1577-85.
111. Ipema HJ, Tanzi MG. Use of topical tranexamic acid or aminocaproic acid to prevent bleeding after major surgical procedures. *Ann Pharmacother.* 2012;46:97-107.
112. Wong J, El Beheiry H, Rampersaud YR, Lewis S, Ahn H, De Silva Y, et al. Tranexamic Acid reduces perioperative blood loss in adult patients having spinal fusion surgery. *Anesth Analg.* 2008;107:1479-86.
113. Elwatidy S, Jamjoom Z, Elgamel E, Zakaria A, Turkistani A, El-Dawlatly A. Efficacy and safety of prophylactic large dose of tranexamic acid in spine surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008;33:2577-80.
114. Sethna NF, Zurakowski D, Brustowicz RM, Bacsik J, Sullivan LJ, Shapiro F. Tranexamic acid reduces intraoperative blood loss in pediatric patients undergoing scoliosis surgery. *Anesthesiology.* 2005;102:727-32.
115. Zufferey P, Merquiol F, Laporte S, Decousus H, Mismetti P, Auboyer C, et al. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? *Anesthesiology.* 2006;105:1034-46.
116. Henry D, Carless P, Fergusson D, Laupacis A. The safety of aprotinin and lysine-derived antifibrinolytic drugs in cardiac surgery: a meta-analysis. *CMAJ.* 2009;180:183-93.
117. Adler Ma SC, Brindle W, Burton G, Gallacher S, Hong FC, Manelius I, et al. Tranexamic acid is associated with less blood transfusion in off-pump coronary artery bypass graft surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25:26-35.
118. Abrishami A, Chung F, Wong J. Topical application of antifibrinolytic drugs for on-pump cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth.* 2009;56:202-12.
119. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2008;358:2319-31.
120. McLroy DR, Myles PS, Phillips LE, Smith JA. Antifibrinolytics in cardiac surgical patients receiving aspirin: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2009;102:168-78.
121. Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H, Tenvergert EM, Slooff MJ, Porte RJ. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2007;7:185-94.
122. Wu CC, Ho WM, Cheng SB, Yeh DC, Wen MC, Liu TJ, et al. Perioperative parenteral tranexamic acid in liver tumor resection: a prospective randomized trial toward a «blood transfusion»-free hepatectomy. *Ann Surg.* 2006;243:173-80.
123. Gungorduk K, Yildirim G, Asicio lu O, Gungorduk OC, Sudolmus S, Ark C. Efficacy of intravenous tranexamic acid in reducing blood loss after elective cesarean section: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Perinatol* 2011;28:233-40.
124. Crescenti A, Borghi G, Bignami E, Bertarelli G, Landoni G, Casiraghi GM, et al. Intraoperative use of tranexamic acid to reduce transfusion rate in patients undergoing radical retropubic prostatectomy: double blind, randomised, placebo controlled trial. *BMJ.* 2011;343:d5701.
125. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;376:23-32.
126. Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, Midwinter MJ. Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) Study. *Arch Surg.* 2012;147:113-9.
127. Henry DA, O'Connell DL. Effects of fibrinolytic inhibitors on mortality from upper gastrointestinal haemorrhage. *BMJ.* 1989;298:1142-6.
128. Manji RA, Grocott HP, Leake J, Ariano RE, Manji JS, Menkis AH, et al. Seizures following cardiac surgery: the impact of tranexamic acid and other risk factors. *Can J Anaesth.* 2012;59:6-13.
129. Montes FR, Pardo DF, Carreño M, Arciniegas C, Dennis RJ, Umaña JP. Risk factors associated with postoperative seizures in patients undergoing cardiac surgery who received tranexamic acid: a case-control study. *Ann Card Anaesth.* 2012;15:6-12.
130. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, et al. Desmopressing for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane database syst rev* 2004;1, CD 001884.
131. Aguado MJ, Molina JM, Villegas R. Uso adecuado del factor VII activado recombinante en pacientes no hemofílicos. *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Sevilla; 2010. AETSA 2007/04.*
132. Zangrillo A, Mizzi A, Biondi-Zoccai G, Bignami E, Calabrò MG, Pappalardo F, et al. Recombinant activated factor VII in cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23:34-40.
133. Gill R, Herbertson M, Vuylsteke A, Olsen PS, von Heymann C, Mythen M, et al. Safety and efficacy of recombinant activated factor VII: a randomized placebo-controlled trial in the setting of bleeding after cardiac surgery. *Circulation.* 2009;7;120:21-7.
