



medicina *intensiva*

www.elsevier.es/medintensiva



DOCUMENTO DE CONSENSO

2013. Documento Sevilla de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. Actualización del Documento Sevilla ☆,☆☆

Q1 S.R. Leal-Noval^{a,*}, M. Muñoz^a, M. Asuero^b, E. Contreras^c, J.A. García-Erce^c,
J.V. Llau^b, V. Moral^b, J.A. Páramo^c, M. Quintana^a, M. Basora^b, F.J. Bautista-Paloma^d,
E. Bisbe^b, J.L. Bóveda^a, A. Castillo-Muñoz^d, M.J. Colomina^b, C. Fernández^c,
E. Fernández-Mondéjar^a, C. Ferrándiz^a, A. García de Lorenzo^a, C. Gomar^b,
A. Gómez-Luque^b, M. Izuel^d, V. Jiménez-Yuste^d, E. López-Briz^d,
M.L. López-Fernández^c, J.A. Martín-Conde^d, B. Montoro-Ronsano^d, C. Paniagua^b,
J.A. Romero-Garrido^d, J.C. Ruiz^a, R. Salinas-Argente^c, C. Sánchez^b, P. Torradabella^a,
V. Arellano^a, A. Candela^d, J.A. Fernández^b, E. Fernández-Hinojosa^a y A. Puppo^{a,◇}

^a Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)

^b Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR)

^c Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), Transfusión Sanguínea (SETS), Trombosis y Hemostasia (SETH)

^d Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

Recibido el 9 de diciembre de 2012; aceptado el 19 de diciembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Alternativas a la transfusión;
Anemia;
Hemoglobina;
Fibrinógeno

Resumen La transfusión de sangre alogénica (TSA) no es inocua, y como consecuencia han surgido múltiples alternativas a la misma (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, el grado de anemia, la política transfusional, la disponibilidad de las ATSA y el criterio personal, estas 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

☆ Este documento se publica simultáneamente en Revista Española de Anestesiología y Reanimación, Medicina Intensiva, Farmacia Hospitalaria y Blood Transfusion.

☆☆ Avalado por las Sociedades Españolas (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).

◇ Los autores y filaciones están relacionados en el anexo1.

0210-5691/\$ - see front matter © 2012 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2012.12.013>

Cómo citar este artículo: Leal-Noval SR, et al. 2013. Documento Sevilla de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. Actualización del Documento Sevilla. Med Intensiva. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2012.12.013>

19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31

un documento de consenso para el buen uso de la ATSA. Un panel de expertos de las 6 sociedades ha 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 hematíes.

Se definen las ATSA como toda medida farmacológica y no farmacológica encaminada a disminuir la transfusión de concentrado de hematíes, 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 Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

© 2012 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53

KEYWORDS

Alternatives to allogeneic blood transfusion;
Anemia;
Haemoglobin;
Fibrinogen

The 2013 Seville Consensus Document on alternatives to allogenic blood transfusion. An update on the Seville Document

Abstract Since allogeneic blood transfusion (ABT) is not harmless, multiple alternatives to ABT (AABT) have emerged, though there is great variability in their indications and appropriate use. This variability results from the interaction of a number of factors, including the specialty of the physician, knowledge and preferences, the degree of anemia, transfusion policy, and AABT availability. Since AABTs are not harmless and may not meet cost-effectiveness criteria, such variability is unacceptable.

The Spanish Societies of Anesthesiology (SEDAR), Hematology and Hemotherapy (SEHH), Hospital Pharmacy (SEFH), Critical Care Medicine (SEMICYUC), Thrombosis and Hemostasis (SETH) and Blood Transfusion (SETS) have developed a Consensus Document for the proper use of AABTs. A panel of experts convened by these 6 Societies have conducted a systematic review of the medical literature and have developed the *2013 Seville Consensus Document on Alternatives to Allogeneic Blood Transfusion*, which only considers those AABT aimed at decreasing the transfusion of packed red cells.

AABTs are defined as any pharmacological or non-pharmacological measure aimed at decreasing the transfusion of red blood cell concentrates, while preserving patient safety. For each AABT, the main question formulated, positively or negatively, is: «Does this particular AABT reduce the transfusion rate or not?» All the recommendations on the use of AABTs were formulated according to the Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology.

© 2012 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

Resumen de recomendaciones y sugerencias para disminuir la tasa transfusional

Recomendación 1A

Recomendamos:

- *Terapia transfusional restrictiva* en pacientes anémicos, sin hemorragia activa.
- Administración perioperatoria de *ácido tranexámico* (ATX) en pacientes intervenidos de cirugía cardiaca.
- Administración de *hierro* (Fe) iv en pacientes oncológicos, para prevenir la anemia inducida por la quimioterapia y/o radioterapia, como administración coadyuvante de otros agentes eritropoyéticos.
- Administración de *eritropoyetina humana recombinante* (rHuEPO) en el periodo preoperatorio o perioperatorio, en pacientes sometidos a cirugía ortopédica programada.

No recomendamos:

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

Recomendación 1B

Recomendamos:

- *Recuperación perioperatoria de sangre autóloga* (RSA) en cirugía de artroplastia de rodilla y cadera.
- *RSA* en el periodo perioperatorio de cirugía cardiaca con circulación extracorpórea.
- *RSA* en el periodo intraoperatorio de la cirugía de reparación de rutura de aneurisma de aorta abdominal (AAA).
- Administración de *ácido épsilon-aminocaproico* (ϵ -ACA) en el periodo perioperatorio de pacientes intervenidos de cirugía cardiaca.

17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31

- Administración de *ATX* en el periodo perioperatorio de pacientes intervenidos de cirugía hepática.
- Administración de *ATX* en pacientes sangrantes politraumatizados.
- Administración de *Fe iv* en pacientes con anemia posparto.
- Administración de *Fe iv* en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

No recomendamos:

- *Donación preoperatoria de sangre autóloga* (DPSA) en procedimientos quirúrgicos que generalmente requieran la transfusión de 2 o menos unidades de concentrado de hematies.
- *Hemodilución aguda normovolémica* (HAN) en cirugía mayor.
- Administración de ϵ -ACA en el periodo perioperatorio de pacientes intervenidos de cirugía ortopédica.
- Administración de *Fe oral* en el periodo postoperatorio de pacientes intervenidos de cirugía de prótesis de rodilla (PTR), prótesis de cadera (PTC), revascularización miocárdica y en pacientes críticos (quirúrgicos o quemados).

Recomendación 1C

Recomendamos:

- *DPSA* en cirugía ortopédica. Solo en pacientes con pérdidas moderadas-severas de sangre (requiriendo 3 o más unidades de concentrado de hematies).
- *RSA* en el periodo perioperatorio de cirugía de columna, junto con otras técnicas de ahorro de sangre.
- *Tromboelastografía* (TEG) en pacientes quirúrgicos o traumatizados con hemorragia grave.
- Administración de *concentrados de complejo protrombínico* (CCP) en pacientes previamente tratados con *antagonistas de la vitamina K* (AVK) y que presentan *hemorragia intracraneal* (HIC).
- Administración de *fibrinógeno* (FBN) en pacientes traumatizados con hemorragia grave. Siempre que la TEG o el estudio de coagulación documenten déficit de FBN.
- Administración de fluidos en pacientes con pérdidas leves o moderadas de sangre.

Sugerencias 2A

Sugerimos:

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

Sugerencias 2B

Sugerimos:

- *DPSA* en el periodo perioperatorio de pacientes intervenidos de resección de neoplasia colorrectal, próstata o hepática. Se sugiere el uso coadyuvante de rHuEPO.
- *DPSA* en el periodo perioperatorio de pacientes sometidos a cirugía cardiaca electiva con circulación extracorpórea.
- La administración de *FBN* en el periodo perioperatorio de pacientes sometidos a cirugía cardiaca, de reparación de aneurisma abdominal, cistectomía radical o hemorragia obstétrica. Siempre que la TEG o el estudio de coagulación documenten déficit de FBN.
- *Fe oral* en el periodo preoperatorio de la cirugía de cáncer de colon y cirugía ortopédica.
- La administración de *Fe iv* en el periodo preoperatorio de pacientes anémicos que van a ser sometidos a cirugía ortopédica, ginecológica o digestiva.
- La administración de *Fe iv* en el periodo perioperatorio de pacientes sometidos a cirugía ortopédica, con alta probabilidad de desarrollar anemia perioperatoria.
- 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.
- La administración de *fluidos* en pacientes con sangrado crítico.

Sugerencias 2C

Sugerimos:

- *RSA* en pacientes sometidos a cirugía tumoral hepática, cirugía urológica, traumatismos abdominales, cesárea o ruptura de embarazo ectópico.
- La administración de *CCP* en pacientes no tratados previamente con AVK y que presentan traumatismo sangrante, hemorragia periquirúrgica o insuficiencia hepática aguda. Siempre que la TEG o el estudio de coagulación documenten déficit de factores de coagulación.
- La administración de *CCP*, en lugar de plasma fresco congelado (PFC) o factor VII recombinante activado (rFVIIa) en pacientes previamente tratados con AVK y en quienes se precisa revertir urgentemente la anticoagulación.
- La administración de *rFVIIa* en pacientes con hemorragia crítica o refractaria, incluyendo HIC, hemorragia posparto y hemorragia en el periodo periquirúrgico de la cirugía cardiaca o hepática.
- La administración de *Fe iv* en el periodo postoperatorio de pacientes intervenidos de cirugía cardiaca, ortopédica, ginecológica tumoral o cesárea.

No hay evidencia para recomendar o sugerir. 0

No hay evidencia para recomendar o sugerir la administración de perfluorocarbonados (PrFC) o hemoglobinas glucosiladas (HBOC).

Justificación y objetivos

El Documento Sevilla (DS) sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica (ATSA) fue publicado en 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 la 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 FBN); 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 evidencia y formular recomendaciones (metodología Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation [GRADE]); y, por último, 6) la incorporación como miembro de pleno derecho de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

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 el número de unidades de concentrado de hematíes transfundidas y/o el 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 6 sociedades científicas de ámbito nacional correspondientes a las especialidades de Anestesiología y Reanimación, Hematología y Hemoterapia, Medicina Intensiva y Farmacia Hospitalaria: Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR), Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), Sociedad Española de Transfusión Sanguínea (SETS), Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) y SEFH. Estas sociedades han seleccionado a los miembros del panel encargados de configurar y redactar la presente ADS, actuando sus presidentes como observadores. Cada una de estas sociedades estuvo representada por 6 miembros, excepto las 3 sociedades hematológicas (SEHH, SETS y SETH), que participaron conjuntamente con 6 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 Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation

La elección de la metodología GRADE se fundamentó en que esta 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 una 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 la 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 está 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 (por ejemplo, disponibilidad de recursos) o las preferencias del mismo. Por el contrario, una *recomendación 2C* indica que está 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 una mayor claridad, el panel definió la población de pacientes a quienes va dirigida la intervención recomendada, su seguridad y, siempre que fue posible, indicó cómo debía implementarse. Finalmente, ha de tenerse en cuenta que para algunas intervenciones no fue posible

255 establecer una recomendación basada en la evidencia
256 (*Recomendación 0*).

