

Transfusión en el paciente crítico

S.R. LEAL NOVAL^a, M. MUÑOZ GÓMEZ^b Y A. CAMPANARIO GARCÍA^a

^aServicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

^bFacultad de Medicina. Universidad de Málaga. Málaga.

La transfusión de sangre constituye una de las terapias más frecuentes en el paciente crítico. Aunque la transfusión puede ser útil en situaciones de pérdidas masivas de sangre y en hemodiluciones graves, su eficacia para disminuir la deuda tisular de oxígeno no ha sido documentada de manera consistente. Artículos recientes muestran una asociación entre transfusión de sangre y el aumento de la morbimortalidad en pacientes críticos. Este incremento puede deberse al efecto inmunosupresor que la sangre produce en el receptor y que está íntimamente ligado al tiempo de almacenamiento de la misma. Este artículo describe los hallazgos más recientes sobre los efectos deletéreos de la sangre y las alternativas a las transfusiones sanguíneas.

PALABRAS CLAVE: transfusión, efecto TRIM, neumonía nosocomial, enfermo crítico, transporte de oxígeno, consumo de oxígeno, inmunosupresión.

TRANSFUSION IN THE CRITICAL PATIENT

Blood transfusion is one of most frequent therapies in the critical patient. Although blood transfusion can be useful in massive blood loss and in severe hemodilution, its effectiveness to reduce tissular oxygen debt has not been consistently documented. Recent articles show a relationship between blood transfusion and increase in the morbidity and mortality in critical patients. This increase can be secondary to the immunosuppressive effect that blood causes in

the receptor and that it is closely related to the storage time. This article describes the most recent evidence on the deleterious effects of the blood and the alternatives to the blood transfusions.

KEY WORDS: transfusion, TRIM effect, nosocomial pneumonia, critically ill patient, oxygen delivery, oxygen consumption, immunosuppression.

En la era de la Medicina basada en la evidencia, es importante demostrar una adecuada relación riesgo-beneficio de las intervenciones terapéuticas. De acuerdo con este nuevo paradigma, no es admisible someter al paciente a intervenciones para las que no se haya demostrado su eficacia en términos de disminución de la mortalidad o de la morbilidad.

Desde mediados del siglo XX, la transfusión de sangre alogénica (TSA) es una de las terapias habituales de la anemia, siendo esta práctica común en el tratamiento de la anemia del paciente crítico. Un 37% de estos pacientes se transfunde durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), y un 73% si la estancia se prolonga más de una semana¹. Esta liberalidad en la prescripción de TSA parece estar ligada a la seguridad de las mismas, ya que los médicos creen que los riesgos de las TSA están controlados y, por tanto, son asumibles. Las sofisticadas técnicas de escrutinio a las que se somete la sangre donada aseguran que aun las viriasis más relacionadas con la transfusión (virus de la hepatitis B y C, y virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]) tienen una incidencia extremadamente baja².

Desafortunadamente, ésta no es una verdad para todos, ya que, de los 75 millones de unidades de sangre que se donan anualmente, al menos 13 millones no se testan para los virus de la hepatitis B, hepatitis C y VIH. En los países pobres el acceso a la sangre "segura" es financieramente prohibitivo, y las consecuencias terribles: 16 millones de infeccio-

Correspondencia: Dr. S.R. Leal Noval.
Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias.
Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Avda. de Manuel Siurot s/n.
41013 Sevilla.
Correo electrónico: sramon@cica.es

Manuscrito aceptado el 1-IV-2004.

nes de hepatitis B, 4,7 millones de hepatitis C y hasta 160.000 infecciones por VIH². En Occidente nos sentimos seguros, olvidando que, un número significativo de hepatitis, cirrosis, hepatomas y síndromes de inmunodeficiencia adquirida son el resultado de prácticas transfusionales del pasado que, en su momento, parecieron seguras a los médicos que las prescribieron. Periódicamente, nuevas infecciones transmitidas por la sangre nos recuerdan que lograr un riesgo de transmisión “cero” es casi imposible. Existen además otros efectos adversos, no infecciosos, inmunológicos o no, de la TSA difícilmente controlables y que se asocian a morbilidad en el paciente que la recibe.