134. Hauser CJ, Boffard K, Dutton R, Bernard GR, Croce MA, Holcomb JB, et al. CONTROL Study Group. Results of the CONTROL trial: efficacy and safety of recombinant activated Factor VII in the management of refractory traumatic hemorrhage. *J Trauma.* 2010;69:489-500.
135. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al. FAST Trial Investigators. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2008;358:2127-37.
136. Bosch J, Thabut D, Albillos A, Carbonell N, Spicak J, Massard J, et al. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomized, controlled study. *Hepatology.* 2008;47:1604-14.
137. Yank V, Tuohy CV, Logan AC, Bravata DM, Staudenmayer K, Eisenhut R, et al. Systematic review: benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications. *Ann Intern Med.* 2011;154:529-40.
138. Diringer MN, Skolnick BE, Mayer SA, Steiner T, Davis SM, Brun NC, et al. Thromboembolic events with recombinant activated factor VII in spontaneous intracerebral hemorrhage: results from the Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke (FAST) trial. *Stroke.* 2010;41:48-53.
139. Levy M, Levy J, Andersen H, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med.* 2010;363:1791-800.
140. Lidder PG, Sanders G, Whitehead E, Douie WJ, Mellor N, Lewis SJ, Hosie KB. Pre-operative oral iron supplementation reduces blood transfusion in colorectal surgery - a prospective, randomised, controlled trial. *Ann R Coll Surg Engl.* 2007;89:418-21.
141. 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.
142. Cuenca J, Garcia-Erce JA, Martinez F, Cardona R, Perez-Serrano L, Munoz M. Preoperative haematinics and transfusion protocol reduce the need for transfusion after total knee replacement. *Int J Surg.* 2007;5:89-94.
143. Rogers BA, Cowie A, Alcock C, Rosson JW. Identification and treatment of anaemia in patients awaiting hip replacement. *Ann R Coll Surg Engl.* 2008;90:504-7.

144. Mundy GM, Birtwistle SJ, Power RA. The effect of iron supplementation on the level of haemoglobin after lower limb arthroplasty J Bone Joint Surg [Br]. 2005;87-B:213-17.
145. Parker MJ. Iron supplementation for anemia after hip fracture surgery: a randomized trial of 300 patients. J Bone Joint Surg Am. 2010;92-A:265-9.
146. Crosby L, Palarski VA, Cottingham E, Cmolik B. Iron supplementation for acute blood loss anemia after coronary artery bypass surgery: a randomized, placebo-controlled study. Heart Lung. 1994; 23:493-9.
147. Pieracci FM, Henderson P, Macmillan Rodney JR, Holena DN, Genisca A, Benkert IIS, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of effects of enteral iron supplementation on anemia and risk of infection during surgical critical illness. Surg Infect. 2009;10:9-19.
148. Bisbe E, García-Erce JA, Díez-Lobo AI, Muñoz M. A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery. Br J Anaesth. 2011;107:477-8.
149. Díaz-Espallardo C, Laso-Morales MJ, Colilles-Calvet C, Mora-López L, Roig-Martínez I, Martínez-Marín MT. El abordaje multidisciplinar es útil para la optimización de la hemoglobina preoperatoria en cirugía neoplásica colorrectal. Cir Esp. 2011;89:392-9.
150. Edwards TJ, Noble EJ, Durran A, Mellor N, Hosie KB. Randomized clinical trial of preoperative intravenous iron sucrose to reduce blood transfusion in anaemic patients after colorectal cancer surgery. Br J Surg. 2009;96:1122-8.
151. 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.
152. Cuenca J, García-Erce JA, Martínez AA, Solano VM, Molina J, Muñoz M. Role of parenteral iron in the management of anaemia in the elderly patient undergoing displaced subcapital hip fracture repair: preliminary data. Arch Orthop Trauma Surg. 2005;125: 342-7.
153. Serrano-Trenas JA, Font-Ugalde P, Muñoz-Cabello L, Castro-Chofles L, Rodríguez-Fernández PJ, Carpintero-Benítez P. Role of perioperative intravenous iron therapy in elderly hip fracture patients. A single center randomized controlled trial. Transfusion. 2001;51:97-104.
154. 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.