257 Alternativas a la transfusión de sangre 258 alogénica no farmacológicas

259 Se clasifican en terapia transfusional restrictiva, DPSA, HAN
260 y RSA.

261 Terapia transfusional restrictiva en pacientes no 262 sangrantes

263 Pacientes críticos, politraumatizados y/o quirúrgicos, sin 264 afectación cardiológica y/o del sistema nervioso central

265 *Recomendamos la TCH para mantener cifras de hemoglo-*
266 *lina (Hb) entre 70 y 90 g/L, con objeto de disminuir la*
267 *tasa transfusional. 1A.*

268 Estudios controlados realizados en pacientes críticos
269 eurolémicos adultos⁵ y niños⁶, incluyendo pacientes qui-
270 rúrgicos, han documentado que la mayoría de las personas
271 pueden tolerar cifras de Hb tan bajas como 70-80 g/L^{7,8}, y
272 estos niveles de Hb son los recomendados por la Asociación
273 Americana de Bancos de Sangre⁸. La tolerancia del paciente
274 a la anemia normovolémica está condicionada por la reserva
275 cardiopulmonar, el volumen y velocidad de las pérdidas san-
276 guíneas, y el carácter agudo o crónico de la anemia.

277 Pacientes críticos, politraumatizados y/o quirúrgicos, 278 con afectación cardiológica y/o del sistema nervioso 279 central

280 *Recomendamos la TCH para mantener cifras de Hb entre*
281 *80 y 100 g/L, con objeto de disminuir la tasa transfusio-*
282 *nal. 1A.*

283 Se ha documentado que los pacientes con cardiopata-
284 tía isquémica y/o intervenidos de cirugía cardíaca tienen
285 una pobre tolerancia a la anemia⁹. Los pacientes anémicos
286 con cardiopatía isquémica sintomática y/o disfunción
287 cerebral pueden precisar cifras más altas de Hb. Los pacien-
288 tes anémicos (hematocrito < 33%) mayores de 65 años y
289 con infarto agudo de miocardio mejoran su resultado clí-
290 nico cuando se corrige la anemia con la TCH¹⁰. La eficacia
291 de la transfusión está ligada al grado de anemia e isque-
292 mia miocárdica. Los pacientes anémicos (< 120 g/L de Hb)
293 con elevación del ST mejoran su resultado clínico con la
294 TCH¹¹. Por el contrario, los pacientes con anemia ligera y
295 aquellos con isquemia, pero sin elevación del ST, pueden
296 empeorar el resultado clínico con la TCH⁹. Los pacien-
297 tes intervenidos de cirugía cardíaca, sin datos de isquemia
298 perioperatoria, toleran cifras de Hb de 80 g/L sin incre-
299 mentar la morbimortalidad^{9,12,13}. Un estudio reciente¹⁴ ha
300 documentado que los pacientes cardiopatas, octogenarios,
301 intervenidos de fractura de cadera, no empeoran su
302 resultado clínico cuando se transfunden acorde a la sinto-
303 matología clínica o umbral transfusional menor o igual de
304 80 g/L, en comparación con pacientes transfundidos liberal-
305 mente, esto es, con umbral de 100 g/L.

306 Debido a su alta tasa metabólica, el cerebro tiene poca
307 tolerancia a la anemia, precisando de una oferta de oxígeno

continua y abundante. Como la Hb es el principal compo-
nente del transporte de oxígeno, la anemia podría afectar
negativamente la función cerebral¹⁵, en pacientes con trau-
matismo craneoencefálico, hemorragia subaracnoidea y/o
accidente cerebrovascular isquémico. Es probable, aunque
no se ha documentado taxativamente, que los pacientes
anémicos con disfunción cerebral grave precisen niveles dis-
cretamente más altos de Hb¹⁵⁻¹⁷.

Seguridad

En pacientes quirúrgicos eurolémicos, 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 morbimortalidad ni de la duración de la
estancia hospitalaria, mientras que reduce tanto el porcen-
taje de pacientes transfundidos como el volumen de sangre
alogénica que se administra. Los pacientes críticos, sobre
todos con afectación aguda de la función cerebral y/o car-
diológica, pueden presentar peores resultados clínicos si se
permiten cifras bajas de Hb. Sin embargo, aunque la anemia
puede incrementar la morbimortalidad, la TCH no revierte,
necesariamente, sus efectos deletéreos.

Resumen

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

Donación preoperatoria de sangre autóloga

La DPSA es una modalidad de autotransfusión que consiste
en la extracción, en los días o semanas previos a la inter-
vención, 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.

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 pro-
venientes de estudios aleatorizados controlados (RCT) y
observacionales mostraron una reducción del 20% de la tasa
transfusional. Sin embargo, en la mayor parte de estos estu-
dios no se establecieron criterios de transfusión (que podrían
disminuir el efecto positivo de la DPSA). Además, el 60-70%
de los pacientes con DPSA recibió algún tipo de transfusión,
autóloga o alogénica, y el 40% de las unidades deposita-
das no se utilizaron¹⁸⁻²². La administración preoperatoria
de rHuEPO²³ o la recuperación perioperatoria de sangre²⁴
son al menos tan eficaces como la DPSA en disminuir los
requerimientos transfusionales.

360 *Recomendamos el uso de DPSA para reducir la tasa*
361 *transfusional en procedimientos de cirugía ortopédica*
362 *mayor, que requieran generalmente ≥ 3 U/paciente, pre-*
363 *ferentemente con tratamiento coadyuvante con Fe y/o*
364 *rHuEPO. 1C.*

365 Estudios observacionales en pacientes sometidos a pro-
366 cedimientos ortopédicos con alto volumen de hemorragia
367 indican que la DPSA reduce significativamente la tasa trans-
368 fusional en la revisión de PTC y en la corrección de escoliosis,
369 no utilizándose hasta el 30% de las unidades depositadas^{25,26}.
370 Se ha comprobado que en cirugía protésica la utilización
371 de rHuEPO, como coadyuvante del programa de DPSA, dis-
372 minuye la exposición a TSA en mayor cuantía que la DPSA
373 como única técnica, aunque se incluyeron pocos pacientes
374 y esta alternativa no resultó coste-efectiva¹. Además, en
375 cirugía de escoliosis o cirugía vertebral compleja en la pobla-
376 ción pediátrica, el tratamiento coadyuvante con rHuEPO,
377 con/sin Fe intravenoso, permite un mejor cumplimiento del
378 programa de DPSA, con una significativa reducción de la
379 exposición a TSA cuando se compara con DPSA como única
380 técnica^{27,28}. Finalmente, la administración concomitante
381 con Fe iv puede mejorar la respuesta a la rHuEPO, redu-
382 ciendo su dosis y mejorando la relación coste-efectividad
383 de esta estrategia²⁹.

384 **Cirugía cardíaca electiva**

385 *Sugerimos el uso de DPSA para reducir la tasa transfu-*
386 *sional, en procedimientos electivos de cirugía cardíaca*
387 *bajo circulación extracorpórea (CEC) en adultos. 2B.*

388 Los resultados de estudios observacionales grandes indi-
389 can que la donación de 2 unidades era la estrategia más
390 efectiva para evitar la TSA con el menor incremento de
391 costes^{22,30}. En algunos estudios, el tratamiento coadyuvante
392 con rHuEPO ha mejorado los resultados de la DPSA en cirugía
393 cardíaca en adultos y niños¹.

394 **Cirugía oncológica**

395 *Sugerimos el uso de la DPSA para reducir la tasa transfu-*
396 *sional en pacientes sometidos a cirugía para la resección*
397 *de neoplasias sólidas. 2B.*

398 Los resultados de diversos RCT y estudios observacionales
399 sugieren que la DPSA reduce hasta en un 30% los requeri-
400 mientos transfusionales en cirugía de cáncer colorectal³¹,
401 prostatectomía³² y resección hepática³³, mejorando los
402 resultados con tratamiento coadyuvante con rHuEPO³¹⁻³³.

403 **Seguridad**

404 La DPSA estaría contraindicada de forma permanente en
405 pacientes con marcadores serológicos víricos positivos,
406 enfermedad cardiovascular grave y, de forma temporal, en
407 infecciones bacterianas activas, Hb menor de 10 g/dL o
408 peso menor de 10 kg³⁴. Los resultados de un metaanálisis
409 reciente¹⁸ indicaron que la DPSA reduce la tasa transfusio-
410 nal sin incrementar la morbimortalidad. No obstante, debe
411 recordarse que la incidencia de efectos adversos durante
412 la DPSA es superior a la de la donación altruista y que la
413 DPSA aumenta el riesgo de recibir cualquier tipo de transfu-
414 sión. Es obligatorio por ley desechar tanto las unidades no

utilizadas, como aquellas con marcadores serológicos posi- 415
tivos, y comunicar los efectos adversos al sistema nacional 416
de hemovigilancia³⁵. 417

418 **Resumen**

419 La DPSA estaría indicada en pacientes sometidos a pro- 419
cedimientos quirúrgicos electivos en los que el riesgo 420
de transfusión es superior al 30-50% (generalmente con 421
Hb < 14,5 g/dL) y/o en pacientes con dificultad para encon- 422
trar sangre alogénica compatible que se niegan a recibir TSA. 423
El riesgo de recibir TSA se reduce aún más si se asocia a 424
rHuEPO y Fe en cirugías que requieren el predepósito de 425
3 o más unidades. Finalmente, debemos recordar que la 426
DPSA solo debería implementarse en aquellos pacientes en 427
los que la fecha de la intervención esté garantizada. 428

429 **Hemodilución aguda normovolémica**

430 La HAN consiste en la extracción y anticoagulación de un 430
volumen determinado de sangre y su sustitución simultánea 431
por cristaloides y/o coloides para mantener la normovolemia. 432
Aunque se ha utilizado la HAN extrema y otros tipos 433
de hemodilución, la HAN moderada hasta alcanzar gene- 434
ralmente valores de hematocrito del 25-30% es la más 435
empleada. Se utiliza en intervenciones de cirugía mayor 436
con hemorragia moderada-grave y habitualmente se realiza 437
después de la inducción a la anestesia y antes de la fase 438
hemorrágica de la cirugía. 439

440 **Cirugía mayor**

441 *No recomendamos el uso rutinario de la HAN como téc-*
442 *nica única de ahorro de sangre, dada su escasa eficacia*
443 *para disminuir la tasa transfusional. 1B.* 444

445 Los resultados de 2 metaanálisis de 42 RCT mostraron una 445
pequeña reducción significativa de la tasa transfusional^{18,36}. 446
Sin embargo, la eficacia de la HAN quedó prácticamente eli- 447
minada cuando existía un protocolo de transfusión y cuando 448
se asoció o se comparó con otras técnicas de ahorro de TSA 449
(DPSA, ácido tranexámico e hipotensión controlada)^{18,36,37}. 450

450 **Seguridad**

451 La HAN solo debería utilizarse en aquellas instituciones en 451
las que pueda implementarse la logística para la extrac- 452
ción de sangre, llevar a cabo la reposición de la volemia sin 453
menoscabo de la atención al paciente, y seguir las recomen- 454
daciones de la *Guía sobre la transfusión de componentes*
455 *sanguíneos y derivados plasmáticos*³⁸. Las bolsas pueden 456
conservarse en quirófano a temperatura ambiente durante 457
un máximo de 6 h y administrarse en orden inverso al de su 458
extracción. Aunque en la mayor parte de los estudios ana- 459
lizados no se observó que la HAN se asociara a un aumento 460
del riesgo de morbimortalidad, la calidad de la evidencia a 461
este respecto es moderada-baja^{36,37}. Se ha asociado el uso 462
de HAN con un incremento de las tasas de fracaso renal en 463
adultos³⁹ y de alteraciones del desarrollo psicomotor en los 464
niños⁴⁰, ambos sometidos a cirugía cardíaca. Por el contra- 465
rio, el uso de HAN se asoció con disminución del riesgo de 466
infección postoperatoria en cirugía ortopédica⁴¹. 467

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 Hb 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 distintas de la HAN, 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

La 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 la recolección y reinfusión de la sangre procedente de los drenajes postoperatorios. Cuando no se efectúa recuperación intraoperatoria, la postoperatoria se realiza habitualmente con dispositivos que recuperan y reinfunden sangre total filtrada y no lavada.