El envejecimiento de la población, la cirugía sofisticada – hasta la mitad de la sangre se consume en el período perioperatorio – y, sobre todo, la creencia en una sangre “segura” ha conducido a un crecimiento exponencial de las TSA. Desgraciadamente la oferta de sangre es cada vez menor y los donantes se seleccionan con criterios cada vez más estrictos. La consecuencia es que aumenta el número de pacientes que precisan TSA y disminuye la disponibilidad de este recurso. Conscientes de esta realidad, diversos grupos de expertos han elaborado guías de práctica clínica con el objetivo de optimizar el uso de hemoderivados^{3,4} y, recientemente, se ha legislado por la Comunidad Europea todo lo relativo a la recolección y almacenamiento de la sangre.

EFFECTOS DE LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE EN EL PACIENTE CRÍTICO

La anemia es muy prevalente en la población de pacientes críticos y, como ya se ha indicado, hasta un 73% de los pacientes ingresados en la UCI durante más de una semana son transfundidos¹. Paradójicamente, a pesar de que el número de pacientes transfundidos es muy superior al del que desarrolla sepsis o se somete a ventilación mecánica, se ha profundizado mucho más en la investigación de estos últimos que sobre los posibles efectos de la TSA en el paciente crítico. Sólo muy recientemente se ha cuestionado la eficacia de la sangre para alcanzar el único objetivo de la transfusión: aumentar el transporte de oxígeno con los mínimos efectos indeseables. A este respecto, Weiskopf asevera que *“aunque se transfunden 12 millones de unidades anualmente en los Estados Unidos, la eficacia de esta medida biológica no ha sido demostrada en estudios prospectivos controlados, ni mediante otros criterios por los cuales se podría juzgar la eficacia de la transfusión de concentrado de hemáties”*⁵. Incluso se cuestiona si la TSA sería aprobada hoy por la *Food and Drug Administration* (FDA), y no necesariamente debido a sus efectos adversos, sino a la falta de estudios documentando su eficacia⁶. Son duras estas afirmaciones después de más de 100 años de transfusiones sanguíneas.

Se intuye, aunque no se haya probado por estudios controlados, que la transfusión es eficaz en situaciones de pérdidas masivas de sangre. De hecho,

en testigos de Jehová sometidos a cirugía cardíaca y que rehusaron las transfusiones sanguíneas, la mortalidad se concentró en aquellos pacientes con concentraciones más bajas de hemoglobina, de modo que las 23 muertes atribuidas a la anemia se produjeron en pacientes con hemoglobina ≤ 5 g/dl⁷. También, en situaciones de anemia extrema debida a hemodilución grave se ha descrito un incremento de la morbimortalidad relacionada con la misma. En estudios llevados a cabo en animales se ha documentado disfunción cardíaca y deterioro de la oxigenación visceral tras hemodilución hasta concentraciones de hemoglobina de 3 g/dl. Los cambios revertieron cuando los animales fueron transfundidos con la sangre previamente extraída, pero no al infundir coloides⁸. Finalmente, en cirugía cardíaca, la hemodilución hasta cifras de 17% de hematocrito se asocia a un incremento de la morbimortalidad^{9,10}. En cualquiera de los casos parece que los efectos deletéreos de la anemia aparecen cuando se alcanzan cifras muy bajas de hemoglobina.