155. García-Erce JA, Cuenca J, Haman-Alcober S, Martínez AA, Herrera A, Muñoz M. Efficacy of preoperative recombinant human erythropoietin administration for reducing transfusion requirements in patients undergoing surgery for hip fracture repair. An observational cohort study. Vox Sang. 2009;97:260-7.
156. Cuenca J, García-Erce JA, Martínez F, Perez-Serrano L, Herrera A, Muñoz M. Perioperative intravenous iron, with or without erythropoietin, plus restrictive transfusion protocol reduce the need for allogenic blood after knee replacement surgery. Transfusion. 2006; 46:1112-9.
157. Madi-Jebara SN, Sleilaty GS, Achouh PE, Yasigi AG, Hadad FA, Hayek GM, Antakly MCJ, Jebara VA. Postoperative intravenous iron used alone or in combination with low-dose erythropoietin is not effective for correction of anemia after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2004;18:59-63.
158. Muñoz M, Naveira E, Seara J, Cordero J. Effects of postoperative intravenous iron on transfusion requirements after lower limb arthroplasty. Br J Anaesth. 2012;108:532-4.
159. Bernière J, Dehullu JP, Gall O, Murat I. Intravenous iron therapy for correction of post-operative anemia following spinal surgery in children. Revue de chirurgie orthopédique. 1998;84:319-22.
160. Gredilla E, Gimeno M, Canser E, Martínez B, Pérez Ferrer A, Gilsanz F. Tratamiento de la anemia en el postparto y en el postoperatorio inmediato de cirugía ginecológica, con hierro intravenoso. Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2006;53:208-13.
161. Armand-Ugón R, Cheong T, Matapandewu G, Rojo-Sanchis A, Bisbe E, Muñoz M. Efficacy of intravenous iron for treating postpartum anemia in low-resource African countries: a pilot study in Malawi. J Womens Health (Larchmt). 2011;20:123-7.
162. Bhandal N, Russell R. Intravenous versus oral iron therapy for postpartum anaemia. BJOG. 2006;113:1248-52.
163. Westad S, Backe B, Salvessen KA, Nakling J, Økland I, Borthen I, et al. A 12-week randomised study comparing intravenous iron sucrose versus oral ferrous sulphate for treatment of postpartum anemia. Acta Obstet Gynecol Scand. 2008;87:916-23.
164. Van Wyck DB, Martens MG, Seid MH, Baker JB, Mangione A. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2007;110:267-78.
165. Seid MH, Derman RJ, Baker JB, Banach W, Goldberg C, Rogers R. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. Am J Obstet Gynecol. 2008;199:435.e1-7.
166. Schröder O, Mickisch O, Seidler U, de Weerth A, Dignass AU, Herfarth H, et al. Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease—a randomized, controlled, open-label, multicenter study. Am J Gastroenterol. 2005;100:2503-9.
167. Lindgren S, Wikman O, Befrits R, Blom H, Eriksson A, Granno C, et al. Intravenous iron sucrose is superior to oral iron sulphate for correcting anaemia and restoring iron stores in IBD patients: A randomized, controlled, evaluator-blind, multicentre study. Scand J Gastroenterol. 2009:1-8.
168. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, Dudar LV, Karnafel W, Garcia LC, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. Am J Gastroenterol. 2008;103:1182-92.
169. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B, et al. FERGICor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2011;141:846-53.
170. Kim YT, Kim SW, Yoon BS, Cho HJ, Nahm EJ, Kim SH, et al. Effect of intravenously administered iron sucrose on the prevention of anemia in the cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. Gynecol Oncol. 2007;105:199-204.
171. Danguwan P, Manchana T. Blood transfusion reduction with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving chemotherapy. Gynecol Oncol. 2010;116:522-5.
172. García-Erce JA, Fernández C, Lao J, Muñoz M. Meta-análisis de la eficacia y seguridad de hierro endovenoso en el tratamiento de la anemia, en pacientes oncológicos tratados con agentes estimulantes de la eritropoyesis. Hematologica (edición española). 2009;94 (extra 2):138.
173. Hedenus M, Birgegård G, Näsman P, Ahlberg L, Karlsson T, Lauri B, et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. Leukemia. 2007;21:627-32.
174. Chertow GM, Mason PD, Vaaga-Nilsen O, Ahlmén J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. Nephrol Dial Transplant. 2006;21:378-82.

175. Stainsby D, Jones H, Asher D, Atterbury C, Boncinelli A, Brant L, et al. Serious Hazards of Transfusion: A Decade of Hemovigilance in the UK. *Transfus Med Rev.* 2006;20:272-82.