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 redujo 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 lumbosacra 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}.

Cirugía cardíaca

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

En cirugía cardíaca con CEC, la recuperación y reinfusión de la sangre lavada del campo quirúrgico y del reservorio de cardiotorax reduce el porcentaje de pacientes expuestos a TSA con respecto a los controles, 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.

Cirugía vascular mayor

Recomendamos el uso de la RSA intraoperatoria para disminuir la tasa transfusional en cirugía vascular para la reparación de AAA. 1B.

En cirugía electiva de AAA, los resultados de diversos estudios han demostrado que la utilización de la RSA intraoperatoria redujo casi en 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.

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 RCT 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.

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 morbilidad 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 cardíaca 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

575 cirugía tumoral y cesárea es controvertida. En cirugía tumo-
576 ral, los resultados de un metaanálisis reciente muestran que
577 la RSA no aumenta la incidencia de recidiva o metástasis
578 tumoral⁶¹.

579 Resumen

580 La RSA intraoperatoria estaría indicada en pacientes some-
581 tidos a cirugía electiva en la que se prevé un sangrado mayor
582 de 1.500 mL y pueda recuperarse al menos el equivalente a
583 1,5-2 unidades de concentrado de hemáties. Por su parte, el
584 uso de la recuperación postoperatoria de sangre no lavada
585 estaría restringido a pacientes con Hb < 15 g/dL interveni-
586 dos de cirugía protésica programada en la que se espere
587 un sangrado postoperatorio entre 500 y 1.000 mL, y pueda
588 recuperarse al menos el equivalente a una unidad de TSA¹.
589 Las recomendaciones realizadas están limitadas por el hecho
590 de que la mayoría de los ensayos aleatorizados examinados
591 fueron pequeños y no fue posible ocultar adecuadamente el
592 tratamiento, lo que pudo influir en la práctica transfusional.

593 Tromboelastografía. Manejo de la coagulación a la 594 cabecera del paciente

595 La TEG es un método que valora las propiedades viscoe-
596 lásticas de la coagulación de forma global (*modelo celular*
597 de la coagulación). Presenta los resultados gráficamente,
598 permitiendo valorar la formación y la lisis del coágulo
599 en menos de 10 min. Puede ser realizada a la cabecera
600 del paciente (*point-of-care*) y tiene las siguientes ven-
601 tajadas sobre los tests convencionales de la coagulación:
602 1) Rapidez en la obtención de resultados, conduciendo
603 a decisiones clínicas precoces, y 2) valoración global de
604 la coagulación en sangre total^{62,63}. Hasta el 35% de los
605 pacientes traumatizados sangrantes presentan alteraciones
606 de los tests de coagulación cuando acuden al hospital.
607 La llamada *coagulopatía aguda traumática*⁶⁴ es un factor
608 independiente de mal pronóstico y necesita ser tratada
609 precoz y agresivamente. Por otra parte, los pacientes
610 quirúrgicos manifiestan diferentes alteraciones de la coa-
611 gulación, que deben tratarse de forma individualizada. La
612 TEG permite la administración individualizada de hemo-
613 componentes (concentrados de plasma y plaquetas) y de
614 concentrados de factores de coagulación (FBN y complejo
615 protrombínico).

616 Paciente sangrante con traumatismo grave

617 *Recomendamos el uso de TEG para guiar la reposición de*
618 *factores de coagulación y reducir la tasa transfusional.*
619 *1C.*

620 Los pacientes con traumatismos sangrantes pueden pre-
621 sentar alteraciones tempranas (en los 30 min que siguen al
622 traumatismo) de la coagulación, incluyendo hipocoagulabili-
623 dad, hipercoagulabilidad y/o hiperfibrinólisis^{62,63}. Al menos
624 una veintena de estudios han documentado que el uso de
625 TEG permite un más eficiente manejo de la coagulación y
626 puede reducir la tasa transfusional^{62,64}.

Paciente sangrante quirúrgico

627 *Recomendamos el uso de TEG para guiar la reposición de*
628 *factores de coagulación y reducir la tasa transfusional.*
629 *1C.*
630

631 Un estudio retrospectivo que incluyó más de 3.000
632 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, documentó que
633 la TEG disminuye significativamente las tasas transfusional
634 y de fenómenos tromboembólicos⁶⁵. Estudios retrospectivos
635 que incluyeron un bajo número de pacientes intervenidos de
636 cirugía vascular, hepática y obstétrica, concluyeron que la
637 TEG reduce la tasa transfusional y permite el tratamiento
638 precoz de las alteraciones de la coagulación^{66,67}.

Seguridad

639 La TEG no tiene riesgos para el paciente. No obstante,
640 no valora la función plaquetaria, por lo que los pacientes
641 con disfunción plaquetaria deben de valorarse con otras
642 tecnologías⁶³.
643

Resumen

644 La TEG es una técnica útil para la valoración precoz de las
645 alteraciones de la coagulación y permite la administración
646 selectiva de hemocomponentes y factores de la coagulación.
647 Aunque su uso se asocia con una disminución significativa
648 de la transfusión de hemoderivados, no disminuye la alta
649 mortalidad del paciente con sangrado grave⁶⁷.
650

651 Alternativas farmacológicas a la transfusión de 652 sangre alogénica

653 Se clasifican en ATSA farmacológicas para disminuir el san-
654 grado, incrementar la eritropoyesis y favorecer el transporte
655 de oxígeno.

656 Alternativas farmacológicas a la transfusión de 657 sangre alogénica para disminuir el sangrado

658 La reducción de las pérdidas sanguíneas perioperatorias es
659 primordial a la hora de disminuir la exposición del paciente a
660 la TSA. Puede conseguirse con un manejo adecuado de anti-
661 agregantes y anticoagulantes, con el mantenimiento de la
662 normotermia, hipotensión controlada, inducida o permisiva,
663 la realización de una hemostasia quirúrgica cuidadosa y,
664 cuando sea posible, de una cirugía mínimamente invasiva,
665 el uso selectivo de drenajes, y en su caso, con la mínima
666 presión de aspiración. Finalmente, debe valorarse la admi-
667 nistración de fármacos que, al incrementar los niveles de los
668 factores de coagulación, puedan favorecer la formación del
669 coágulo, aseguren su estabilidad y/o retrasen su lisis.

Concentrado de complejo protrombínico

670 Los CCP son derivados plasmáticos que contienen cantida-
671 des variables de los factores de coagulación II, IX y X (CCP
672 de «3 factores», comercializados en EE. UU.) o de los fac-
673 tores de coagulación II, VII, IX y X (CCP de «4 factores»⁶⁸),
674 comercializados en Europa). Los 3 CCP de «4 factores» que
675 se comercializan en España son de eficacia similar, pero tie-
676 nen diferencias moderadas en su composición. Para evitar
677

trombogenicidad tras su administración, los CCP contienen proteína C, proteína S, antitrombina III y/o heparina⁶⁸.

Pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K 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 *International Normalized Ratio* (INR) se alcanza en virtualmente todos los pacientes, entre 10 y 30 min tras la administración de CCP⁶⁹⁻⁷¹. 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.

Pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K y hemorragia intracranial. Recomendamos la administración de CCP para disminuir el sangrado. 1C.

La HIC es el evento más grave asociado con la anti-coagulación 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 HIC⁷⁵⁻⁷⁸. La mortalidad en las primeras 24h 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}.

Pacientes no tratados con antagonistas de la vitamina K, 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 hemáties 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 hemáties, 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 déficit de factores hepatodependientes secundario a insuficiencia hepática aguda⁸⁷.

Pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K y que precisan revertir de forma inmediata la anti-coagulación. Complejo protrombínico frente a plasma fresco congelado y factor VII recombinante activado. 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 PFC contiene cantidades variables de todos los factores de coagulación. Aunque no se ha establecido la dosis óptima, suelen recomendarse dosis de 15 ml/kg, no obstante, podrían ser necesarias dosis tan altas como 30 ml/kg 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 hepatodependiente, aunque el CCP no tiene FBN 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 min con CCP); 5) menor volumen de administración (a la dosis sugerida, se necesitan, al menos, 1.000 ml de PFC en un paciente de 70 kg, lo que puede provocar sobrecarga circulatoria asociada a transfusión (TACO) y lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI)⁶⁹⁻⁷¹. 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 HIC 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 elevada tasa de efectos tromboembólicos desaconseja el uso sistemático de rFVIIa en pacientes con hemorragia crítica inducida por AVK⁹¹.

Dosis. En la HIC la administración de 25-50 U/kg de CCP aminora el crecimiento del hematoma, corrige el INR en menos de 30 min 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 porcentaje de factores plasmáticos, por lo que se debe convertir el INR a dicha proporción. El cálculo de la dosis se realiza mediante la expresión: unidades de

Tabla 1 Cálculo de la dosis

| | INR | % factores plasmáticos |
|-----------------------|---------|------------------------|
| Rango supratrapéutico | >5 | 5 |
| Rango terapéutico | 4-4,9 | 10 |
| | 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 |

factores de CCP = (% nivel deseado de factores - % nivel actual de factores) × peso en kg. Ejemplo: varón de 80 kg con INR de 7,5 a quien se desea disminuir el INR a 1,5. El cálculo de la dosis sería: $(40 - 5) \times 80 = 2.800$ UI de CCP. El siguiente esquema es útil para el cálculo de la dosis⁹³ (tabla 1).

Seguridad. Se han descrito tasas variables, pero bajas, de fenómenos tromboembólicos, 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 tromboembólicos clínicamente relevantes. La mayoría de los autores describen el CCP como un fármaco seguro⁹⁴.

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 (2 C). Exceptuamos de este bajo grado de recomendación a los pacientes con HIC (1 C), en quienes una muestra más amplia de estudios retrospectivos y al menos 2 prospectivos han documentado una disminución del crecimiento del hematoma. El CCP podría ser potencialmente útil (2 C) en pacientes sangrantes y no tratados con AVK.

Fibrinógeno

La presencia de niveles adecuados de 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 esta es un factor independiente de mal resultado clínico⁶²⁻⁶⁶.

El FBN es el primer factor plasmático en deplecionarse en la hemorragia activa; además, los niveles prequirúrgicos de FBN son predictivos del sangrado perquirúrgico^{66,95,96}. Hay 3 formas de aportar FBN: 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 min)^{97,98}.

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 1 C) administrar FBN en todos los casos de sangrado grave, siempre que la TEG muestre déficit de FBN y/o los niveles plasmáticos del mismo 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 TEG reduce la tasa transfusional y puede mejorar el resultado clínico^{62-67,95,96,100,101}.

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 min) 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 TEG, 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.

Dosis. El PFC contiene aproximadamente 2 g/L de FBN, por lo que se requieren 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^{97,100}, 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.

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.

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 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 AXN y ϵ -ACA. No consideramos el uso de aprotinina al haber sido retirada del mercado. El ATX y el ϵ -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 ϵ -ACA.

