



medicina *intensiva*

www.elsevier.es/medintensiva



ARTÍCULO ESPECIAL

Foro de debate: seguridad de las alternativas a la transfusión alogénica en el paciente quirúrgico y/o crítico

M. Muñoz Gómez^{a,*}, E. Bisbe Vives^b, M. Basora Macaya^c, J.A. García Erce^d, A. Gómez Luque^e, S.R. Leal-Noval^f, M.J. Colomina^g, J. Comin Colet^h, E. Contreras Barbataⁱ, J. Cuenca Espiérrez^j, A. García de Lorenzo y Mateos^k, F. Gomollón García^l, M. Izuel Ramí^m, M.V. Moral Garcíaⁿ, J.B. Montoro Ronsano^o, J.A. Páramo Fernández^p, A. Pereira Saavedra^q, M. Quintana Díaz^k, Á. Remacha Sevilla^r, R. Salinas Argente^s, C. Sánchez Pérez^t, G. Tirado Anglés^u y P. Torradella de Reinoso^v

^a Medicina Transfusional Perioperatoria, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga, España

^b Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario del Mar, Barcelona, España

^c Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Clínic, Barcelona, España

^d Servicio de Transfusión, Hospital San Jorge, Huesca, España

^e Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^f Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

^g Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^h Servicio de Cardiología, Hospital Universitario del Mar, Barcelona, España

ⁱ Banc de Sang i Teixits, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, España

^j Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^k Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^l Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^m Servicio de Farmacia, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España

ⁿ Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^o Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^p Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

^q Servicio de Hemoterapia y Hemostasia, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mmunoz@uma.es (M. Muñoz Gómez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2015.05.006>

0210-5691/© 2015 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Muñoz Gómez M, et al. Foro de debate: seguridad de las alternativas a la transfusión alogénica en el paciente quirúrgico y/o crítico. Med Intensiva. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2015.05.006>

^r Servicio de Laboratorio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^s Territorial Banc de Sang i Teixits Catalunya Central, Barcelona, España

^t Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital General Universitario de Elda, Elda, Alicante, España

^u Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Royo Villanova, Zaragoza, España

^v Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Germans Trías i Pujol, Badalona, Barcelona, España

Recibido el 6 de febrero de 2015; aceptado el 22 de mayo de 2015

PALABRAS CLAVE

Transfusión
allogénica;
Eritropoyesis;
Procoagulantes;
Coloides;
Criterios restrictivos
de transfusión;
Seguridad

Resumen Estos últimos años han aparecido alertas de seguridad, no siempre bien sustentadas, que cuestionan el uso de algunas alternativas farmacológicas a la transfusión de sangre alogénica y/o lo restringen en indicaciones establecidas. Asistimos también a la preconización de otras alternativas, incluyendo productos hemáticos y fármacos antifibrinolíticos, sin que haya una base científica sólida que lo justifique.

Por iniciativa del Grupo de Estudios Multidisciplinares sobre Autotransfusión y del *Anemia Working Group España* se reunió a un panel multidisciplinar de 23 expertos del área de cuidados de la salud en un foro de debate para: 1) analizar las diferentes alertas de seguridad en torno a ciertas alternativas a la transfusión; 2) estudiar los antecedentes que las han propiciado, la evidencia que las sustentan y las consecuencias que conllevan para la práctica clínica, y 3) emitir una valoración argumentada de la seguridad de cada alternativa a la transfusión cuestionada, según el uso clínico de la misma.

Los integrantes del foro mantuvieron contactos por vía telemática y una reunión presencial en la que presentaron y discutieron las conclusiones sobre cada uno de los elementos examinados. Se elaboró un primer documento que fue sometido a 4 rondas de revisión y actualización hasta alcanzar un consenso, unánime en la mayoría de los casos. Presentamos la versión final del documento, aprobada por todos los miembros del panel, esperando sea de utilidad para nuestros colegas.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Allogeneic
transfusion;
Erythropoiesis;
Procoagulants;
Hydroxyethyl starch;
Restrictive
transfusion criteria;
Safety

Forum for debate: Safety of allogeneic blood transfusion alternatives in the surgical/critically ill patient

Abstract In recent years, several safety alerts have questioned or restricted the use of some pharmacological alternatives to allogeneic blood transfusion in established indications. In contrast, there seems to be a promotion of other alternatives, based on blood products and/or antifibrinolytic drugs, which lack a solid scientific basis.

The Multidisciplinary Autotransfusion Study Group and the Anemia Working Group España convened a multidisciplinary panel of 23 experts belonging to different healthcare areas in a forum for debate to: 1) analyze the different safety alerts referred to certain transfusion alternatives; 2) study the background leading to such alternatives, the evidence supporting them, and their consequences for everyday clinical practice, and 3) issue a weighted statement on the safety of each questioned transfusion alternative, according to its clinical use.

The members of the forum maintained telematics contact for the exchange of information and the distribution of tasks, and a joint meeting was held where the conclusions on each of the items examined were presented and discussed. A first version of the document was drafted, and subjected to 4 rounds of review and updating until consensus was reached (unanimously in most cases). We present the final version of the document, approved by all panel members, and hope it will be useful for our colleagues.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

Estos últimos años han aparecido numerosas «alertas de seguridad» desde organismos oficiales, como la Agencia Europea del Medicamento (EMA) o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)¹⁻⁵, así como en editoriales y artículos publicados en revistas internacionales de gran audiencia⁶⁻⁹. Muchas de estas alertas, no siempre bien sustentadas, cuestionan la seguridad de algunas alternativas a la transfusión de sangre alogénica (ATSA), mayoritariamente farmacológicas, y/o amplían las restricciones de sus indicaciones en distintos escenarios clínicos en los que su uso parecía consolidado. Asistimos también a la preconización del uso de otras alternativas, especialmente las destinadas a la reducción del sangrado perioperatorio, basadas en el uso de hemoderivados y/o antifibrinolíticos sintéticos, sin que haya una base científica sólida que lo justifique.

Desde el Grupo de Estudios Multidisciplinares sobre Auto-transfusión y el *Anemia Working Group España* consideramos la pertinencia de convocar un *foro de debate* para el análisis y la valoración de estas alertas de seguridad, así como de las controversias sobre las ATSA surgidas a raíz de ella.

Metodología

Por iniciativa del Grupo de Estudios Multidisciplinares sobre Autotransfusión y el *Anemia Working Group España* se reunió a un panel multidisciplinar de 23 expertos pertenecientes a distintas áreas de ciencias de la salud, incluyendo anestesiología y reanimación, cardiología, cirugía ortopédica y traumatología, cuidados intensivos, hematología y hemoterapia, gastroenterología, farmacia hospitalaria, medicina transfusional y urgencias, con amplia y documentada experiencia en el campo de las ATSA. La mayoría de estos expertos habían participado en la elaboración de la Actualización del Documento Sevilla 2013 (DS2013), avalada por 6 sociedades científicas de ámbito nacional¹⁰, aunque en esta ocasión actuaban a título personal y no en representación de sus respectivas sociedades.