176. 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.
177. Harju E. Empty iron stores as a significant risk factor in abdominal surgery. *J Parent Enteral Nutr.* 1988;12:282-5.
178. Izuel Rami M, García Erce JA, Gómez-Barrera M, Cuenca Espiérrez J, Abad Sazatornil R, Rabanaque Hernández MJ. Relación entre la transfusión de sangre alogénica, la deficiencia de hierro y la infección nosocomial en pacientes con fractura de cadera. *Med Clin (Barc).* 2008;131:647-52.
179. Laupacis A, Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: a systematic review of randomized trials. *Transfus Med.* 1998;8:309-17.
180. Feagan BG, Wong CJ, Kirkley A, Johnston DWC, Smith FC, Whitsitt P, et al. Erythropoietin with iron supplementation to prevent allogenic blood transfusion in total hip joint arthroplasty. *Ann Intern Med.* 2000;133:845-54.
181. 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.
182. 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;4:363-8.
183. Alghamdi AA, Albanna MJ, Guru V, Brister SJ. Does the Use of Erythropoietin Reduce the Risk of Exposure to Allogeneic Blood Transfusion in Cardiac Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Card Surg.* 2006;21:320-6.
184. Ootaki Y, Yamaguchi M, Yoshimura N, Oka S, Yoshida M, Hasegawa T. The efficacy of preoperative administration of a single dose of recombinant human erythropoietin in pediatric cardiac surgery. *Heart Surg Forum.* 2007;10:E115-9.
185. Weltert L, D'Alessandro S, Nardella S, Girola F, Bellisario A, Maselli D, et al. Preoperative very short-term, high-dose erythropoietin administration diminishes blood transfusion rate in off-pump coronary artery bypass: a randomized blind controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:621-6; discussion 626-7.
186. Yoo YC, Shim KK, Kim JC, Jo YY, Lee JH, Kwak YL. Effect of single recombinant human erythropoietin injection on transfusion requirements in preoperatively anemic patients undergoing valvular heart surgery. *Anesthesiology.* 2011;115:929-37.
187. 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.
188. Kosmadakis N, Messaris E, Maris A, Katsaragakis S, Leandros E, Konstandoulakis MM, et al. Perioperative erythropoietin administration in patients with gastrointestinal tract cancer. Prospective randomized double blind study. *Ann Surg.* 2003;237:417-21.
189. Christodoulakis M, Tsiptsis 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.
190. Zarychansky R, Turgeron AB, McIntyre L, Fergusson DA. Erythropoietin-receptor agonist in critical ill patients: A meta-analysis of randomised controlled trials. *CMAJ.* 2007;177:725-34.
191. Muñoz M, García-Erce JA, Leal-Noval SR. ¿La eritropoyetina humana recombinante es aún una alternativa válida para el tratamiento de la anemia del paciente crítico? *Med Clin (Barc).* 2009;132:749-55.
192. Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, May A, Pearl RG, Heard S, et al. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2007;357:965-76.
193. Talving P, Lustenberger T, Inaba K, Lam L, Mohseni S, Chan L, et al. Erythropoiesis-stimulating agent administration and survival after severe traumatic brain injury: a prospective study. *Arch Surg.* 2012;147:251-5.
194. Rosencher N, Poisson D, Albi A, Apercé M, Barré J, Samama M. Two injections of erythropoietin correct moderate anemia in most patients awaiting orthopedic surgery. *Can J Anesth.* 2005;52:160-5.
195. Gonzalez-Porras JR, Colado E, Conde MP, Lopez T, Nieto MJ, Corral M. An individualized pre-operative blood saving protocol can increase pre-operative haemoglobin levels and reduce the need for transfusion in elective total hip or knee arthroplasty. *Transfus Med.* 2009; 19:35-42.
196. Feagan BG, Wong CJ, Kirkley A, Johnston DW, Smith FC, Whitsitt P, et al. Erythropoietin with iron supplementation to prevent allogeneic blood transfusion in total hip joint arthroplasty. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;133:845-54.
197. Stowell CP, Jones SC, Enny C, Langhoff W, Leitz G. An open-label, randomized, parallel-group study of perioperative epoetin alfa versus standard of care for blood conservation in major elective spinal surgery: safety analysis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2009;34:2479-85.