Cirugía ortopédica mayor. Sugerimos el tratamiento con ATX 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 perioperatorio 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 los volúmenes del sangrado y de TSA, pero generalmente no afecta al porcentaje de pacientes que reciben TSA¹¹²⁻¹¹⁴.

No recomendamos la administración de ϵ -ACA para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional. 1B.

Los resultados de un metaanálisis no muestran un efecto beneficioso sobre la disminución de TSA en pacientes de cirugía ortopédica (RR: 0,73; IC 95% 0,20-1,73)¹¹⁵.

Cirugía cardíaca. Recomendamos el tratamiento con ATX 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 reoperación 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 ϵ -ACA para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional. 1B.

En cirugía cardíaca con CEC, la administración de ϵ -ACA redujo los requerimientos de TSA y las reexploraciones por sangrado¹¹⁶. Por otra parte, en el estudio BART, ϵ -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 ácido acetilsalicílico¹²⁰.

Cirugía hepática

Recomendamos el tratamiento con ATX 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.

Otras cirugías. Sugerimos el tratamiento con ATX para disminuir el sangrado y/o la tasa transfusional en pacientes sometidos cirugía ginecológica o urológica. 2A.

En cesárea electiva, un 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.

Pacientes politraumatizados con hemorragia significativa. Recomendamos el tratamiento con ATX 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 h 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 combate mostró una asociación entre la administración de ATX y menores incidencias de coagulopatía y de mortalidad, especialmente entre los pacientes que necesitaron transfusión masiva¹²⁶.

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

En un metaanálisis que incluyó pacientes con úlcus y erosiones de mucosas tratados con ATX iv 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.

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

- PTR y PTC: una dosis inicial de 10-15 mg/kg perioperatoriamente, seguida o no de la infusión de 1 mg/kg/h

- 1013 durante 4-6 h o de la repetición de la dosis inicial en el
- 1014 postoperatorio.
- 1015 - Columna: una dosis inicial de 20-100 mg/kg, seguida de la
- 1016 infusión de 10 mg/kg/h durante 4-6 h.
- 1017 - Cirugía cardiaca con CEC y trasplante hepático: dosis ini-
- 1018 cial de 30 mg/kg seguida de la infusión de 16 mg/kg/h
- 1019 hasta el final de la cirugía (más 2 mg/kg en el circuito
- 1020 de CEC).
- 1021 - Cirugía cardiaca sin CEC: dosis inicial de 1 g, seguida de la
- 1022 infusión de 200-400 mg/h hasta el final de la cirugía.
- 1023 - Uso tópico en cirugía cardiaca y ortopédica de 1-3 g.
- 1024 - Trasplante hepático: dosis inicial de 30 mg/kg seguida de
- 1025 la infusión de 16 mg/kg/h hasta el final de la cirugía.
- 1026 - Cesárea: 1 g preoperatorio.
- 1027 - Prostatectomía: dosis inicial de 500 mg/20 min seguida de
- 1028 la infusión de 250 mg/h hasta el final de la cirugía.
- 1029 - Politraumatismos: 1 g en 10 min en las primeras 8 h del
- 1030 traumatismo, seguido de la infusión de 1 g en 8 h.
- 1031 - Hemorragia gastrointestinal: 3-6 g/día iv durante 3 días.

1032 Por su parte, el ϵ -ACA solo parece eficaz en cirugía car-

1033 diaca. En el estudio BART se utilizó una dosis inicial de 10 g

1034 seguida de la infusión de 2 g/h hasta el final de la cirugía

1035 (no se añadió medicación al circuito de CEC)¹¹⁹.

1036 **Seguridad.** En lo que se refiere a la seguridad, a pesar

1037 de que se ha atribuido a estos agentes riesgo trombogé-

1038 nico basándose en aportaciones individuales a la literatura

1039 médica, los estudios anteriormente analizados no han

1040 demostrado que el uso de antifibrinolíticos aumente el riesgo

1041 de episodios trombóticos, incluyendo infarto de miocardio,

1042 accidente cerebrovascular, trombosis venosa o embolia pul-

1043 monar, ni de mortalidad. Se ha descrito un incremento de

1044 la frecuencia de convulsiones postoperatorias en pacien-

1045 tes de cirugía cardiaca que recibieron dosis altas de ATX,

1046 especialmente en aquellos con antecedentes de disfunción

1047 renal^{128,129}.

1048 **Resumen.** Los agentes antifibrinolíticos sintéticos (ATX y

1049 ϵ -ACA) se utilizan en un amplio abanico de condiciones

1050 hemorrágicas o de riesgo hemorrágico. Han mostrado efi-

1051 cacia en la reducción de las pérdidas sanguíneas, de las

1052 necesidades transfusionales y del número de reinterven-

1053 ciones por sangrado en cirugía y politraumatismos. Con la

1054 excepción de la cirugía cardiaca, la eficacia del ATX parece

1055 superior a la del ϵ -ACA. Sin embargo, los estudios aleato-

1056 rizados no han demostrado que el uso de antifibrinolíticos

1057 aumente el riesgo de episodios trombóticos, ni de morta-

1058 lidad. En cirugía ortopédica se necesitan más estudios de

1059 seguridad antes de establecer una recomendación definitiva

1060 de estos fármacos, donde su uso está fuera de las indicacio-

1061 nes aprobadas.

1062 Desmopresina

1063 La *desmopresina* (DDAVP) es un análogo sintético de la vaso-

1064 presina que muestra propiedades hemostáticas derivadas

1065 de su capacidad de incrementar la adhesividad plaquetaria

1066 (aumenta la expresión del receptor GPIb plaquetario) y de

1067 incrementar los niveles plasmáticos de los factores VIII y von

1068 Willebrand desde sus lugares de producción en las células

1069 endoteliales.

1070 *Pacientes sometidos a cirugía electiva. No recomen-*

1071 *amos el tratamiento con DDAVP para disminuir el sangrado*

1072 *y/o la tasa transfusional en pacientes sometidos a cirugía*

1073 *electiva sin enfermedad de von Willebrand. 1A.*

1074 Un metaanálisis realizado sobre 18 estudios con un total

1075 de 1.295 pacientes ha determinado que la administración

1076 de DDAVP no redujo las pérdidas sanguíneas ni la tasa

1077 transfusional¹³⁰.

1078 **Dosis.** El incremento de los niveles plasmáticos de factor

1079 von Willebrand se produce unos 60 min después de la admi-

1080 nistración de 0,3 μ g/kg⁻¹ de DDAVP, independientemente de

1081 su vía de administración (iv, subcutánea o nasal), pudiéndose

1082 mantener su efecto 5-10 h. No obstante, debe recordarse

1083 que este fármaco produce taquifilaxia, o sea, el agotamiento

1084 de las reservas del factor von Willebrand endotelial por la

1085 reiteración de dosis con pérdida de efectividad a las 24 h¹.

1086 **Seguridad.** No se han observado efectos estadísticamente

1087 significativos sobre la mortalidad, el infarto de miocardio,

1088 o la tasa de reintervención por sangrado, en los pacientes

1089 tratados con DDAVP, en comparación con el grupo control¹³⁰.

1090 **Resumen.** La DDAVP incrementa la adhesividad plaquetaria

1091 y los niveles plasmáticos de los factores VIII y von Willebrand.

1092 Se utiliza con éxito en la prevención y control de la hemorra-

1093 gía en pacientes afectados de enfermedad de von Willebrand

1094 leve o moderada, pero fuera de este contexto, su eficacia

1095 no está demostrada. Por tanto, no se recomienda la adminis-

1096 tración preoperatoria de DDAVP en pacientes quirúrgicos sin

1097 trastornos hemorrágicos congénitos, ya que no disminuye el

1098 volumen de sangrado ni las TSA.

1099 Factor VII activado recombinante

1100 El rFVIIa es un preparado con propiedades procoagulantes,

1101 que fue desarrollado inicialmente para el tratamiento de la

1102 hemorragia en pacientes hemofílicos con inhibidores contra

1103 los factores VIII y IX, y en pacientes con hemofilia adquirida.

1104 En Europa, la autorización se extiende a pacientes con defi-

1105 ciencia selectiva de factor VII y trombostenia de Glanzmann.

1106 *Pacientes con hemorragia refractaria a la hemostasia*

1107 *quirúrgica y soporte hemoterápico. Sugerimos el uso de*

1108 *rFVIIa para el tratamiento de hemorragia grave refracta-*

1109 *ria. 2C.*

1110 El rFVIIa se ha empleado en pacientes con hemorragia

1111 crítica en el contexto de diferentes procedimientos qui-

1112 rúrgicos y no quirúrgicos, como trauma, cirugía cardiaca

1113 y hepática o hemorragia posparto. Sin embargo, no se ha

1114 observado efecto beneficioso sobre la mortalidad y solo

1115 un efecto variable sobre la morbilidad y requerimientos

1116 transfusionales^{99,131-133}. Si bien se han publicados diversas

1117 revisiones y metaanálisis indicando, en algunos casos, una

1118 reducción de la necesidad de transfusión, no existe una clara

1119 indicación para su uso. Un estudio en pacientes con trauma y

1120 hemorragia activa fue suspendido al observarse tasas simila-

1121 res de mortalidad entre los grupos tratado y placebo (12 vs.

1122 11%)¹³⁴. De forma similar, no se observó efecto beneficioso

1123 en pacientes con HIC o secundaria a varices esofágicas^{135,136}.

1124 Una revisión sistemática en la que se evaluó el rFVIIa

1125 en 5 indicaciones: HIC, cirugía cardiaca, trauma, tras-

1126 plante hepático y prostatectomía, concluyó que no hay

1127 evidencia de reducción de la mortalidad con el rFVIIa y

1128 que, en algunas de las indicaciones, aumenta el riesgo de

1129 tromboembolismo¹³⁷.

Dosis. Si bien las dosis de rFVIIa 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.

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 4.000 sujetos, la incidencia de eventos trombóticos arteriales fue de 5,5%, y de eventos coronarios, de 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.

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.

Alternativas farmacológicas a la transfusión de sangre alogénica para incrementar la eritropoyesis

Hierro

Es bien conocido que el nivel preoperatorio de 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 (Fe y vitaminas C, B₁, B₆, B₁₂ y fólico) y hormonas (eritropoyetina, tiroideas y esteroideas). Ante la falta de información sobre otros hematínicos, solo se analiza el posible beneficio de la administración de Fe oral e iv para evitar o reducir la tasa transfusional. No se recomienda la vía intramuscular.

Hierro oral.

Cirugía de cáncer de colon u ortopédica. Tratamiento preoperatorio. Sugerimos el tratamiento con Fe oral para mejorar el nivel prequirúrgico de Hb 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 Hb 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^{142,143}.

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

Cirugía (mix). Los resultados de diversos RCT 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.

Pacientes quirúrgicos. Tratamiento preoperatorio. Sugerimos el tratamiento con Fe iv en pacientes anémicos, para mejorar los niveles de Hb 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 Hb preoperatoria y reducir la TSA¹⁴⁹. Sin embargo, en un RCT en cáncer de colon, la administración de Fe iv sacarosa no aumentó el nivel de Hb, aunque sí hubo una tendencia a una menor tasa transfusional¹⁵⁰.

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.

Pacientes quirúrgicos. Tratamiento postoperatorio. Sugerimos el tratamiento con Fe iv para mejorar los niveles de Hb 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 Hb 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}.