Los integrantes del foro mantuvieron contactos por vía telemática, en los que se realizó una distribución de tareas y se intercambió información científica actualizada (mediante búsqueda en Medline y volcado de los documentos relevantes en Dropbox), y una reunión presencial en la que realizaron sesiones de trabajo repartiendo a los miembros del panel en 4 grupos, según su experiencia en determinadas ATSA (manejo de la anemia, reducción del sangrado, fluidoterapia con coloides y criterios restrictivos de transfusión). Tras estas sesiones de trabajo en grupos reducidos, se celebró una sesión general con todos los integrantes del mismo.

En las sesiones por grupos, las tareas acometidas fueron: 1) analizar las diferentes alertas de seguridad en relación con ciertas alternativas a la transfusión incorporadas a la práctica clínica, tanto las emitidas por la FDA, la EMA o la AEMPS como las aparecidas en publicaciones recientes en revistas de amplia difusión; 2) estudiar los antecedentes que las habían propiciado, la evidencia que las sustentaban y las consecuencias que podrían conllevar para la práctica clínica diaria, y 3) emitir una valoración argumentada de

la seguridad de cada ATSA analizada, según el escenario clínico de uso de la misma.

En la sesión general, se presentaron y discutieron las conclusiones de los grupos de trabajo sobre cada uno de los ítems examinados. El contenido de las presentaciones sirvió para la elaboración de una primera versión del documento que fue objeto de 4 rondas de revisión y actualización por los miembros del panel, hasta alcanzar un consenso, unánime en la mayoría de los casos. La versión final del documento y el sumario de conclusiones ([Anexo 1 del material adicional disponible en la versión electrónica](#)) fueron aprobados por todos los miembros del panel.

Manejo de la anemia

Hierro intravenoso

Antecedentes

La administración de hierro intravenoso (FIV) está indicada para el tratamiento de la deficiencia de hierro y la anemia ferropénica, cuando los suplementos de hierro no pueden ser administrados por vía oral o no son eficaces^{1,2}. Con las formulaciones disponibles para uso clínico en España, los beneficios del tratamiento con FIV superan claramente a los riesgos del mismo, siempre que se tomen las medidas adecuadas para minimizar el riesgo de reacciones alérgicas^{1,2}. Tanto el DS2013¹⁰ como la Guía europea de manejo del sangrado quirúrgico grave (Guía ESA)¹¹ recomiendan el uso de FIV en pacientes quirúrgicos para mejorar la anemia y rellenar los depósitos de hierro. Las formulaciones de FIV que permiten la administración rápida de dosis elevadas (por ejemplo, hierro isomaltosa-1.000 y carboximaltosa de hierro) facilitan la implementación de estas recomendaciones.

Sin embargo, se han publicado 2 documentos sobre los riesgos o efectos adversos del FIV: una alerta en relación con el riesgo de hipersensibilidad, que llevó a una revisión de estos fármacos por el Comité de Productos Medicinales para Uso Humano de la EMA^{1,2}, y un metaanálisis que alertaba sobre un aumento del riesgo de infección en los pacientes tratados con estos productos⁶.

Seguridad del hierro intravenoso

En lo que respecta al *riesgo de hipersensibilidad*, la EMA y la AEMPS consideran que existe una clara asociación entre la administración de FIV y las reacciones de hipersensibilidad, cuya incidencia es muy baja, pero pueden ser mortales^{1,2}. Sin embargo, matizan que los datos aportados por la industria y los centros nacionales de farmacovigilancia proporcionan una evidencia de calidad muy baja y no son válidos para detectar diferencias de seguridad entre los preparados de FIV. Por lo tanto, recomiendan que se efectúen revisiones anuales de los informes sobre reacciones alérgicas y los estudios prospectivos. También han formulado recomendaciones en relación con la administración y las contraindicaciones del FIV^{1,2}. Recientemente se ha publicado un documento de consenso sobre el manejo de las reacciones de hipersensibilidad¹².

En lo que respecta al *incremento del riesgo de infección*, un metaanálisis de 72 ensayos clínicos (unos 10.000 pacientes) concluye que estos preparados mejoran el nivel

de hemoglobina (Hb) y reducen la tasa de TSA, pero que aumentan el riesgo relativo de infecciones (RR: 1,33; IC95%: 1,10-1,64)⁶. Diferentes expertos han criticado esta última conclusión, ya que: 1) en la mayoría de los estudios incluidos la infección no es una «variable objetivo» predefinida; 2) existe una gran heterogeneidad en cuanto a las dosis y duración del tratamiento, tipos de hierro, población de estudio, etc.; 3) no se objetiva una relación dosis-efecto entre la administración de FIV y la mayor incidencia de infecciones o mortalidad, y 4) los estudios que sí incluyen criterios de definición para esta variable no demuestran un incremento de la tasa de infección en los pacientes tratados con FIV¹³. Además, un metaanálisis posterior sobre un mayor número de estudios (n = 103; más de 19.000 pacientes) no objetiva un aumento del riesgo de infección en los pacientes que reciben FIV¹⁴.

Conviene recordar que el riesgo de infección está aumentado en la sobrecarga férrica, pero también en la ferropenia, y que la administración de FIV en pacientes no ferropénicos podría aumentar la tendencia a las infecciones¹⁵. Por tanto, la realización de un diagnóstico correcto es primordial para la eficacia y seguridad del uso de FIV.

Agentes estimuladores de la eritropoyesis

Antecedentes

Las alertas sobre los efectos adversos de los agentes estimuladores de la eritropoyesis, tales como el aumento del riesgo de eventos tromboembólicos (ETE) y de mortalidad en diferentes contextos clínicos, no son recientes. Sin embargo, han llevado a cambios en sus indicaciones y pautas de tratamiento en enfermos renales y oncológicos^{16,17}.

En el contexto quirúrgico, la eritropoyetina humana recombinante (epoetina alfa, rHuEPO) solamente tiene indicación en pacientes de cirugía ortopédica programada con Hb o para facilitar la donación autógena preoperatoria, aunque se ha utilizado en cirugía traumatológica, cardíaca y oncológica¹⁰. En la indicación aprobada, 2 estudios en cirugía vertebral han reportado un aumento de trombosis venosa en pacientes tratados con rHuEPO y que no recibieron tromboprofilaxis^{7,8}. Ante estos datos, la FDA requirió que se incluyese en la ficha técnica de estos productos la advertencia de «considerar la profilaxis de la trombosis venosa profunda durante su uso». En España, dicha recomendación ya constaba en la ficha técnica de la rHuEPO.