Aunque la transfusión puede ser eficaz en pérdidas masivas y hemodiluciones graves, la mayor parte de los intensivistas prescriben TSA a pacientes con niveles de hemoglobina sólo relativamente bajos y en situaciones más controladas que en los supuestos arriba enunciados. Pensamos que la TSA aumentará el transporte de oxígeno y, por tanto, disminuirá su débito, “aliviando” la hipoxia tisular. Sin embargo, el hipotético beneficio de la TSA no ha sido demostrado de forma inequívoca. Cuando se calculan el transporte y consumo de oxígeno, mediante el principio de Fick con catéter de termodilución, ambos se incrementan después de la TSA, pero este incremento puede no ser real y deberse a un error metodológico (acoplamiento matemático con elementos comunes de las fórmulas de transporte y consumo de oxígeno)¹¹. La TSA puede no incrementar el consumo de oxígeno, cuando éste se valora directamente mediante calorimetría indirecta, a pesar de aumentar el consumo de oxígeno calculado. Así, pocos trabajos describen un incremento del consumo de oxígeno después de las TSA y la mayor parte sólo documentan un aumento del transporte¹². La falta de incremento en el consumo puede indicar que en la mayoría de las situaciones, antes de la TSA, el consumo no era dependiente del transporte. Sin embargo, en pacientes con prueba de dobutamina positiva¹³, acidosis láctica¹⁴ y sépticos¹⁵, donde puede existir una dependencia consumo/transporte de oxígeno, la TSA no incrementa el consumo tisular de oxígeno.

Si no existe una clara evidencia de la eficacia de la TSA en disminuir la hipoxia tisular, tampoco la hay de que transfundir aumente la supervivencia. Los estudios en testigos de Jehová que rehusaron las transfusiones sanguíneas nos han enseñado mucho sobre la anemia, la tolerancia a la anemia y los beneficios de la transfusión. Es cierto que la anemia prequirúrgica¹⁶, las pérdidas de sangre durante la cirugía¹⁷ y la anemia en pacientes isquémicos¹⁸ están asociadas a un incremento de la morbimortalidad,

sugiriendo que la anemia es mal tolerada por los pacientes críticos. Sin embargo, la TSA no revierte necesariamente los efectos deletéreos de la anemia¹⁶. Muy al contrario, recientemente se han publicado estudios observacionales de cohortes en los que la TSA se asocia a un incremento de la morbimortalidad. En uno de ellos que incluyó a 15.534 pacientes ingresados en un centro de politraumatizados de primer nivel, se constató que la TSA era una variable asociada de manera independiente con un aumento de la mortalidad y de la estancia en UCI y en el hospital¹⁹. Un estudio epidemiológico, prospectivo, multicéntrico que incluyó 145 UCI europeas, mostró una asociación directa entre TSA y mortalidad, así como entre TSA y disfunción multiorgánica¹. Esta relación permaneció incluso después de controlar para variables de confusión como la gravedad del paciente o la dificultad de la cirugía. En otro estudio se observó que la inmunosupresión provocada por la TSA podía incrementar la mortalidad hasta 5 años después de la cirugía cardíaca²⁰, aunque puede aducirse que los pacientes transfundidos presentaban una mayor gravedad que los no transfundidos, siendo la TSA un mero marcador de variables de confusión no controladas. Finalmente, un estudio multicéntrico, prospectivo, controlado y aleatorizado diseñado para comparar una estrategia transfusional restrictiva (mantener la hemoglobina entre 7 y 9 g/dl) con otra liberal (mantener la hemoglobina entre 10 y 12 g/dl) demostró que la mortalidad fue similar en ambos grupos²¹. Sin embargo, cuando se consideraron los subgrupos de pacientes jóvenes (menos de 55 años) y menos graves (APACHE <20), la mortalidad a los 30 y 60 días fue significativamente superior en los enfermos transfundidos liberalmente. Al menos otros dos estudios controlados han corroborado los buenos resultados de la aplicación de una política transfusional restrictiva en pacientes sometidos a cirugía cardíaca^{22,23}.

¿CÓMO PODRÍA LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE INCREMENTAR LA MORBIMORTALIDAD?