198. Dahl NV, Henry DH, Coyne DW. Thrombosis with erythropoietic stimulating agents: does iron-deficient erythropoiesis play a role? *Semin Dial.* 2008;21:210-1.
199. Basora M, Fita G, Matute P, Diaz-Ricart M. Safety concerns about perisurgical epoetin treatment: should we add antiplatelet drugs to perisurgical epoetin alfa treatment? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007;21:623-4.
200. 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.
201. Pargger H, Studer W, Ruttimann U. Volume therapy in hypotensive trauma patients. *Schweiz Med Wochenschr.* 2000;130:1509-15.
202. Soreide E, Deakin CD. Pre-hospital fluid therapy in the critically injured patient - a clinical update. *Injury.* 2005;36:1001-10.
203. Nolan J. Fluid resuscitation for the trauma patient. *Resuscitation.* 2001;48:57-69.
204. Shafi S, Kauder DR. Fluid resuscitation and blood replacement in patients with polytrauma. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;422:37-42.
205. Santry HP, Alam HB. Fluid resuscitation: past, present, and the future. *Shock.* 2010;33:229-41.
206. Kozek-Langenecker SA, Jungheinrich C, Sauermann W, Van der Linden P. The effects of hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) on blood loss and use of blood products in major surgery: a pooled analysis of randomized clinical trials. *Anesth Analg.* 2008;107: 382-90.
207. Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, Isaac J and Hamilton PJ. Guidelines on the management of massive blood loss. *British Journal of Haematology.* 2006;135:634-41.
208. Holcomb JB, et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg.* 2008;248:447-58.
209. Nakstad AR, Skaga NO, Pillgram-Larsen J, Gran B, Heier HE. Trends in transfusion of trauma victims-evaluation of changes in clinical practice. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2011;11:19-23.
210. Rajasekhar A, Gowing R, Zarychanski R, Arnold DM, Lim W, Growther MA, et al. Survival of trauma patients after massive red blood cell transfusion using a high or low red blood cell to plasma transfusion ratio. *Crit Care Med.* 2011;39:1507-13.
211. Nascimento B, Callum J, Rubenfeld G, Neto JB, Lin Y, Rizoli S. Clinical review: Fresh frozen plasma in massive bleedings - more questions than answers. *Crit Care.* 2010;14:202.

212. Stansbury LG, Dutton RP, Stein DM, Bochicchio GV, Scalea TM, Hess JR. Controversy in trauma resuscitation: do ratios of plasma to red blood cells matter? *Transfus Med Rev.* 2009;23:255-65.
213. Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD000567.
214. Perner A, Haase N, Guttormse AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Aneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus ringer acetate in seve sepsis. *New Eng J Med* 2012;DOI:10.256/NEJMoa1204242.
215. Riess JG. Perfluorocarbon-based Oxygen Delivery. *Artif Cell Blood Substit Biotechnol.* 2006;34:567-80.
216. Maevsky E, Ivanitsky G, Bogdanova L, et al. Clinical results of Perfortoran application: present and future. *Artif Cell Blood Substit Biotechnol.* 2005;33:37-46.
217. Cohn CS, Cushing MM. Oxygen therapeutics: Perfluorocarbons and blood substitute safety. *Crit Care Clin.* 2009;25:399-414.
218. Verdín-Vasquez RC, Zepeda-Pérez C, Ferra-Ferrer R, et al. Use of perfortoran emulsion to decrease allogeneic blood transfusion in cardiac surgery: clinical trial. *Artif Cell Blood Substit Biotechnol.* 2006;34:433-54.
219. Jahr JS, Mackenzie C, Pearce LB, 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;64:1484-97.
220. Cothorn C, Moore EE, Offner PJ, et al. Blood substitute and erythropoietin therapy in severely anemic Jehovah's Witness. *N Engl J Med.* 2002;346:1097-8.
221. Moore EE, Moore FA, Fabian TC, et al. human polymerized hemoglobin for the treatment of hemorrhagic shock when blood is unavailable: The USA multicenter trial. *J Am Coll Surg.* 2009;208:1-13.
222. Olofsson C, Nygard EB, Ponzer S, et al. A randomized, single-blind, increasing dose safety trial of an oxygen-carrying plasma expander (Hemospan) administered to orthopaedic surgery patients with spinal anaesthesia. *Transfus Med.* 2008;18:28-39.
223. Silverman TA, Weiskopf RB. Hemoglobin-based oxygen carriers: current status and future directions. *Anesthesiology.* 2009;111:946-63.