Seguridad de la eritropoyetina humana recombinante

En el contexto de la *cirugía ortopédica programada*, un metaanálisis reciente confirma la eficacia de la rHuEPO para reducir la TSA, sin aumentar el riesgo de ETE respecto al placebo, aunque los autores argumentan que la mayoría de los pacientes recibían tromboprofilaxis y presentaban bajo riesgo cardiovascular y tromboembólico¹⁸. Podría argumentarse, además, que en esta indicación concurren una serie de factores que no predisponen a un aumento del riesgo de ETE: 1) la duración del tratamiento es relativamente corta (3-4 semanas); 2) se tiende a ajustar la dosis de rHuEPO para conseguir una Hb objetivo de 13-14 g/dL (excepto en casos especiales, como los testigos de Jehová o los pacientes con cirugías más sangrantes o de revisión); 3) se suele administrar FIV coadyuvante que mejora su efecto eritropoyético y

reduce significativamente los recuentos de plaquetas^{19,20}, y 4) la mayoría de los pacientes están expuestos a estos niveles de Hb menos de 15 días, ya que el sangrado periquirúrgico los reduce rápidamente a valores cercanos o inferiores a 10 g/dL.

Respecto al uso fuera de indicación (*off-label*) en otros escenarios, la administración de rHuEPO en *cirugía cardíaca* valvular o coronaria, con o sin FIV, reducía la TSA, la morbimortalidad y acortaba la estancia hospitalaria, sin que se observasen efectos adversos del tratamiento en ninguno de estos estudios¹⁰. Por el contrario, los datos disponibles no muestran un beneficio de su administración para tratar la anemia y/o reducir las TSA en *insuficiencia cardíaca*^{21,22}, en *cirugía de cáncer colorrectal*²³, o en *pacientes críticos*, sin una indicación aprobada para este fármaco antes de su ingreso en cuidados intensivos²⁴⁻²⁶, pudiendo producir incluso un aumento de complicaciones o de mortalidad en algunos casos^{21,22,25,26}.

Por tanto, hasta que no dispongamos de más datos de eficacia y seguridad, la rHuEPO solo debe ser utilizada en las indicaciones aprobadas y siguiendo las recomendaciones de las directrices nacionales e internacionales^{10,11}.

Medidas farmacológicas para la reducción del sangrado

Antifibrinolíticos

Antecedentes

Dentro de este grupo farmacológico se analiza la eficacia y seguridad del empleo de ácido tranexámico (ATX), especialmente en cirugía ortopédica, y la reintroducción en el mercado de aprotinina (APT).

La artroplastia total de rodilla (ATR) o cadera (ATC) se asocia con una significativa pérdida perioperatoria de sangre y una tasa de TSA del 20-30%, con un índice medio de transfusión de 2 unidades por paciente²⁷. La eficacia y muy bajo coste del ATX (1.000 mg = 1€) han llevado a un uso progresivamente creciente en ATR y ATC, a pesar de que la cirugía ortopédica no está nominalmente incluida dentro de las indicaciones específicas recogidas en su ficha técnica³. A ello hay que sumarle el gran impacto del estudio CRASH-2²⁸, que ha llevado a que muchos profesionales consideren que los efectos del ATX en el paciente con coagulopatía precoz e hiperfibrinólisis secundaria, asociadas a un traumatismo sangrante, son extrapolables al paciente de cirugía ortopédica electiva, cuyo contexto clínico es muy distinto²⁹. Por tanto, su administración en pacientes de cirugía ortopédica genera incertidumbre respecto a su seguridad.

Seguridad del ácido tranexámico

Diversos estudios observacionales amplios, estudios aleatorizados y controlados, y metaanálisis recientes parecen confirmar la eficacia del ATX para reducir la hemorragia periquirúrgica o traumática, así como la necesidad de TSA, en diversos escenarios clínicos en los que ha recibido un alto grado de recomendación, tanto en el DS2013 como en la Guía ESA^{10,11}, aunque hay cierta incertidumbre respecto al incremento del riesgo de ETE, convulsiones y mortalidad en algunos de ellos³⁰⁻³⁹.

En cirugía ortopédica, ambos documentos solo recomiendan la administración de ATX en ATR, ATC y en cirugía vertebral, para reducir el sangrado perioperatorio y la TSA (GRADE 2A)^{10,11}. La Guía ESA añade, además, que «el ATX puede promover un estado de hipercoagulabilidad para algunos pacientes (con antecedentes de ETE, cirugía por fractura de cadera, cáncer, edad superior a 60 años, sexo femenino). Por lo tanto, sugerimos un análisis de riesgo/beneficio individual en lugar de su uso rutinario en este contexto clínico» (GRADE 2A), y además, que «se necesitan más estudios para aclarar el riesgo neurológico, las indicaciones apropiadas y dosificación de ácido ATX»^{11,37}.

Por tanto, la administración intravenosa de ATX ha demostrado su eficacia en la reducción de las pérdidas sanguíneas y de las necesidades transfusionales en cirugía ortopédica, aunque con resultados variables³⁰, pero su efecto sobre la mortalidad y ETE perioperatorios no ha sido evaluado adecuadamente y sigue siendo incierto. Esto puede ser especialmente relevante para el uso de TXA en ATR y ATC, donde la presencia de hipercoagulabilidad postoperatoria ha sido demostrada³⁸.

Una revisión de los metaanálisis publicados reveló que el ATX produce una reducción variable de pérdida sanguínea perioperatoria y de la proporción de pacientes que requieren TSA, pero con una heterogeneidad significativa, que requiere una interpretación cuidadosa del efecto del ATX en este contexto²⁹. Puesto que la TSA es también un factor de riesgo de hipercoagulabilidad en pacientes con ATR y ATC, y el ATX reduce significativamente la tasa de TSA, debería esperarse una menor tasa de ETE. Como esta reducción no ha sido demostrada²⁹, la hipótesis alternativa sería que la administración de ATX en ATR y ATC induciría un aumento en el riesgo de ETE, como se ha observado en cirugía por fractura de cadera³⁹, que podría ser compensado por el beneficio conferido por la reducción de la exposición a TSA. Por tanto, la evidencia disponible parece abogar por la precaución, no la complacencia, con respecto al uso de ATX en ATR y ATC.

Para confirmar la seguridad del ATX en este contexto sería necesario diseñar estudios que incluyan un número apropiado de pacientes transfundidos y no transfundidos, tratados o no con este fármaco (~5.000 pacientes por brazo), y que analicen cuidadosamente la incidencia de ETE (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, isquemia cerebral e infarto de miocardio) y de mortalidad. Mientras tanto, deberíamos ceñirnos a lo dispuesto en el Artículo 13 del Capítulo III del RD 1015/2009, «Requisitos para el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas en España». A este respecto, si bien esta forma de utilización no es objeto de autorización caso por caso por parte de la AEMPS, esta podrá dictar recomendaciones que habrán de ser tenidas en cuenta en la elaboración de los protocolos terapéutico-asistenciales de los centros sanitarios⁴⁰.