La transfusión es el primer trasplante conocido que, a diferencia de otros trasplantes de órganos sólidos, no precisa de terapia inmunosupresora del receptor. Hay suficiente evidencia para asegurar que la sangre del donante provoca cambios inmunes en el receptor y que estos cambios perduran largo tiempo, como sugiere la convivencia (quimerismo) de los linfocitos del donante con los del receptor, años después de la transfusión²⁴. El efecto inmunosupresor que la sangre alogénica produce sobre el receptor es conocido como efecto TRIM (*TRIM effect: transfusion-related immunomodulation*)²⁵. Esta capacidad de la sangre para modular la respuesta inmune del receptor ha demostrado efectos beneficiosos en el trasplante renal: los pacientes transfundidos tuvieron una tasa de rechazo significativamente inferior a la de los pacientes no transfundidos²⁶. Desafortunadamente, múltiples estudios observacio-

nales han mostrado una fuerte asociación entre TSA e infección nosocomial^{25,27,28} y entre TSA y recurrencia de neoplasias tras cirugía potencialmente curativa, sugiriendo que el efecto TRIM puede contribuir a un estado de inmunodepresión que favorece la adquisición de infecciones nosocomiales y la recidiva de tumores. En cirugía cardíaca, es especialmente relevante la relación entre TSA y neumonía nosocomial, relación que parece ligada a la transfusión de concentrado de hematíes²⁹.

Para explicar el efecto deletéreo de la transfusión de sangre sobre el receptor, se han formulado múltiples teorías que involucran a los leucocitos del donante, a la presencia de sustancias bioactivas liberadas de hematíes y leucocitos durante el almacenamiento de la bolsa de sangre, a los péptidos HLA^{25,30-32}, o bien a un mecanismo no inmune que produce daño tisular y disfunción orgánica en el receptor, como puede ser el edema pulmonar asociado a la transfusión de sangre (*TRALI: transfusion-related acute lung injury*)³³. Cualquiera que sea el mecanismo, los efectos deletéreos de la TSA guardan una relación directa con el número de bolsas transfundidas²⁸ y con el tiempo de almacenamiento de las mismas en el banco de sangre. Los hematíes almacenados durante un tiempo prolongado (hematíes viejos) son morfológica y funcionalmente diferentes de los hematíes con cortos períodos de almacenamiento (< 15 días, hematíes frescos), y presentan una limitada capacidad para deformarse y ceder oxígeno a la periferia³⁴. Los hematíes transfundidos a pacientes críticos tienen un tiempo de almacenamiento entre 15 y 30 días³⁵ y, por tanto, un número importante de pacientes son transfundidos con unidades “viejas”. Esto puede tener importantes repercusiones fisiopatológicas ya que estudios en animales han mostrado, claramente, que sólo la sangre “fresca” restaura el consumo de oxígeno a la normalidad^{8,36}. Además, los pacientes sépticos transfundidos con sangre almacenada durante más de 15 días presentan una disminución del pH de la mucosa gástrica, sugiriendo que la sangre “vieja” puede provocar isquemia visceral³⁷.

Por otra parte, estudios observacionales en diferentes poblaciones de pacientes han demostrado una asociación entre almacenamiento prolongado de sangre alogénica e infección perioperatoria, sobre todo en pacientes politraumatizados³⁸⁻⁴⁰ o sometidos a cirugía cardíaca^{27,28,41,42}. Un tiempo de almacenamiento superior a 2-3 semanas se asocia con incremento de la mortalidad, de la estancia hospitalaria, del fracaso multiorgánico y de neumonía nosocomial⁴¹⁻⁴⁵. Nuestro grupo ha demostrado recientemente que la TSA de más de 28 días de almacenamiento puede favorecer el desarrollo de neumonía nosocomial en pacientes sometidos a cirugía cardíaca⁴².