Anemia posparto moderada o grave. Recomendamos el tratamiento con Fe iv para la corrección de la anemia y la disminución de la tasa transfusional. 1B.

1244 La administración de Fe iv sacarosa^{162,163} o
1245 carboximaltosa^{164,165} mejoró la anemia, los niveles de
1246 ferritina, la calidad de vida y la tasa transfusional.

1247 *Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.*
1248 *Recomendamos el tratamiento con Fe iv para la correc-*
1249 *ción de la anemia y la ferropenia, y reducir la tasa*
1250 *transfusional. 1B.*

1251 La administración de Fe iv sacarosa^{166,167} o
1252 carboximaltosa¹⁶⁸, en comparación con Fe oral, es más
1253 eficaz en la corrección de la anemia y la reposición de los
1254 depósitos de Fe, produciendo, además, una menor tasa de
1255 efectos secundarios. El tratamiento con Fe carboximaltosa
1256 se ha mostrado superior al tratamiento con Fe sacarosa¹⁶⁹.

1257 *Paciente oncológico. Sugerimos la administración de*
1258 *Fe iv, sin agentes estimulantes de la eritropoyesis, para*
1259 *prevenir el descenso de Hb producido por la quimiotera-*
1260 *pia/radioterapia y reducir la tasa transfusional. 2B.*

1261 Los datos acumulados de 2 estudios realizados en
1262 134 pacientes afectas de cáncer ginecológico y tratadas con
1263 quimioterapia y/o radioterapia asociadas, mostraron que la
1264 administración de Fe iv mejoró los niveles de Hb y redujo la
1265 tasa transfusional^{170,171}.

1266 *Recomendamos el tratamiento con Fe iv, como coadyu-*
1267 *vante del tratamiento con agentes estimuladores de la*
1268 *eritropoyesis (AEE), para la corrección de la anemia indu-*
1269 *cida por quimioterapia y mejorar la tasa transfusional.*
1270 *1A.*

1271 Un metaanálisis¹⁷² documentó que la administración de
1272 Fe iv más AEE corrige la anemia y mejora la tasa transfusio-
1273 nal, sin aumentar los efectos adversos. Además, puede ser
1274 coste-efectivo, porque permite disminuir las dosis de AEE¹⁷³.

1275 *Dosis. Fe oral.* Existe una enorme variabilidad en el con-
1276 tenido de Fe elemental entre las distintas formulaciones
1277 de Fe oral. Para el tratamiento de la anemia preoperatoria
1278 recomendamos una dosis de 100 mg de Fe elemental/día
1279 durante 2-6 semanas, en función del tiempo disponible hasta
1280 la cirugía. En pacientes críticos, el único RCT publicado uti-
1281 lizó sulfato ferroso 325 mg/día¹⁴⁷.

1282 *Fe iv.* Se debe administrar la cantidad de Fe neces-
1283 aria para cubrir la deficiencia total de Fe (DTH),
1284 utilizando la fórmula de Ganzoni (DTH=[Hb objetivo - Hb
1285 actual] × peso × 0,24 + 500), añadiendo 200 mg más por cada
1286 500 ml de sangre perdida. La dosificación dependerá del pre-
1287 parado utilizado:

- 1288 - Fe sacarosa: 3 mg/kg/sesión, máximo 200 mg/sesión,
1289 máximo 600 mg/semana.
- 1290 - Carboximaltosa de Fe: 20 mg/kg/sesión, máximo
1291 1.000 mg/sesión, máximo 1.000 mg/semana.
- 1292 - Fe dextrano de bajo peso molecular: hasta
1293 20 mg/kg/sesión.

1294 *Seguridad.* No se han descrito efectos adversos graves,
1295 aunque el número de pacientes quirúrgicos incluidos en los
1296 ensayos es insuficiente para extraer conclusiones. La fre-
1297 cuencia de efectos adversos graves con el Fe iv no dextrano
1298 es extremadamente baja¹⁷⁴ y significativamente inferior a
1299 los efectos adversos de la transfusión convencional¹⁷⁵. Una

pequeña proporción de enfermos tratados con Fe dextrano
presentan reacciones anafilácticas y, en mayor medida,
anafactoides. Respecto al 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 admi-
nistración de Fe iv en pacientes con infección activa.

Resumen. La deficiencia de Fe y la ferropenia son fre-
cuentes 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 reduc-
ción de la tasa transfusional. En principio, siempre que sea
posible y se disponga del tiempo necesario, estos se deberán
aportar en forma Fe oral (por ejemplo, sulfato ferroso) por
su bajo coste, fácil administración y aceptable tolerancia.
Sin embargo, si existe malabsorción, mala tolerancia o es
necesario acelerar la respuesta al tratamiento, estaría ple-
namente 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 rHuEPO, obtenida por ingeniería genética, fue inicial-
mente autorizada para tratar la anemia de la insuficiencia
renal crónica. Tras su administración por vía subcutánea
o iv, mimetiza los efectos de la eritropoyetina endógena
estimulando la eritropoyesis, al inhibir la apoptosis de los
precursores eritroides y promover su proliferación y madu-
ración 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.

Cirugía ortopédica programada. Recomendamos la
administración preoperatoria o perioperatoria 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 lo sea también. 1A.

En un metaanálisis sobre 3 ensayos aleatorizados sobre
684 pacientes con anemia moderada y candidatos a ciru-
gía protésica, la administración preoperatoria de rHuEPO
redujo significativamente el riesgo de recibir TSA¹⁷⁹. Pos-
teriormente, 2 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.

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

Cirugía cardíaca. En un metaanálisis de RCT sobre el uso
de eritropoyetina en pacientes anémicos candidatos a ciru-
gía cardíaca con CEC, la administración de rHuEPO redujo
la tasa transfusional¹⁸³. Más recientemente, 3 RCT 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 CEC¹⁸⁴⁻¹⁸⁶. Sin embargo, no hay evidencia de que la rHuEPO acelere la recuperación de anemia postoperatoria en estos pacientes¹⁵⁷.

Cáncer gastrointestinal. Varios RCT, principalmente en pacientes con cáncer colorrectal, han mostrado un aumento de los niveles de Hb 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 iv¹⁸⁷⁻¹⁸⁹.

Pacientes críticos. No recomendamos el uso de rHuEPO para tratar la anemia y reducir la tasa transfusional en pacientes que no tengan una indicación previa, con la posible excepción de aquellos 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 mermar la mortalidad¹⁹⁰. Además, solo 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 años), 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 craneoencefálico grave¹⁹³.

Dosis. Cirugía ortopédica. Se han aprobado 2 protocolos distintos de administración de rHuEPO en cirugía ortopédica: 4 dosis de 600 UI/kg/semana subcutáneas comenzando 3 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 2 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^{156,180,183-185,194,195}, especialmente con terapia coadyuvante con Fe iv.

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 tromboembólica¹⁹⁶. Sin embargo, los RCT 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 trombóticos 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 iv, así como prestar especial atención a la profilaxis antitrombótica y quizás antiagregante plaquetaria^{191,197,198}.

Resumen. La rHuEPO está indicada para corregir la anemia y evitar la TSA de pacientes de 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 13g/dl, en los que además este no parece inducir un aumento en la incidencia de complicaciones trombóticas. No obstante, debe tenerse en cuenta la baja incidencia de estos efectos adversos, y que la mayoría de los 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 antitrombótica 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 utilización 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.

Alternativas a la transfusión de sangre alogénica para incrementar el transporte de oxígeno

Cristaloides y coloides

La corrección de la hipovolemia mediante la administración iv 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 solo 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* (ClNa 1,8-7,2%) pueden mejorar la hipovolemia y tendrían las teóricas ventajas de una corrección más rápida de la hipovolemia y una 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 hidroxietil 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, tienen una vida media intravascular corta (2-3 h) y su capacidad expansora es limitada (70-80%). Los HEA al 6% tienen una vida intravascular media más larga (6-8 h) y mayor capacidad expansora (80-120%). Los HEA son, en la actualidad, los coloides más usados para la expansión de volumen¹⁹⁹.

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^{120,201}. 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^{202,203}.

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^{200,201}. 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 mmHg (hipotensión controlada o permisiva)²⁰⁴. 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 mayor²⁰⁵.

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 L de fluidos, presentan sangrado grave con deterioro hemodinámico o una pérdida de sangre de 150 ml/min, se recomienda la transfusión inmediata de hemoderivados²⁰⁶. 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 bajas 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^{64,83,207}, aunque otros no^{84,208,209}; 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^{84,208,210,211}. En una reciente revisión sistemática sobre este tema, los autores concluyen que faltan pruebas suficientes para indicar el uso de la ratio fija 1:1:1²¹⁰. *The European Massive Transfusion Guidelines*⁹⁹ y recientes revisiones de guías de práctica clínica^{84,208,210,211} no aportan recomendaciones específicas relativas a la ratio 1:1:1.

Hasta que no se publiquen nuevos estudios controlados, debería tenerse en cuenta que el enfoque tradicional, basado en la reposición de volumen, el control de la hemostasia y la transfusión de los hemocomponentes adecuados, puede ser válido para la inmensa mayoría de los pacientes sangrantes.

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/h 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)²⁰⁴. Pacientes con traumatismo craneoencefálico pueden precisar de la infusión de mayores cantidades de fluidos para mantener la PAS.

Las soluciones de salino hipertónicas tienen 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 es 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^{200,204}.

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 hiperclorémica²⁰⁴. 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. Aunque estos cambios parecen ser de etiología dilucional, se han descrito incrementos en el sangrado, sobre todo en pacientes con cirugía cardiaca. El pentalmidón tendría menores efectos (del peso molecular y grado de sustitución). Una reciente revisión de la Biblioteca Cochrane Plus concluyó que en los 63 RCT 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 cirugía²¹². Los pacientes sépticos reanimados con coloides, en lugar de cristaloides, tuvieron tasas más elevadas de mortalidad y fracaso renal²¹³.

Resumen. Las soluciones cristaloides son baratas, no alteran la hemostasia, no lesionan el riñón y hay gran experiencia en su empleo, aunque solo 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/h), conteniendo solo el isómero L del lactato, con el objetivo de mantener una PAS de 80-90 mmHg (hipotensión controlada o permisiva) 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, seguidos de las gelatinas, mientras que no se recomienda el uso de albúmina como expansor del plasma.

Perfluorocarbonados y hemoglobinas modificadas

Los *perfluorocarbonados* (PrFC) 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 HBOC son compuestos con capacidad transportadora de oxígeno, basados en la Hb (humana, animal o recombinante) y libres de elementos celulares.

Pacientes sangrantes y/o con necesidad de transfusión de sangre alogénica. Uso de perfluorocarbonados. 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 PrFC²¹⁴⁻²¹⁶. 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 cardiaca, no se encontraron diferencias significativas en ahorro de transfusión alogénica asociado a su uso²¹⁷.

Pacientes sangrantes y/o con necesidad de transfusión de sangre alogénica. Uso de hemoglobinas modificadas. 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 Hemopure®²¹⁸. Del mismo modo, aunque hay casos publicados en los que la administración de PolyHeme® ha podido contribuir a la supervivencia de pacientes en circunstancias extremas²¹⁹, 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 adversos²²⁰. Un ensayo clínico, diseñado como estudio de seguridad con Hemospan®, no ha detectado efectos adversos importantes²²¹, sin embargo, en la actualidad no hay ningún producto aprobado en la Unión Europea para su uso como sustituto de la transfusión de sangre.