Seguridad de la aprotinina

En cirugía cardíaca, un metaanálisis publicado en 2009 muestra que el uso de APT se asociaba con un incremento de la mortalidad con respecto al ATX⁴¹, pero 2 metaanálisis recientes han sembrado dudas sobre la supuesta mayor toxicidad de la APT en comparación con los análogos de la lisina^{42,43}. Finalmente, un cuarto metaanálisis de estudios aleatorizados y observacionales encuentra que, en

comparación con análogos de la lisina, la APT puede asociarse con un mayor riesgo de mortalidad en cirugía cardíaca de riesgo bajo e intermedio, pero parece no afectar la mortalidad en cirugía cardíaca de alto riesgo⁴⁴. A la vista de estos datos, la EMA recomienda que se levante la suspensión del uso de la APT en la Unión Europea, aunque lo restringe a pacientes adultos programados para revascularización miocárdica aislada con circulación extracorpórea y alto riesgo de sangrado, e insiste en que se mantenga una adecuada anticoagulación con heparina en estos pacientes⁴. Quedamos a la espera de conocer nuevos datos sobre el uso de APT en esta indicación revisada.

Concentrados de factores de la coagulación

Antecedentes

La seguridad del uso de *concentrado de complejo protrombínico* (CCP) y *concentrado de fibrinógeno* (CFBN), como ATSA en el control hemostático en la hemorragia quirúrgica o traumática, es controvertida, ya que hay dudas en torno a la comunicación de ETE al sistema de farmacovigilancia (infradeclaración).

Los 3 CCP comercializados en España contienen los factores de coagulación II, VII, IX y X (CCP de «4 factores»), con algunas diferencias en otros componentes. Los CCP están indicados, en lugar del plasma fresco congelado, en pacientes con antagonistas de la vitamina K que presenten hemorragia grave o crítica (ya sea por la cuantía o por la localización; especialmente en la hemorragia intracraneal [GRADE 1C]) o que precisen de un procedimiento quirúrgico urgente o emergente (GRADE 2A)¹⁰. Sin embargo, su uso *off-label*, cada vez más frecuente en pacientes sangrantes y no tratados con antagonistas de la vitamina K, ha sido recogido por el DS2013 (GRADE 2C)¹⁰, la Guía ESA (GRADE B)¹¹ y las guías europeas de trauma (GRADE C)⁴⁵.

El nivel de fibrinógeno es crítico para una hemostasia eficaz, y el CFBN está indicado en el tratamiento de las deficiencias congénitas de fibrinógeno. Con base en estudios observacionales, las guías recomiendan la utilidad de la administración precoz de CFBN en pacientes con hemorragia crítica, con hipofibrinogenemia (fibrinógeno plasmático < 1,5 g/L [método de Clauss] y/o ROTEM-FIBTEM < 7 mm) (GRADE 1C)^{10,11,45}, aunque no es una indicación universalmente aceptada⁴⁶.

Seguridad de los concentrados de factores de la coagulación

Hemos revisado las tasas de ETE asociadas con la administración de CCP y/o CFBN recogidas en una serie de estudios recientes, con un elevado número de pacientes y en distintos escenarios clínicos. La tasa de ETE asociada al uso de PCC y/o CFBN varía entre el 1 y el 4%, dependiendo del tipo de estudio, el escenario clínico y el fármaco administrado, y en la mayoría de los casos no se ha documentado una relación causal.

Además, en algunos estudios se realizó una administración conjunta de CCP y CFBN, además de plasma, concentrado de hematíes y/o ATX, lo que dificulta aún más la valoración de la seguridad de estos productos. No se han comunicado casos de transmisión de enfermedades

infecciosas⁴⁷⁻⁵⁶ ([Anexo 2 del material adicional disponible en la versión electrónica](#)).

El análisis de esta información indica, de acuerdo con la de la Cochrane⁵⁶, que la calidad de la evidencia disponible sobre la seguridad de estos fármacos es baja. Por tanto, se necesitan estudios controlados, específicamente diseñados para evaluar la eficacia y seguridad con respecto a la terapia convencional en el tratamiento de la coagulopatía del paciente con hemorragia crítica. No obstante, es concebible que la administración precoz, a las dosis adecuadas y dentro de un algoritmo de manejo de la hemostasia, dirigido por determinaciones *point-of-care* (tromboelastografía/tromboelastometría) en lugar de las pruebas de laboratorio convencionales, mejoraría la eficacia y seguridad de estos productos en este ámbito clínico¹¹.

Finalmente, conviene recordar que los pacientes tratados con estos fármacos tienen un alto riesgo de desarrollar ETE, relacionado con su enfermedad de base y/o con tratamientos concomitantes (hematíes, plasma, plaquetas, ATX, etc.), y no necesariamente con la administración de concentrados de factores de coagulación.

Reposición de la volemia

Antecedentes

La restauración de la volemia (*fluid resuscitation*) mediante la *administración intravenosa de cristaloides* (solución salina al 0,9%, Ringer, Ringer lactato) y/o *coloides* (hidroxietil almidones [HEA], gelatinas, albúmina humana) es prioritaria y constituye la primera ATSA ante una disminución significativa de la misma por sangrado o pérdidas de plasma, de fluidos y electrolitos (habitualmente del tracto gastrointestinal), o internas (redistribución en sepsis). Todas estas soluciones pueden presentar efectos adversos, conocidos o potenciales, dependiendo de la dosis y el escenario clínico en que se utilicen⁵⁷⁻⁵⁹.

Los potenciales riesgos relacionados con la administración de HEA ya fueron considerados por un *Pharmacovigilance Working Party* en septiembre de 2008 con base en los resultados de varios estudios. En el estudio VISEP, la administración de HEA 200/0,5 al 10% en pacientes con sepsis grave se asoció con tasas más elevadas de insuficiencia renal aguda y de necesidad de diálisis respecto al grupo tratado con Ringer lactato, siendo esta toxicidad dependiente de la dosis⁶⁰.

Dos estudios más recientes muestran que los pacientes críticos tratados con HEA 130/0,4 precisaron diálisis con más frecuencia que los que recibieron solución salina o Ringer lactato⁶¹, mientras que la mortalidad a 90 días aumentaba en los sépticos⁶² y no se modificaba en los críticos⁶¹. A raíz de la publicación de estos estudios, la EMA inició una investigación sobre los problemas de seguridad con los HEA (noviembre de 2012) y convocó a un grupo de expertos (abril de 2013). Con base en las conclusiones de este grupo, el *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) recomendó no utilizar HEA en pacientes sépticos (mayo de 2013) y, posteriormente, suspender su comercialización (junio de 2013). En octubre de 2013, el PRAC completó su revisión de las soluciones de HEA, incluyendo datos procedentes de nuevos estudios, resultados del análisis *post-hoc* de estudios

anteriores y datos aportados por los fabricantes. El PRAC confirmó que los HEA no debían ser utilizados para el tratamiento de pacientes sépticos, quemados o críticos, debido al mayor riesgo de fracaso renal y de mortalidad en este grupo de pacientes⁵.