Finalmente, es sabido que la sepsis es la principal causa de muerte del paciente crítico⁴⁶ y que los pacientes sépticos presentan activación endotelial y edema intersticial por lo que los hematíes viejos, poco deformables, pueden quedar atrapados e impedir el flujo local. Como la sepsis se acompaña de

una deficiente reactividad arteriolar, la vasodilatación compensadora puede estar mermada. Así, los hematíes almacenados durante largo tiempo pueden empeorar la isquemia tisular y favorecer la infección. Adicionalmente, algunos pacientes sépticos presentan una respuesta Th2 exacerbada y la reversión de esta respuesta parece mejorar su supervivencia⁴⁶. Desafortunadamente la sangre almacenada exagera la respuesta Th2^{25,32} por lo que, teóricamente, podría influir adversamente sobre la supervivencia.

¿EXISTEN ALTERNATIVAS A LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA EN EL PACIENTE CRÍTICO?

La alarma ante las enfermedades víricas transmitidas por la TSA, la descripción de nuevos efectos deletéreos y la escasez de donantes ha originado que en los últimos años se asista a una invasión de medidas farmacológicas y no farmacológicas para disminuir el número de TSA. La aprotinina, un inhibidor de las serín-proteasas, reduce el sangrado y el número de TSA en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca^{47,48}. El ácido tranexámico, el ácido épsilon-aminocaproico y la desmopresina pueden ser eficaces en disminuir el sangrado en pacientes quirúrgicos seleccionados, aunque su eficacia parece inferior a la de la aprotinina⁴⁸. La eritropoyetina recombinante humana disminuye en un 20% el número de TSA en pacientes críticos⁴⁹. El factor VII activado recombinante ha demostrado disminuir el sangrado en pacientes hemofílicos, y algunos estudios no controlados sugieren que puede ser eficaz en el sangrado masivo de pacientes quirúrgicos, politraumatizados o con hemorragia espontánea que amenaza la vida⁵⁰. Un estudio controlado reciente muestra su eficacia en la disminución del sangrado en pacientes con prostatectomía retropúbica⁵¹; sin embargo, se precisa de mayor evidencia para recomendar su uso en pacientes críticos. Los transportadores artificiales de oxígeno incluyen perfluorocarbonos y hemoglobinas recombinantes se encuentran en diferentes estadios de investigación clínica en la actualidad⁵². La reinfusión de la propia sangre del paciente (autotransfusión), donada antes de la intervención quirúrgica o recuperada del lecho quirúrgico o tras la intervención y reinfundida con recuperadores, cada vez se acepta más como medida no farmacológica para reducir la exposición a sangre alogénica⁵³.

Varias sociedades científicas han editado guías de buena práctica clínica para racionalizar el consumo de hemoderivados y ponderar la relación coste-beneficio de las diferentes alternativas a las transfusiones de sangre^{3,4}. Sorprendentemente, a pesar del alto consumo de sangre en pacientes críticos, existen pocas guías que ayuden en la decisión de transfundir, aunque proliferan grupos para estudiar este tópico en Medicina crítica (TRICC: *Transfusion Requirements in Critical Care Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group*; SPOT: *The inter-*

national Study of Peri-operative Transfusion Investigators). Dos recientes editoriales en *Critical Care Medicine* señalan la necesidad de disminuir el umbral transfusional a 7,5 g/dl y de transfundir sangre con menos de 15 días de almacenamiento, como los dos retos más importantes de la medicina transfusional en el paciente crítico^{54,55}.

La Sociedad Europea de Anestesiología concede a la medicina transfusional la misma importancia que a otras materias clásicas como la monitorización, circulación o ventilación mecánica⁵⁶. La Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación ha asumido estas recomendaciones y creado un grupo de trabajo específico. Desde su sede en la Facultad de Medicina de Málaga, el Grupo Internacional de Estudios Multidisciplinarios Sobre Autotransfusión (GIEMSA) es pionero en la formación de un grupo multidisciplinario que aúna investigadores básicos, hematólogos, anestesiólogos, cirujanos e intensivistas, entre otros. Desde su creación hace 8 años, GIEMSA se ha venido consolidando como un referente en medicina transfusional, tanto a nivel clínico como a nivel docente y de investigación^{53,57-59}.