Dosis. No es posible hacer recomendaciones referentes a las dosis.

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^{10,222}. En general, la toxicidad relacionada con los PrFC incluye trombocitopenia, activación del complemento y liberación de citocinas, bloqueo del sistema reticuloendotelial, síntomas gripales y efectos a nivel del sistema nervioso central.

Resumen. De acuerdo con la evidencia científica disponible, el papel actual de las Hb 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.

Conflicto de intereses

Los autores han declarado recibir honorarios y/o ayuda de cualquier tipo, durante los 5 últimos años solo se recogieron los intereses de los coordinadores y jefes de bloque: Santiago R. Leal-Noval (SEMICYUC): Octopharma, Baxter y Vifor-Uriach; Manuel Muñoz (SETS): Vifor Pharma, PharmaCosmos, Wellspect HealthCare y Roche; Maria Asuero (SEDAR): no conflicto; Enric Contreras (SEHH): no conflicto;

1714 José A. García-Erce (SETS): Amgen, Vifor-Uriach, Janssen,
1715 Novartis, Astra-Tech de Aztra Zeneca y Roche; Victoria Moral
1716 (SEDAR): no conflicto; Juan v. Llau (SEDAR): Baxter, CSL-
1717 Behring, Janssen, Fresenius-Kabi y Octapharma; José A.
1718 Páramo (SETH): no conflicto; Manuel Quintana (SEMICYUC):
1719 no conflicto.

1720 Agradecimientos

1721 Los autores agradecen a las Sociedades científicas y a
1722 sus presidentes, Dr Fernando Gilsanz (SEDAR), Dr José L
1723 Póveda (SEFH), Dra Carmen Burgaleta (SEHH), Dr José Cun-
1724 yat (SEMICYUC), Dr Pascual Marco (SETH) y Dr Ramón Plá
1725 (SETS) el aval concedido al documento y la lectura crítica
1726 del mismo.

1727 Anexo 1. A continuación se indican las 1728 filiaciones de los autores.

- S.R. Leal-Noval, C. Ferrándiz, v. Arellano, E.
Fernández-Hinojosa y A. Puppo. Cuidados Intensivos,
Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.
- M. Muñoz. Hematología, Medicina Transfusional, Universidad
de Málaga.
- M. Asuero. Anestesiología Ramón y Cajal, Madrid.
- E. Contreras. Hematología, Banc de Sang i Teixits, Hospital
Joan XXIII, Tarragona.
- J.A. García-Erce. Hematología, Hospital S. Jorge, Huesca.
- J.v. Llau. Anestesiología, Hospital Clínico de Valencia.
- v. Moral, P. Paniagua, J.A. Fernández. Anestesiología, Hospital
Sant Pau, Barcelona.
- J.A. Páramo. Hematología, Clínica de Navarra.
- M. Quintana, A. García de Lorenzo. Cuidados Intensivos,
Hospital La Paz, Madrid.
- M. Basora, C. Gomar. Anestesiología, Hospital Clinic Barcelona.
- 1729 F.J. Bautista Paloma. Farmacia, Hospital Virgen Rocío, Sevilla.
- E. Bisbe. Anestesiología, Consorcio Parc de Salut Mar.
- J.L. Bóveda, J.C. Ruiz. Cuidados Intensivos, Hospital Vall
d'Hebron, Barcelona.
- A. Castillo Muñoz. Agencia Tecnología Sanitaria, Junta de
Andalucía, Sevilla.
- M.J. Colomina Anestesiología, Hospital Vall d'Hebron,
Barcelona.
- C. Fernández. Hematología, Hospital Cabueñes, Asturias.
- E. Fernández-Mondéjar. Cuidados Intensivos, Hospital Virgen
de las Nieves, Granada.
- A. Gómez Luque. Anestesiología, Virgen de la Victoria, Málaga.
- M. Izuel. Farmacia, Hospital Miguel Servet, Zaragoza.
- v. Jiménez Yuste. Farmacia, Hospital La Paz, Madrid.
- E. López-Briz. Farmacia, Hospital La fe, Valencia.
- M.F. López-Fernández. Hematología, Hospital Rio Ortega,
Valladolid.

- J.A. Martín Conde. Farmacia: Hospital La Candelaria, Tenerife.
- B. Montoro-Ronsano. Farmacia. Hospital Vall d'Hebron.
- J.A. Romero Garrido. Farmacia, Hospital La Paz, Madrid.
- R. Salinas-Argente. Hematología: Hospital mutua de Terrassa,
Barcelona.
- C. Sánchez. Anestesiología, Hospital de Elda, Alicante.
- P. Torrabadella. Cuidados Intensivos, Hospital Trias i Pujol,
Barcelona.
- A. Candela. Farmacia, Hospital de Elche.

Bibliografía

1. Leal R, 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 Clin (Barc)*. 2006;127 Supl 1:3-20. 1732
2. 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. 1733
3. 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. 1734
4. 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. 1735
5. 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. 1736
6. 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. 1737
7. 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. 1738
8. 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. 1739
9. Gerbert DR. Transfusion of packed red blood cells in patients with ischemic heart disease. *Crit Care Med*. 2008;36:1068-74. 1740
10. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001;345:1230-6. 1741
11. 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. 1742
12. Möhnlé P, Snyder-Ramos SA, Miao Y, Kulier A, Böttiger BW, Levin J, et al., Multicenter Study of Perioperative Ischemia [McSPI] Research Group. Postoperative red blood cell transfusion and morbid outcome in uncomplicated cardiac surgery patients. *Intensive Care Med*. 2011;37:97-109. 1743
13. Haijar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: The TRACS randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:1559-67. 1744
14. 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. 1745

15. Leal-Noval SR, Jiménez-Sánchez M. La transfusion de hematíes incrementa la oxigenación tisular y mejora el resultado clínico (con). *Med Intensiva*. 2010;34:471-5.
16. Kramer AH, Zygun DA. Anemia and red blood cell transfusion in neurocritical care. *Crit Care*. 2009;13:R89.
17. 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.
18. Carless P, Moxey A, O'Connell D, Henry D. Autologous transfusion techniques: A systematic review of their efficacy. *Transfus Med*. 2004;14:123-44.
19. 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.
20. Feagan BG, Wong CJ, Johnston WC, Arellano R, Colterjohn N, Karkouti K, et al. Transfusion practices for elective orthopedic surgery. *CMAJ*. 2002;166:310-4.
21. Rosencher N, Kerckamp HE, Macheras G, Munuera LM, Menichella G, Barton DM, et al. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: Blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion*. 2003;43:459-69.
22. Freedman J, Luke K, Escobar M, Vernich L, Chiavetta JA. Experience of a network of transfusion coordinators for blood conservation (Ontario Transfusion Coordinators [ONTraC]). *Transfusion*. 2008;48:237-50.
23. 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.
24. Woolson ST, Wall WW. Autologous blood transfusion after total knee arthroplasty: A randomized, prospective study comparing predonated and postoperative salvage blood. *J Arthroplasty*. 2003;18:243-9.
25. Ridgeway S, Tai C, Alton P, Barnardo P, Harrison DJ. Predonated autologous blood transfusion in scoliosis surgery. *J Bone Joint Surg Br*. 2003;85:1032-6.
26. 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;31:2375-80.
27. 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.
28. 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.
29. Goodnough LT, Marcus RE. Erythropoiesis in patients stimulated with erythropoietin: The relevance of storage iron. *Vox Sang*. 1998;75:128-33.
30. 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.
31. Muñoz M, Campos A, García-Erce JA. Intravenous iron in colorectal cancer surgery. *Semin Hematol*. 2006;43 Suppl 6: S36-8.
32. 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.
33. Ishizawa T, Hasegawa K, Tsuno NH, Tanaka M, Mise Y, Aoki T, et al. Predeposit autologous plasma donation in liver resection for hepatocellular carcinoma: Toward allogeneic blood-free operations. *J Am Coll Surg*. 2009;209:206-14.
34. Comité de Acreditación en Transfusión (CAT). Estándares de Acreditación. 3ª ed. Grupo Acción Médica; 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 núm 225 de 20/9/2005.
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. Barcelona: Sociedad Española de Transfusión Sanguínea; 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 Jr JE, 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;89:777-84.
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;33:571-5.
49. Mirza AH, Aldiyami 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, Cardiomy Investigators. The cardiomy 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 Suppl:189-97.
51. Murphy GJ, Allen SM, Unsworth-White J, Lewis CT, Dalrymple-Hay MJ. Safety and efficacy of perioperative cell salvage and

- 1919 autotransfusion after coronary artery bypass grafting: A randomized trial. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:1553-9.
- 1920
- 1921 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.
- 1922
- 1923
- 1924
- 1925
- 1926 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.
- 1927
- 1928
- 1929
- 1930 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. *Ann R Coll Surg Engl.* 2005;87:475.
- 1931
- 1932
- 1933
- 1934 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.
- 1935
- 1936
- 1937
- 1938 56. Nieder AM, Carmack AJ, Sved PD, Kimm SS, Manoharan M, Soloway MS, et al. Intraoperative cell salvage during radical prostatectomy is not associated with greater biochemical recurrence rate. *Urology.* 2005;65:730-4.
- 1939
- 1940
- 1941
- 1942 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.
- 1943
- 1944
- 1945
- 1946 58. Priuli G, Darate R, Perrin RX, Lankoande J, Drouet N. Multi-centre experience with a simple blood salvage technique in patients with ruptured ectopic pregnancy in sub-Saharan West Africa. *Vox Sang.* 2009;97:317-23.
- 1947
- 1948
- 1949
- 1950 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.
- 1951
- 1952
- 1953 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.
- 1954
- 1955
- 1956 61. Waters JH, Yazer M, Chen YF, Kloke J. Blood salvage and cancer surgery: A meta-analysis of available studies. *Transfusion.* 2012;52:2167-73.
- 1957
- 1958
- 1959 62. Johansson PI. Coagulation monitoring of the bleeding traumaized patient. *Curr Opin Anesthesiol.* 2012;25:235-41.
- 1960
- 1961 63. Kozek-Langeneckerr SA. Perioperative coagulation monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesth.* 2010;24:27-40.
- 1962
- 1963 64. Frith D, Davenport R, Brohi K. Acute traumatic coagulopathy. *Curr Opin Anesthesiol.* 2012;25:229-34.
- 1964
- 1965 65. 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: A retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology.* 2011;115:1179-91.
- 1966
- 1967
- 1968 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.
- 1969
- 1970 67. Afshari A, Wikkelsø A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;3:CD007871.
- 1971
- 1972 68. Kalina U, Bickard H, Schulte S. Biochemical comparison of seven commercially available prothrombin concentrates. *Int J Clin Pract.* 2008;62:1614-22.
- 1973
- 1974 69. Bhagirath UC, O'Malley L, Crowther MA. Management of bleeding complications in the anticoagulated patient. *Semin Hematol.* 2011;48:285-94.
- 1975
- 1976 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.
- 1977
- 1978
- 1979 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.
- 1980
- 1981
- 1982 72. Lubetsky A, Hoffman R, Zimlichman R, Eldor A, Zvi J, Kostenko V, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex) for rapid reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res.* 2004;113:371-8.
- 1983
- 1984 73. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141 2 Suppl:e152S-84S.
- 1985
- 1986 74. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, et al., 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. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:944-82.
- 1987
- 1988
- 1989 75. Cucchiara B, Messe S, Sansing L, Kasner S, Lyden P. Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2008;39:2993-6.
- 1990
- 1991
- 1992 76. Flaherty ML, Tao H, Haverbusch M, Sekar P, Kleindorfer D, Kissela B, et al. Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas. *Neurology.* 2008;71:1084-9.
- 1993
- 1994
- 1995 77. Aiyagari V, Testai FD. Correction of coagulopathy in warfarin associated cerebral hemorrhage. *Curr Opin Crit Care.* 2009;15:87-92.
- 1996
- 1997 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.
- 1998
- 1999
- 2000 79. Morgenstern LB, Hemphill JC, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES, et al., American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2010;41:2108-29.
- 2001
- 2002 80. Goodnough LT, Shander A. How I treat warfarin-associated coagulopathy in patients with intracerebral hemorrhage. *Blood.* 2011;117:6091-9.
- 2003
- 2004 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.
- 2005
- 2006 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.
- 2007
- 2008 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.
- 2009
- 2010 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.
- 2011
- 2012 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.
- 2013
- 2014
- 2015
- 2016
- 2017
- 2018
- 2019
- 2020
- 2021
- 2022
- 2023
- 2024
- 2025
- 2026
- 2027
- 2028
- 2029
- 2030
- 2031
- 2032
- 2033
- 2034
- 2035
- 2036
- 2037
- 2038
- 2039
- 2040
- 2041
- 2042
- 2043
- 2044
- 2045
- 2046
- 2047
- 2048
- 2049
- 2050
- 2051
- 2052
- 2053
- 2054