Seguridad de los coloides

Esta decisión del PRAC ha llevado a la disminución del uso de los HEA y de coloides en general y al empleo generalizado de cristaloides (véanse las recomendaciones formuladas por ESICM, NICE y ESA; [Anexo 3 del material adicional disponible en la versión electrónica](#))^{11,63,64}.

¿Cuál es el nivel de evidencia que soporta la limitación del uso de las *soluciones de HEA*? Fundamentalmente, la derivada de estudios grandes y aleatorizados⁶⁰⁻⁶². Sin embargo, la administración de coloides en estos estudios fue en condiciones de ensayo clínico que no son aplicables a la clínica diaria. Tras una revisión crítica de ellos, 3 editoriales llegan a una misma conclusión: tras la administración de un fluido erróneo, a la dosis inadecuada, en el momento inapropiado y al paciente equivocado, no es de extrañar que aparezcan efectos adversos y complicaciones⁶⁵⁻⁶⁷.

Los resultados del estudio CRISTAL, que compara el uso de coloides (n = 1.414) frente al de cristaloides (n = 1.443) en pacientes críticos durante la fase inicial del tratamiento del shock hipovolémico (sin incluir la administración de fluidos de mantenimiento durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos), parecen apoyar estas opiniones: el uso de coloides no modificó la mortalidad a los 28 días, disminuyó el riesgo de mortalidad a los 90 días y no incrementó el riesgo de necesitar terapia de sustitución renal⁶⁸. Este hallazgo debe considerarse exploratorio y se necesitan estudios adicionales centrados en la corrección de la hipovolemia aguda y en la fase inicial de la estabilización hemodinámica, que es la indicación estricta de los HEA.

Teniendo en cuenta estos datos, la alerta de la EMA sobre el uso de los HEA, aunque sustentada científicamente, podría parecer precipitada, y esta agencia no debería haber dado por finalizada la discusión que se mantiene entre expertos de todo el mundo, sino asumir su papel de observador hasta que la ciencia alcance un acuerdo⁶⁵⁻⁶⁷.

Por otra parte, dado que el beneficio del uso de coloides para restaurar la volemia parece incuestionable, la EMA ha permitido que las soluciones de HEA puedan seguir siendo utilizadas en pacientes quirúrgicos o con traumatismos sangrantes, al considerar que la relación beneficio/riesgo es positiva⁵; ahora bien, bajo la condición de que se tomen las medidas apropiadas para reducir los riesgos potenciales (por ejemplo, valoración de la función renal durante los 3 meses siguientes a la intervención) y que se realicen estudios adicionales de seguridad.

Mientras tanto, se ha recomendado un algoritmo de manejo clínico para el uso de HEA en esta indicación, contemplando: 1) la identificación estricta de los pacientes con hipovolemia; 2) restringir la administración de HEA a la fase inicial de la reposición de la volemia, limitando su administración a un intervalo de tiempo, en general, menor de 6 h desde el inicio de la hipovolemia y no mayor de 24 h; 3) la administración de HEA exclusivamente a pacientes sin insuficiencia renal preexistente o insuficiencia renal aguda

(excepto si la oliguria es debida a hipovolemia), y 4) respetar la dosis máxima autorizada para cada producto (por ejemplo, ≤ 30 mL/kg/día para el HES 130/0,3), incluyendo el volumen administrado en quirófano⁶⁹.

Por otra parte, no existen valoraciones de seguridad de las *soluciones de gelatinas*, a pesar de ser utilizadas desde hace muchos años para la reposición de la volemia en pacientes traumáticos, quirúrgicos, críticos y de urgencias, por lo que se necesitarán estudios al respecto⁷⁰.

Con relación a las *soluciones de albúmina humana*, un reciente metaanálisis de estudios aleatorizados no encuentra que su administración, como parte de la reposición de la volemia en adultos críticamente enfermos con sepsis (con o sin hipoalbuminemia de base), reduzca de manera consistente la mortalidad respecto a los cristaloides, lo que no sustenta una recomendación de su uso⁷¹.

Seguridad de los cristaloides

La creciente sustitución del uso de las soluciones de coloides hacia las soluciones cristaloides ha replanteado la seguridad de estas soluciones. En una revisión estructurada de la evidencia disponible⁷² se aprecia una mayor incidencia de acidosis hiperclorémica con el uso de solución salina al 0,9% y un aumento en los niveles de lactato cuando se infunden grandes volúmenes de solución de Ringer lactato. Aunque los datos disponibles son limitados, en pacientes de alto riesgo, la administración de solución salina al 0,9% parece estar asociada con una mayor hemorragia y transfusión de hemáties en comparación con el Ringer lactato. Además, la solución salina al 0,9% también puede favorecer la aparición de daño renal⁷³. Por ello, el NICE recomienda evitar las soluciones salinas al 0,9% cuando se utilizan soluciones cristaloides, si no existen circunstancias específicas⁶⁴.

Aplicación de criterios «restrictivos» de transfusión

Antecedentes

En casi todos los estudios aleatorizados, observacionales, retrospectivos y metaanálisis recientes, algunos agrupando cientos de miles de pacientes, la TSA muestra una asociación independiente con una mayor incidencia de infecciones, ETE, infarto de miocardio, mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días, mayor duración de la estancia hospitalaria, e incluso aumento del riesgo de recidiva de cáncer⁷⁴⁻⁷⁶.

Estas desventajas de la TSA han llevado a la preconización del uso de criterios restrictivos de transfusión, frente a criterios más permisivos o liberales. En este sentido, la AABB ha formulado una serie de recomendaciones⁷⁷ que nos ayudan a decidir «cuándo considerar la necesidad de transfundir», mientras que las recomendaciones del DS2013¹⁰, que complementan perfectamente las de la AABB, nos orientan sobre «cuándo transfundir» ([Anexo 4 del material adicional disponible en la versión electrónica](#)). Algunas de estas recomendaciones han sido recogidas por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias en su participación en el Proyecto «Compromiso por la

Calidad de las Sociedades Científicas en España» (http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/cal_sccc.htm).

Concretamente, han incorporado las recomendaciones: «No transfundir un número mayor de concentrados de hemáties que los necesarios para aliviar los síntomas de la anemia o para volver a un paciente a un rango seguro de hemoglobina (7 a 8 g/dL en pacientes no cardíacos estables)» (Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia) y «No se deben transfundir concentrados de hemáties en pacientes críticos hemodinámicamente estables no sangrantes, sin afectación cardiológica y/o del sistema nervioso central con una concentración de hemoglobina superior a 7 g/dL» (Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias).