Recientemente, en el último Congreso de la SEMICYUC (Salamanca, 2003), se creó el Grupo de Hemoderivados con el objetivo de conocer la práctica transfusional real en nuestras Unidades de Cuidados Intensivos y elaborar recomendaciones, basadas en la mejor evidencia existente, sobre uso de componentes sanguíneos y sus alternativas. Este Grupo está abierto vía WEB (www.semicyuc.org), a todos aquellos intensivistas con inquietudes en el campo de la medicina transfusional. Transfundir mejor, para disminuir el débito tisular de oxígeno y mejorar la supervivencia en pacientes críticos, al tiempo que investigar alternativas válidas a la TSA e incorporarlas a la práctica clínica en el paciente crítico, son los retos que afronta el Grupo de Hemoderivados de la SEMICYUC. Quizás con ello colaboremos a contestar las preguntas formuladas por varios editoriales: *Blood Transfusion: Less is More*²⁵⁵, *Blood Transfusion: The Silent Epidemic*⁶⁰ y *Blood Transfusion, first do not harm!*⁶¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002;288:1499-507.
2. Goodnough LT, Shander A, Brecher ME. Transfusion Medicine: looking to the future. *Lancet* 2003;361:161-9.
3. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol* 2001;113:24-31.
4. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. *Can Med Assoc J* 1997;156 (11 suppl): S1-24.
5. Weiskopf RB. More on the changing indications for transfusion of blood components during anesthesia. *Anesthesiology* 1996;84:498-501.
6. Weiskopf RB. Do we know when to transfuse red cells to treat acute anemia? *Transfusion* 1998;38:517-21.
7. Viele MK, Weiskopf RB. What can we learn about the need for transfusion from patients who refused blood? The experience with Jehovah's Witnesses. *Transfusion* 1994;34:396-401.