- 2055 86. Schick KS, Fertmann JM, Jauch KW, Hoffmann JN. Prothrombin complex concentrate in surgical patients: Retrospective
2056 evaluation of vitamin K antagonist reversal and treatment of
2057 severe bleeding. *Crit Care*. 2009;13:R191. 2123
- 2058 87. Lorenz R, Kienast J, Otto U, Egger K, Kiehl M, Schreiter D,
2059 et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concen-
2060 trate with two virus-inactivation steps in patients with severe
2061 liver damage. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:15-20. 2124
- 2062 88. Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, Findlay GP, Collins PW.
2063 Efficacy of standard dose and 30 ml/Kg fresh frozen plasma in
2064 correcting laboratory parameters of haemostasis in critically
2065 ill patients. *Br J Haematol*. 2004;125:69-73. 2125
- 2066 89. Leal-Naval SR, Arellano V, Maestre A, Muñoz M, Fernández V,
2067 Ferrándiz C, et al. Impact of national transfusion indicators on
2068 appropriate blood usage in critically ill patients. *Transfusion*.
2069 2011;51:1957-65. 2126
- 2070 90. Illanes S, Zhou W, Schwarting S, Heiland S, Veltkamp R.
2071 Comparative effectiveness of hemostatic therapy in experi-
2072 mental warfarin-associated intracerebral hemorrhage. *Stroke*.
2073 2011;42:191-5. 2127
- 2074 91. Yuan ZH, Jiang JK, Huang WD, Zhu JY, Wang JZ. A meta-analysis
2075 of the efficacy and safety of recombinant activated factor
2076 VII for patients with acute intracerebral hemorrhage without
2077 hemophilia. *J Clin Neurosci*. 2010;17:685-93. 2128
- 2078 92. Khorsand N, Veeger NJ, Muller M, Overdiek JW, Huisman W,
2079 van Herst RM, et al. Fixed versus variable dose of prothrombin
2080 complex concentrate for counteracting vitamin K antagonist
2081 therapy. *Tranfus Med*. 2011;21:116-23. 2129
- 2082 93. Vigué D. Bench-to-bedside review: Optimising emergency
2083 reversal of vitamin K antagonists in severe haemorrhage - from
2084 theory to practice. *Crit Care*. 2009;13:209. 2130
- 2085 94. Sorensen B, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M, Rossaint R. Clin-
2086 ical review: Prothrombin complex concentrates, evaluation
2087 of safety and thrombogenicity. *Crit Care*. 2011;15:201. 2131
- 2088 95. Rahe-Meyer N, Sorensen B. Fibrinogen concentrate for mana-
2089 gement of bleeding. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1-5. 2132
- 2090 96. Ozier Y, Hunt BJ. Fibrinogen concentrate for management
2091 of bleeding: Against indiscriminate use. *J Thromb Haemost*.
2092 2011;9:6-8. 2133
- 2093 97. Solomon C, Pichlmaier U, Schoechl H, Hagl C, Raymondos K,
2094 Scheinichen D, et al. Recovery of fibrinogen after adminis-
2095 tration of fibrinogen concentrate to patients with severe
2096 bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *Br J Anaesth*.
2097 2010;104:555-62. 2134
- 2098 98. Fries D, Martini WZ. Role of fibrinogen in trauma-induced coa-
2099 gulopathy. *Br J Anaesth*. 2010;105:116-21. 2135
- 2100 99. Rossaint R, Bouillon B, Lerner V, Coats TJ, Duranteau J,
2101 Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding follo-
2102 wing major trauma: An updated European guideline. *Crit Care*.
2103 2010;14:R52. 2136
- 2104 100. Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Salinas J,
2105 Martini WZ, et al. The ratio of fibrinogen to red blood cell
2106 transfused affects survival in casualties receiving massive
2107 transfusions at an army combat support hospital. *J Trauma*.
2108 2008;64 2 Suppl:S79-85. 2137
- 2109 101. Schöchl H, Nienaber U, Maegele M, Hochleitner G, Primavesi F,
2110 Steitz B, et al. Transfusion in trauma: Thromboelastometry-
2111 guided coagulation factor concentrate-based therapy versus
2112 standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care*.
2113 2011;15:R83. 2138
- 2114 102. Mell MW, O'Neil AS, Callcut RA, Acher CW, Hoch JR, Tefera G,
2115 et al. Effect of early plasma transfusion on mortality in
2116 patients with ruptured abdominal aortic aneurysm. *Surgery*.
2117 2010;148:955-62. 2139
- 2118 103. Lancé MD, Ninivaggi M, Schols SE, Feijge MA, Oehrl SK, Kuiper
2119 GJ, et al. Perioperative dilutional coagulopathy treated with
2120 fresh frozen plasma and fibrinogen concentrate: A prospective
2121 randomized intervention trial. *Vox Sang*. 2012;103:25-34. 2140
- 2122 104. Fenger-Eriksen C, Jensen TM, Kristensen TM, Jensen KM,
Tonnesen E, Ingerslev J, et al. Fibrinogen substitution impro-
ves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl
starch in bleeding patients undergoing radical cystectomy: A
randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Thromb Haem-
most*. 2009;7:795-802. 2141
105. Bell SF, Rayment R, Collins PW, Collins RE. The use of fibrino-
gen concentrate to correct hypofibrinogenaemia rapidly during
obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anaesth*. 2010;19:218-23. 2142
106. Weiss G, Lison S, Glaser M, Herberger S, Johanning K,
Strasser T, et al. Observational study of fibrinogen concentrate
in massive hemorrhage: Evaluation of a multicenter register.
Blood Coagul Fibrinolysis. 2011;22:727-34. 2143
107. Ogawa S, Szlam F, Chen EP, Nishimura T, Kim H, Roback JD,
et al. A comparative evaluation of rotation thromboelastome-
try and standard coagulation tests in hemodilution-induced
coagulation changes after cardiac surgery. *Transfusion*.
2012;52:14-22. 2144
108. Fernández-Hinojosa E, Murillo-Cabezas F, Puppo-Moreno A,
Leal-Naval SR. Alternativas terapéuticas de la hemorragia
masiva. *Med Intensiva*. 2012;36:496-503. 2145
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. 2146
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. 2147
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. 2148
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. 2149
113. Elwatidy S, Jamjoom Z, Elgamal 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. 2150
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. 2151
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. 2152
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. 2153
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. 2154
118. Abrishami A, Chung F, Wong J. Topical application of antifibri-
nolytic drugs for on-pump cardiac surgery: A systematic review
and meta-analysis. *Can J Anaesth*. 2009;56:202-12. 2155
119. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Frenes 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. 2156
120. McIlroy 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. 2157
121. Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H, Tenvergert EM, Slooff MJ,
Porte RJ. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver 2158

- transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2007;7:185-94.
- 2191
2192
2193 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.
- 2194
2195
2196
2197 123. Gungorduk K, Yıldırım G, Asıcıoğlu 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.
- 2198
2199
2200
2201
2202 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.
- 2203
2204
2205
2206
2207 125. 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.
- 2208
2209
2210
2211
2212 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.
- 2213
2214
2215
2216 127. Henry DA, O'Connell DL. Effects of fibrinolytic inhibitors on mortality from upper gastrointestinal haemorrhage. *BMJ.* 1989;298:1142-6.
- 2217
2218
2219 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.
- 2220
2221
2222
2223 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.
- 2224
2225
2226
2227 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. CD001884.
- 2228
2229
2230
2231 131. Aguado MJ, Molina JM, Villegas R. Uso adecuado del factor VII recombinate en pacientes no hemofílicos. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2010. AETSA 2007/04.
- 2232
2233
2234
2235 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.
- 2236
2237
2238
2239 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;120:21-7.
- 2240
2241
2242
2243 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.
- 2244
2245
2246
2247 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.
- 2248
2249
2250
2251 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.
- 2252
2253
2254
2255 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.
- 2256
2257
2258 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.
- 2259
2260
2261 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.
- 2262
2263
2264
2265 140. Lidder PG, Sanders G, Whitehead E, Douie WJ, Mellor N, Lewis SJ, et al. 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.
- 2266
2267
2268
2269 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.
- 2270
2271
2272 142. Cuenca J, García-Erce JA, Martínez F, Cardona R, Pérez-Serrano L, Muñoz M. Preoperative haematinics and transfusion protocol reduce the need for transfusion after total knee replacement. *Int J Surg.* 2007;5:89-94.
- 2273
2274
2275
2276 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.
- 2277
2278
2279 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;87:213-7.
- 2280
2281
2282 145. Parker MJ. Iron supplementation for anemia after hip fracture surgery: A randomized trial of 300 patients. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92:265-9.
- 2283
2284
2285 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.
- 2286
2287
2288
2289 147. Pieracci FM, Henderson P, 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 (Larchmt).* 2009;10:9-19.
- 2290
2291
2292
2293 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.
- 2294
2295
2296
2297 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.
- 2298
2299
2300
2301 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.
- 2302
2303
2304
2305 151. Cuenca J, García-Erce JA, Muñoz M, Izuel M, Martínez AA, Herrera A. Patients with pertrochanteric hip fracture may benefit from preoperative intravenous iron therapy: A pilot study. *Transfusion.* 2004;44:1447-52.
- 2306
2307
2308
2309 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.
- 2310
2311
2312
2313 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.* 2011;51:97-104.
- 2314
2315
2316
2317
2318
2319
2320
2321
2322
2323
2324
2325
2326
2327
2328