Sin embargo, en varios estudios aleatorizados⁷⁸⁻⁸¹ y observacionales⁸²⁻⁸⁴ en distintos contextos clínicos se ha observado una mayor tasa de morbimortalidad entre los asignados al criterio restrictivo. Aunque la mayoría de estos estudios no estaban diseñados para evaluar la seguridad y carecían de potencia estadística para valorarla, han sembrado dudas sobre si la aplicación sistemática de unos umbrales transfusionales predefinidos (en la práctica, basados casi exclusivamente en el nivel de Hb) podría aumentar el riesgo de infratransfusión (y del retraso en la transfusión una vez detectada la necesidad de la misma), comprometiéndolo la seguridad del paciente⁹.

Seguridad de los criterios restrictivos de transfusión

Desde la publicación del estudio de Hebert et al.⁸⁵ en pacientes críticos se han realizado múltiples investigaciones comparando criterios restrictivos frente a criterios liberales de transfusión en pacientes normovolémicos en diferentes contextos clínicos, muchos de los cuales han sido analizados en el DS2013 y la Guía ESA^{10,11,78-81,86-91}. Casi todos estos estudios han demostrado que, frente a un uso «liberal» de la transfusión, la aplicación de un criterio «restrictivo» reduce las necesidades de TSA y la incidencia de infecciones⁹², y parece ser segura, ya que no aumenta la morbimortalidad ni la duración de la estancia hospitalaria. Por otra parte, el seguimiento a 3 años de los pacientes ancianos con fractura de cadera y antecedentes cardiovasculares importantes del estudio FOCUS tampoco muestra diferencias en las tasas de mortalidad⁹³.

No obstante, debe recordarse que estos estudios presentan una serie de limitaciones que dificultan su aplicación en la práctica diaria ([Anexo 5 del material adicional disponible en la versión electrónica](#)), y que la implementación de criterios transfusionales restrictivos, aunque eficaz para reducir los requerimientos de TSA y sus posibles complicaciones^{94,95}, no es suficiente. Recientemente, se ha podido comprobar que, a pesar de la aplicación de criterios restrictivos, los pacientes críticos y quirúrgicos que reciben transfusión presentaban un peor desenlace clínico que los no transfundidos^{96,97}.

Para resolver estas cuestiones, de acuerdo con los principios del *Patient Blood Management*, debemos avanzar hacia una indicación TSA centrada en el paciente para satisfacer sus necesidades individuales («a medida»)⁹⁸. Ello supondrá un cambio del paradigma de «uso restrictivo» al de «uso

óptimo o adecuado», transfundiendo la cantidad mínima necesaria para revertir los síntomas y signos de hipoxia, o para alcanzar un nivel seguro de Hb en función de las características clínicas de cada paciente en ese momento. En muchas ocasiones, la administración de un solo concentrado de hematíes puede ser una opción válida⁹⁸.

Deberemos considerar, además de las citadas recomendaciones, la dinámica/cinética del sangrado postoperatorio, el contexto de la situación y el entorno del paciente (grado de monitorización), los problemas logísticos de la obtención de concentrado de hematíes «cuando se necesitan» (tiempo de respuesta), ya que es responsabilidad del equipo médico detectar y satisfacer los requerimientos de TSA de manera oportuna⁹.

Conflicto de intereses

Los siguientes autores han declarado recibir, durante los 5 últimos años, honorarios y/o ayuda de cualquier tipo de:

Misericordia Basora Macaya: Masimo Corporation, Octapharma, Vifor Pharma y CSL Behring.

Elvira Bisbe Vives: Vifor Pharma y Sandoz.

Maria José Colomina: Vifor Pharma.

Jorge Cuenca Espiérrez: Wellspect HealthCare y Vifor Pharma.

José Antonio García Erce: Amgen, Vifor Pharma, Janssen-Cilag, Novartis, Wellspect HealthCare y Roche.

Aurelio Gómez Luque: Octapharma, Baxter, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Abbott y Sanofi-Aventis.

Santiago Ramón Leal-Noval: Octapharma, Baxter, Vifor Pharma y B. Braun.

María Victoria Moral García: Fresenius-Kabi y CLS Behring.

Manuel Muñoz Gómez: Vifor Pharma, PharmaCosmos, Wellspect HealthCare, Roche y B. Braun.

José Antonio Páramo Fernández: Octapharma y CSL Behring.

Manuel Quintana Díaz: Octapharma y Vifor Pharma.

Ángel F. Remacha Sevilla: Zambon.

Calixto Andrés Sánchez Pérez: Fresenius-Kabi y Vifor Pharma.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2015.05.006>.

Bibliografía

1. European Medicines Agency. New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines [consultado Nov 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/06/WC500144874.pdf
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa. Preparados de hierro de administración intravenosa y reacciones de hipersensibilidad: nuevas recomendaciones. Fecha de publicación: 2 de julio de 2013 [consultado Nov 2013]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notas_informativas/medicamentos/UsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH.FV_20-2013-hierro_intravenoso.pdf

3. European Medicines Agency. Annex III. Wording to be included in the Summary of Products Characteristics and Package Leaflet of tranexamic acid containing medicinal products listed in Annex I (as adopted by the CHMP on 19 June 2012) [consultado Nov 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Antifibrinolytic_medicines/WC500122923.pdf
4. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends lifting suspension of aprotinin. February 2012 [consultado Nov 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/02/WC500122914.pdf
5. PRAC recommends suspending marketing authorisations for infusion solutions containing hydroxyethyl starch. EMA/349341/2013 [consultado Jun 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Solutions_for_infusion_containing_hydroxyethyl_starch/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500144448.pdf
6. Litton E, Xiao J, Ho KM. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: Systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2013;347:f4822.
7. Stowell CP, Jones SC, Enny C, Langholff 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.
8. Kumar A. Perioperative management of anemia: Limits of blood transfusion and alternatives to it. *Cleve Clin J Med*. 2009;76 Suppl 4:S112-8.
9. Rosencher N, Ozier Y, Souied F, Lienhart A, Samama CM. How can we explain the gap between randomised studies and 'real life' practice in postoperative transfusion triggers? Do we need to change recommended thresholds for transfusion? *Eur J Anaesthesiol*. 2012;29:460-1.
10. Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, García-Erce JA, Llau JV, et al. Documento Sevilla de consenso sobre alternativas a la transfusión de sangre alogénica. Actualización del Documento Sevilla. *Med Intensiva*. 2013;37:259-83.
11. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, de Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30:270-382.
12. Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: Guidance for risk minimization and management. *Haematologica*. 2014;99:1671-6.
13. Muñoz M, Auerbach M, Shander A. Re: Intravenous iron therapy and increased risk for infection: Do incomplete and suboptimal data lead to wrong conclusions? *BMJ*. 2013 [consultado Abr 2014]. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/347/bmj.f4822/rr/661826>
14. Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafer-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: Systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2015;90:12-23.
15. Muñoz M, García-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part II: Iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol*. 2011;64:287-96.
16. Locatelli F, Bárány P, Covic A, de Francisco A, del Vecchio L, Goldsmith D, et al., ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney disease: Improving global outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: A European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1346-59.
17. Schrijvers D, de Samblanx H, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of

- anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v244-7.
18. Alsaleh K, Alotaibi GS, Almodaimegh HS, Aleem AA, Kouroukis CT. The use of preoperative erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in patients who underwent knee or hip arthroplasty: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Arthroplasty.* 2013;28:1463-72.
 19. Henry DH, Dahl NV, Auerbach MA. Thrombocytosis and venous thromboembolism in cancer patients with chemotherapy induced anemia may be related to ESA induced iron restricted erythropoiesis and reversed by administration of IV iron. *Am J Hematol.* 2012;87:308-10.
 20. Kulnigg-Dabsch S, Schmid W, Howaldt S, Stein J, Mickisch O, Waldhör T, et al. Iron deficiency generates secondary thrombocytosis and platelet activation in IBD: The randomized, controlled thromboVIT trial. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1609-16.
 21. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2013;368:1210-9.
 22. Kansagara D, Dyer E, Englander H, Fu R, Freeman M, Kagen D. Treatment of anemia in patients with heart disease: A systematic review. *Ann Intern Med.* 2013;159:746-57.
 23. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Martín-Montañez E, Auerbach M. Perioperative anemia management in colorectal cancer patients: A pragmatic approach. *World J Gastroenterol.* 2014;20:1972-85.
 24. Muñoz M, Leal-Noval S, García-Erce JA. Eritropoyetina humana recombinante, ¿una alternativa válida para el tratamiento de la anemia del paciente crítico? *Med Clin (Barc).* 2009;132:749-55.
 25. Ehrenreich H, Weissenborn K, Prange H, Schneider D, Weimar C, Wartenberg K, et al., EPO Stroke Trial Group. Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke.* 2009;40:e647-56.
 26. Robertson CS, Hannay HJ, Yamal JM, Gopinath S, Goodman JC, Tilley BC, Epo Severe TBI Trial Investigators. Effect of erythropoietin and transfusion threshold on neurological recovery after traumatic brain injury. A randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:36-47.
 27. Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: A systematic review of the literature. *Anesthesiology.* 2010;113:482-95.
 28. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al., CRASH-2 trial collaborators. 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.
 29. Muñoz M, Páramo JA. Antifibrinolytic agents in current anaesthetic practice: Use of tranexamic acid in lower limb arthroplasty. *Br J Anaesth.* 2014;112:766-7.
 30. Ker K, Beecher D, Roberts I. Topical application of tranexamic acid for the reduction of bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7:CD010562.
 31. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;3:CD001886.
 32. Ker K, Prieto-Merino D, Roberts I. Systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of tranexamic acid on surgical blood loss. *Br J Surg.* 2013;100:1271-9.
 33. Perel P, Ker K, Morales Uribe CH, Roberts I. Tranexamic acid for reducing mortality in emergency and urgent surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD010245.
 34. Roberts I, Shakur H, Ker K, Coats T, CRASH-2 Trial collaborators. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;1:CD004896.
 35. Gurusamy KS, Pissanou T, Pikhart H, Vaughan J, Burroughs AK, Davidson BR. Methods to decrease blood loss and transfusion requirements for liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;12:CD009052.
 36. Gluud LL, Klingenberg SL, Langholz E. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD006640.
 37. 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.
 38. Okamura K, Nakagawa I, Hidaka S, Okada Y, Kubo T, Kato T. [Perioperative changes of blood coagulability evaluated by thromboelastography (TEG) in patients undergoing total knee and total hip arthroplasty] Japanese. *Masui.* 2007;56:645-9.
 39. 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.
 40. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos ya autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica [consultado 18 Jun 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/instruccTramitacion.htm>
 41. Takagi H, Manabe H, Kawai N, Goto SN, Umemoto T. Aprotinin increases mortality as compared with tranexamic acid in cardiac surgery: A meta-analysis of randomized head-to-head trials. *Interact Cardiovasc Thorac Sur.* 2009;9:98-101.
 42. Howell N, Senanayake E, Freemantle N, Pagano D. Putting the record straight on aprotinin as safe and effective: Results from a mixed treatment meta-analysis of trials of aprotinin. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145:234-40.
 43. Hutton B, Joseph L, Fergusson D, Mazer CD, Shapiro S, Tinmouth A. Risks of harms using antifibrinolytics in cardiac surgery: Systematic review and network meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ.* 2012;345:e5798.
 44. Meybohm P, Herrmann E, Nierhoff J, Zacharowski K. Aprotinin may increase mortality in low and intermediate risk but not in high risk cardiac surgical patients compared to tranexamic acid and e-aminocaproic acid-A meta-analysis of randomised and observational trials of over 30.000 patients. *PLoS One.* 2013;8:e58009.
 45. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: An updated European guideline. *Crit Care.* 2013;17:R76.
 46. Kozek-Langenecker S, Fries D, Spahn DR, Zacharowski K. Fibrinogen concentrate: Clinical reality and cautious Cochrane recommendation. *Br J Anaesth.* 2014;112:784-7.
 47. Sørensen B, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M, Rossaint R. Clinical review: Prothrombin complex concentrates-Evaluation of safety and thrombogenicity. *Crit Care.* 2011;15:201.
 48. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, Kamler M, Kottenberg E, Thielmann M, et al. First-line therapy 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.
 49. Carvalho MC, Rodrigues AG, Conceição LM, Galvão ML, Ribeiro LC. Prothrombin complex concentrate (Octaplex): A Portuguese experience in 1,152 patients. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012;23:222-8.
 50. Desmettre T, Dehours E, Samama CM, Jhundo S, Pujeau F, Guillaudin C, et al. Reversal of vitamin K antagonist (VKA) effect in patients with severe bleeding: A French multicenter observational study (Octiplex) assessing the use of prothrombin complex concentrate (PCC) in current clinical practice. *Crit Care.* 2012;16:R185.
 51. Dentali F, Marchesi C, Pierfranceschi MG, Crowther M, Garcia D, Hylek E, et al. Safety of prothrombin complex concentra-

- tes for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonist. A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2011;106:429–38.
52. Majeed A, Eelde A, Agren A, Schulman S, Holmström M. Thromboembolic safety and efficacy of prothrombin concentrates complex in the emergency reversal of warfarin. *Thromb Res.* 2012;129:146–51.
 53. Leal-Noval SR, López Irizo R, Bautista-Paloma J, Casado M, Arellano-Orden V, Leal-Romero M, et al. Efficacy of the prothrombin complex concentrate prothromplex in patients requiring urgent reversal of vitamin K antagonists or presenting with uncontrolled bleeding: A retrospective, single center study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013;24:862–8.
 54. Sarode R, Milling TJ, Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: A randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation.* 2013;128:1234–43.
 55. Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke A, Schmidt DS, Knoerzer D, Hochleitner G, et al. Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during major aortic replacement surgery. *Anesthesiology.* 2013;118:40–50.
 56. Wikkelsø A, Lunde J, Johansen M, Stensballe J, Wetterslev J, Møller AM, et al. Fibrinogen concentrate in bleeding patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD008864.
 57. Guidet E, Soni N, Della Rocca G. A balanced view of balanced solutions. *Crit Care.* 2010;14:325.
 58. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med.* 2013;369:1243–51.
 59. Morgan TJ. The ideal crystalloid - what is 'balanced'? *Curr Opin Crit Care.* 2013;19:299–307.
 60. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008;358:125–39.
 61. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med.* 2012;367:1901–11.
 62. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012;367:124–34.
 63. Reinhart K, Perner A, Sprung CL, Jaeschke R, Schortgen F, Johan Groeneveld AB, et al., European Society of Intensive Care Medicine. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2012;38:368–83.
 64. Padhi S, Bullock I, Li L, Stroud M, on behalf of the Guideline Development Group. Intravenous fluid therapy for adults in hospital: Summary of NICE guidance. *BMJ.* 2013;347:f7073.
 65. Chappell D, Jacob M. Hydroxyethyl starch - The importance of being earnest. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2013;21:61.
 66. Moral V, Aldecoa C, Asuero MS. Tetrastarch solutions: Are they definitely dead? *Br J Anaesth.* 2013;111:324–7.
 67. Sánchez CA, Asuero MS, en representación del Grupo de Colaboradores Científicos. Controversias sobre la utilización de las soluciones de almidón (hidroxietil-almidones). ¿Está contraindicado el uso de hidroxietil-almidones de bajo peso molecular? *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2014;6:299–303.
 68. Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declère AD, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: The CRISTAL randomized trial. *JAMA.* 2013;310:1809–17.
 69. Meybohm P, van Aken H, de Gasperi A, Hert SD, Rocca GD, Girbes AR, et al. Re-evaluating currently available data and suggestions for planning randomised controlled studies regarding the use of hydroxyethyl-starch in critically ill patients - A multidisciplinary statement. *Critical Care.* 2013;17:R166.
 70. Thomas-Rueddel DO, Vlasakov V, Reinhart K, Jaeschke R, Rueddel H, Hutagalung R, et al. Safety of gelatin for volume resuscitation-A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2012;38:1134–42.
 71. Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: Systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *Br Med J.* 2014;349:g4561.
 72. Orbegozo Cortés D, Rayo Bonor A, Vincent JL. Isotonic crystalloid solutions: A structured review of the literature. *Br J Anaesth.* 2014;112:968–81.
 73. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA.* 2012;308:1566–72.
 74. Sherwood MW, Wang Y, Curtis JP, Peterson ED, Rao SV. Patterns and outcomes of red blood cell transfusion in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2014;311:836–43.
 75. Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A, Lichstein E, Mukherjee D. Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction. A meta-analysis and diversity-adjusted study sequential analysis. *JAMA Intern Med.* 2013;173:132–9.
 76. Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR. Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery - Systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2012;256:235–44.
 77. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al. Red blood cell transfusion: A clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med.* 2012;157:49–58.
 78. Foss NB, Kristensen MT, Jensen PS, Palm H, Krashennikoff M, Kehlet H. The effects of liberal versus restrictive transfusion thresholds on ambulation after hip fracture surgery. *Transfusion.* 2009;49:227–34.
 79. Pinheiro de Almeida J, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, Pinto Marinho de Almeida E, Fukushima JT, Osawa EA, et al. Transfusion requirements in surgical oncology patients: A prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology.* 2015;122:29–38.
 80. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, et al., TITRE2 Investigators. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2015;372:997–1008.
 81. Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, Chaitman B, Kelsey SF, Triulzi DJ, et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J.* 2013;165:964–71.
 82. Vincent JL, Sakr Y, Sprung C, Harboe S, Damas P. Are blood transfusions associated with greater mortality rates? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients study. *Anesthesiology.* 2008;108:31–9.
 83. Sakr Y, Lobo S, Knuepfer S, Esser E, Bauer M, Settmacher U, et al. Anemia and blood transfusion in a surgical intensive care unit. *Crit Care.* 2010;14:R92.
 84. Park DW, Chun BC, Kwon SS, Yoon YK, Choi WS, Sohn JW, et al. Red blood cell transfusions are associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock: A propensity-matched analysis. *Crit Care Med.* 2012;40:3140–5.
 85. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 1999;340:409–17. Erratum in: *N Engl J Med.* 1999;340:1056.
 86. Walsh TS, Boyd JA, Watson D, Hope D, Lewis S, Krishan A, et al. Restrictive versus liberal transfusion strategies for older mechanically ventilated critically ill patients: A randomized pilot trial. *Crit Care Med.* 2013;41:2354–63.
 87. De Gast-Bakker DH, de Wilde RB, Hazekamp MG, Sojak V, Zwaginga JJ, Wolterbeek R, et al. Safety and effects of two red blood cell transfusion strategies in pediatric cardiac surgery

- patients: A randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2013;39:2011-9.
88. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368:11-21.
 89. Parker MJ. Randomised trial of blood transfusion versus a restrictive transfusion policy after hip fracture surgery. *Injury.* 2013;44:1916-8.
 90. Prick B, Jansen A, Steegers E, Hop W, Essink-Bot M, Uyl-de Groot C, et al. Transfusion policy after severe postpartum haemorrhage: A randomised non-inferiority trial. *BJOG.* 2014;121:1005-14.
 91. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371:1381-91.
 92. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Kuhn L, et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2014;311:1317-26.
 93. Carson JL, Sieber F, Cook DR, Hoover DR, Noveck H, Chaitman BR, et al. Liberal versus restrictive blood transfusion strategy: 3-year survival and cause of death results from the FOCUS randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;6736:62286-8.
 94. Leal-Noval SR, Arellano-Orden V, Maestre-Romero A, Muñoz-Gómez M, Fernández-Cisneros V, Ferrándiz-Millón C, et al. Impact of national transfusion indicators on appropriate blood usage in critically ill patients. *Transfusion.* 2011;51:1957-65.
 95. Colomina MJ, de Miguel M, Pelavsky A, Castellá D. Appropriateness of red blood cell use in orthopedic surgery and traumatology: Analysis of transfusion practice. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2012;22:129-35.
 96. Leal-Noval SR, Muñoz-Gómez M, Jiménez-Sánchez M, Cayuela A, Leal-Romero M, Puppo-Moreno A, et al. Red blood cell transfusion in non-bleeding critically ill patients with moderate anemia: Is there a benefit? *Intensive Care Med.* 2013;39:45-53.
 97. Ferraris VA, Davenport DL, Saha SP, Austin PC, Zwischenberger JB. Surgical outcomes and transfusion of minimal amounts of blood in the operating room. *Arch Surg.* 2012;147:49-55.
 98. Vamvakas EC. Reasons for moving toward a patient-centric paradigm of clinical transfusion medicine practice. *Transfusion.* 2013;53:888-901.