- 2327 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. 2395
- 2328 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. 2396
- 2329 156. Cuenca J, García-Erce JA, Martínez F, Pérez-Serrano L, Herrera A, Muñoz M. Perioperative intravenous iron, with or without erythropoietin, plus restrictive transfusion protocol reduce the need for allogenic blood after knee replacement surgery. *Transfusion.* 2006;46:1112-9. 2397
- 2330 157. Madi-Jebara SN, Sleilaty GS, Achouh PE, Yasigi AG, Hadad FA, Hayek GM, et al. 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. 2398
- 2331 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. 2399
- 2332 159. Bernière J, Dehullu JP, Gall O, Murat I. Intravenous iron in the treatment of postoperative anemia in surgery of the spine in infants and adolescents. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 1998;84:319-22. 2400
- 2333 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 Anestesiol Reanim.* 2006;53:208-13. 2401
- 2334 161. Armand-Ugón R, Cheong T, Matapandewu G, Rojo-Sanchís 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. 2402
- 2335 162. Bhandal N, Russell R. Intravenous versus oral iron therapy for postpartum anaemia. *BJOG.* 2006;113:1248-52. 2403
- 2336 163. Westad S, Backe B, Salvesen 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. 2404
- 2337 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. 2405
- 2338 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. 2406
- 2339 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. 2407
- 2340 167. Lindgren S, Wikman O, Befrits R, Blom H, Eriksson A, Grännö 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;44:838-45. 2408
- 2341 168. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkova 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. 2409
- 2342 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. 2410
- 2343 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. 2411
- 2344 171. Dangsuan P, Manchana T. Blood transfusion reduction with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2010;116:522-5. 2412
- 2345 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;94:138. 2413
- 2346 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. 2414
- 2347 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. 2415
- 2348 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. 2416
- 2349 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. 2417
- 2350 177. Harju E. Empty iron stores as a significant risk factor in abdominal surgery. *J Parent Enteral Nutr.* 1988;12:282-5. 2418
- 2351 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. 2419
- 2352 179. Laupacis A, Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: A systematic review of randomized trials. *Transfus Med.* 1998;8:309-17. 2420
- 2353 180. Feagan BG, Wong CJ, Kirkley A, Johnston DWC, Smith FC, Whitsitt P, et al. Erythropoietin with iron supplementation to prevent allogeneic blood transfusion in total hip joint arthroplasty. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;133:845-54. 2421
- 2354 181. Weber EW, 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. 2422
- 2355 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 Anaesth.* 2005;52:363-8. 2423
- 2356 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. 2424
- 2357 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. 2425
- 2358 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;139:621-7. 2426
- 2359 186. Yoo YC, Shim KK, Kim JC, Jo YY, Lee JH, Kwak YL. Effect of single recombinant human erythropoietin injection on transfusion 2427

- 2463 requirements in preoperatively anemic patients undergoing
2464 valvular heart surgery. *Anesthesiology*. 2011;115:929-37.
- 2465 187. Qvist N, Boesby S, Wolff B, Hansen CP. Recombinant human
2466 erythropoietin and hemoglobin concentration at operation
2467 and during the postoperative period: Reduced need for
2468 blood transfusions in patients undergoing colorectal surgery-
2469 Prospective double-blind placebo-controlled study. *World J*
2470 *Surg*. 1999;23:30-5.
- 2471 188. Kosmadakis N, Messaris E, Maris A, Katsaragakis S, Leandros E,
2472 Konstandoulakis MM, et al. Perioperative erythropoietin
2473 administration in patients with gastrointestinal tract cancer.
2474 Prospective randomized double blind study. *Ann Surg*.
2475 2003;237:417-21.
- 2476 189. Christodoulakis M, Tsiftsis DD, Hellenic Surgical Oncology
2477 Perioperative EPO Study Group. Preoperative epoetin alfa in
2478 colorectal surgery: A randomized, controlled study. *Ann Surg*
2479 *Oncol*. 2005;12:718-25.
- 2480 190. Zarychansky R, Turgeron AB, McIntyre L, Fergusson DA.
2481 Erythropoietin-receptor agonist in critical ill patients:
2482 A meta-analysis of randomised controlled trials. *CMAJ*.
2483 2007;177:725-34.
- 2484 191. Muñoz M, García-Erce JA, Leal-Noval SR. ¿La eritropoyetina
2485 humana recombinante es aún una alternativa válida para el
2486 tratamiento de la anemia del paciente crítico? *Med Clin (Barc)*.
2487 2009;132:749-55.
- 2488 192. Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, May A, Pearl RG, Heard S,
2489 et al. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill
2490 patients. *N Engl J Med*. 2007;357:965-76.
- 2491 193. Talving P, Lustenberger T, Inaba K, Lam L, Mohseni S, Chan L,
2492 et al. Erythropoiesis-stimulating agent administration and survival
2493 after severe traumatic brain injury: A prospective study.
2494 *Arch Surg*. 2012;147:251-5.
- 2495 194. Rosencher N, Poisson D, Albi A, Aperce M, Barré J, Samama M.
2496 Two injections of erythropoietin correct moderate anemia
2497 in most patients awaiting orthopedic surgery. *Can J Anesth*.
2498 2005;52:160-5.
- 2499 195. Gonzalez-Porrás JR, Colado E, Conde MP, Lopez T, Nieto MJ,
2500 Corral M. An individualized pre-operative blood saving protocol
2501 can increase pre-operative haemoglobin levels and reduce the
2502 need for transfusion in elective total hip or knee arthroplasty.
2503 *Transfus Med*. 2009;19:35-42.
- 2504 196. Stowell CP, Jones SC, Enny C, Langholff W, Leitz G. An
2505 open-label, randomized, parallel-group study of perioperative
2506 epoetin alfa versus standard of care for blood conservation in
2507 major elective spinal surgery: Safety analysis. *Spine (Phila Pa*
2508 *1976)*. 2009;34:2479-85.
- 2509 197. Dahl NV, Henry DH, Coyne DW. Thrombosis with erythropoietic
2510 stimulating agents: Does iron-deficient erythropoiesis play a
2511 role? *Semin Dial*. 2008;21:210-1.
- 2512 198. Basora M, Fita G, Matute P, Díaz-Ricart M. Safety concerns
2513 about perisurgical epoetin treatment: Should we add
2514 antiplatelet drugs to perisurgical epoetin alfa treatment? *J*
2515 *Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007;21:623-4.
- 2516 199. Roberts I, Alderson P, Bunn F, Chinnock P, Ker K, Schierhout G.
2517 Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically
2518 ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;4:CD000567.
- 2519 200. Pargger H, Studer W, Ruttimann U. Volume therapy in
2520 hypotensive trauma patients. *Schweiz Med Wochenschr*.
2521 2000;130:1509-15.
- 2522 201. Søreide E, Deakin CD. Pre-hospital fluid therapy in the critically
2523 injured patient-A clinical update. *Injury*. 2005;36:1001-10.
- 2524 202. Nolan J. Fluid resuscitation for the trauma patient. *Resuscita-*
2525 *tion*. 2001;48:57-69.
- 2526 203. Shafi S, Kauder DR. Fluid resuscitation and blood replacement
2527 in patients with polytrauma. *Clin Orthop Relat Res*.
2528 2004;422:37-42.
- 2529 204. Santry HP, Alam HB. Fluid resuscitation: Past, present, and the
2530 future. *Shock*. 2010;33:229-41.
- 2531 205. Kozek-Langenecker SA, Jungheinrich C, Sauermann W, van der
2532 Linden P. The effects of hydroxyethyl starch 130/0,4 (6%)
2533 on blood loss and use of blood products in major surgery: A
2534 pooled analysis of randomized clinical trials. *Anesth Analg*.
2535 2008;107:382-90.
- 2536 206. Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, Isaac J, Hamilton PJ.
2537 Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J*
2538 *Haematol*. 2006;135:634-41.
- 2539 207. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, Chisholm GB, Zarzabal
2540 LA, Schreiber MA, et al. Increased plasma and platelet to red
2541 blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused
2542 civilian trauma patients. *Ann Surg*. 2008;248:447-58.
- 2543 208. Nakstad AR, Skaga NO, Pillgram-Larsen J, Gran B, Heier HE.
2544 Trends in transfusion of trauma victims-Evaluation of changes
2545 in clinical practice. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*.
2546 2011;11:19-23.
- 2547 209. Rajasekhar A, Gowing R, Zarychanski R, Arnold DM, Lim W,
2548 Growther MA, et al. Survival of trauma patients after massive
2549 red blood cell transfusion using a high or low red blood cell
2550 to plasma transfusion ratio. *Crit Care Med*. 2011;39:
2551 1507-13.
- 2552 210. Nascimento B, Callum J, Rubenfeld G, Neto JB, Lin Y, Rizoli S.
2553 Clinical review: Fresh frozen plasma in massive bleedings -
2554 more questions than answers. *Crit Care*. 2010;14:202.
- 2555 211. Stansbury LG, Dutton RP, Stein DM, Bochicchio GV, Scalea TM,
2556 Hess JR. Controversy in trauma resuscitation: Do ratios
2557 of plasma to red blood cells matter? *Transfus Med Rev*.
2558 2009;23:255-65.
- 2559 212. Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resus-
2560 citation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*.
2561 2007;4:CD000567.
- 2562 213. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G,
2563 Aneman A, et al., 6S Trial Group; Scandinavian Critical Care
2564 Trials Group. Hydroxyethyl starch 130/0,42 versus Ringer's
2565 acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2012;367:124-34,
2566 doi:10.256/NEJMoa1204242.
- 2567 214. Riess JG. Perfluorocarbon-based oxygen delivery. *Artif Cells*
2568 *Blood Substit Immobil Biotechnol*. 2006;34:567-80.
- 2569 215. Maevisky E, Ivanitsky G, Bogdanova L, Axenova O, Karmen N,
2570 Zhiburt E, et al. Clinical results of Perftoran application: Present
2571 and future. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol*.
2572 2005;33:37-46.
- 2573 216. Cohn CS, Cushing MM. Oxygen therapeutics: Perfluorocarbons
2574 and blood substitute safety. *Crit Care Clin*. 2009;25:399-414.
- 2575 217. Verdín-Vasquez RC, Zepeda-Pérez C, Ferra-Ferrer R, Chavez-
2576 Negrete A, Contreras F, Barroso-Aranda J, et al. Use of
2577 perftoran emulsion to decrease allogeneic blood transfusion in
2578 cardiac surgery: Clinical trial. *Artif Cells Blood Substit Immobil*
2579 *Biotechnol*. 2006;34:433-54.
- 2580 218. Jahr JS, Mackenzie C, Pearce LB, Pitman A, Greenburg AG.
2581 HBOC-201 as an alternative to blood transfusion: Efficacy and
2582 safety evaluation in a multicenter phase III trial in elective
2583 orthopedic surgery. *J Trauma*. 2008;64:1484-97.
- 2584 219. Cothorn C, Moore EE, Offner PJ, Haenen JB, Johnson JL. Blood
2585 substitute and erythropoietin therapy in severely anemic Jehovah's
2586 witness. *N Engl J Med*. 2002;346:1097-8.
- 2587 220. Moore EE, Moore FA, Fabian TC, Bernard AC, Fulda GJ, Hoyt DB,
2588 et al. Human polymerized hemoglobin for the treatment of
2589 hemorrhagic shock when blood is unavailable: The USA multi-
2590 center trial. *J Am Coll Surg*. 2009;208:1-13.
- 2591 221. Olofsson C, Nygard EB, Ponzer S, Fagrell B, Przybelski R,
2592 Keipert PE, et al. A randomized, single-blind, increasing dose
2593 safety trial of an oxygen-carrying plasma expander (Hemospan)
2594 administered to orthopaedic surgery patients with spinal
2595 anaesthesia. *Transfus Med*. 2008;18:28-39.
- 2596 222. Silverman TA, Weiskopf RB. Hemoglobin-based oxygen
2597 carriers: Current status and future directions. *Anesthesiology*.
2598 2009;111:946-63.