8. Habler OP, Kleen MS, Hutter JW, Podtschaske AH, Tiede M, Kemming GI, et al. Hemodilution and intravenous perflubron emulsion as an alternative to blood transfusion: effects on tissue oxygenation during profound hemodilution in anesthetized dogs. *Transfusion* 1998;38:145-55.
9. Defoe GR, Ross CS, Olmstead EM, Surgenor SD, Fillinger MP, Groom RC, et al. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2001;71:769-76.
10. Fang WC, Helm RE, Kreigger KH, Rosengart TK, DuBois WJ, Sason C, et al. Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation* 1997;96(Suppl II):194-9.
11. Leach RM, Treacher DF. The pulmonary physician in critical care*2: oxygen delivery and consumption in the critically ill. *Thorax* 2002;57:170-7.
12. Shah DM, Gottlieb ME, Rahm RL, Stratton HH, Barie PS, Paloski WH, et al. Failure of red blood cell transfusion to increase oxygen transport or mixed venous PO₂ in injured patients. *J Trauma* 1982;22:741-6.
13. Lorente JA, Landin L, de Pablo R, Renes E, Rodríguez-Díaz R, Liste D. Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit Care Med* 1993;21:1312-8.
14. Dietrich KA, Conrard SA, Hebert CA, Levy GL, Romero MD. Cardiovascular and metabolic response to red blood cell transfusion in critically ill volume-resuscitated nonsurgical patients. *Crit Care Med* 1990;18:940-4.
15. Fernandes CJ, Akamine N, De Marco FV, De Souza JA, Lagudis S, Knobel E. Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Crit Care* 2001;5:362-7.
16. Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP. Preoperative haemoglobin concentration and mortality rate after coronary artery bypass surgery. *Lancet* 2002;359:1747-8.
17. Carson JL, Duff A, Poses RM, Spence RK, Trout R, Novack H, et al. Effect of anemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996;348:1055-60.
18. 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.
19. Malone DL, Dunne J, Tracy K, Putnam T, Scalea TM, Napolitano LM. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *J Trauma* 2003;54:898-905.
20. Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Rioridan CJ, Durham SJ. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1180-6.
21. 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. *N Engl J Med* 1999;340:409-17.
22. Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, Houston S, Cozart H, Vaughn WK. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effects on patient outcome. *Transfusion* 1999;39:1070-7.
23. Johnson RG, Thurer RL, Kruskall MS, Sirois C, Gervino EV, Critchlow J. Comparison of two transfusion strategies after elective operations for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:307-14.
24. Klein HG. Immunomodulatory aspects of transfusion: a once and future risk? *Anesthesiology* 1999;91:861-5.
25. Vamvakas EC. Possible mechanisms of allogeneic blood transfusion associated postoperative infection. *Transfus Med Rev* 2002;16:144-60.
26. Opelz G, Terasaki PI. Improvement of kidney-graft survival with increased numbers of blood transfusions. *N Engl J Med* 1978;299:799-803.
27. Taylor RW, Manganaro L, O'Brien J, Trotter SJ, Parkar N, Veremakis C. Impact of allogeneic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2002;30:2249-54.
28. Leal-Noval SR, Márquez JA, García-Curiel A, Camacho P, Rincón MD, Ordóñez A, et al. Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Crit Care Med* 2000;28:935-40.
29. Leal-Noval SR, Rincón-Ferrari MD, García-Curiel A, Herruzo-Avilés A, Camacho-Laraña P, Garnacho-Montero J, et al. Transfusion of blood components and postoperative infections in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 2001;119:1461-8.
30. Muñoz Gómez M, Llau-Pitarch JV, Leal Noval SR, García Erce JA, Culebras Fernández JM. Transfusión sanguínea perioperatoria en el paciente neoplásico.I. Alteraciones inmunológicas y consecuencias clínicas. *Cir Esp* 2002;72:160-8.
31. Muñoz Gómez M, Llau-Pitarch JV, Leal Noval SR, García Erce JA, Culebras Fernández JM. Transfusión sanguínea perioperatoria en el paciente neoplásico.II. Alternativas para la reducción de los riesgos transfusionales. *Cir Esp* 2002; 72: 337-48.
32. Leal SR, Jara I. Do multiple blood transfusion predispose for a higher rate of non-blood-related infection complications? *Clin Microbiol Infect* 2002;8:383-7.
33. Muñoz M, Gómez-Luque A, Naveira-Abeigón E, Ramírez A. Erythrocyte transfusion and postsurgical morbidity in cardiac surgery patients: is it the storage time or the number of transfused concentrates that really matters? *Anesthesiology* 2004;100:193-4.
34. Muñoz M, Sánchez Arrieta Y, García Vallejo JJ, Mérida FJ, Ruíz Romero de la Cruz MD, Maldonado J. Autotransfusión pre y postoperatoria. Estudio comparativo de la hematología, bioquímica y metabolismo eritrocitario en sangre pre y postoperatoria. *Sangre* 1999;44:443-50.
35. Shapiro MJ, Gettinger A, Corwin HL, Napolitano L, Levy M, Abraham E, et al. Anemia and blood transfusion in trauma patients admitted to the intensive care unit. *J Trauma* 2003;55:269-74.
36. Fitzgerald RD, Martin CM, Dietz GE, Doig GS, Potter RF, Sibbald WJ. Transfusing red blood cells stored in citrate phosphate dextrose adenine-1 for 28 days fails to improve tissue oxygenation in rats. *Crit Care Med* 1997;25:726-32.
37. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993;269:3024-9.
38. Keller ME, Jean R, LaMorte WW, Millham F, Hirsch E. Effect of age of transfused blood on length of stay in trauma patients: a preliminary report. *J Trauma* 2002;53:1023-5.
39. Offner PJ, Moore EE, Biffl WL, Johnson JL, Silliman CC. Increased rate of infection associated with transfusion of old blood after severe injury. *Arch Surg* 2002;137:711-7.
40. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, Forestner JE, Minei JP. Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. *J Trauma* 2003;54:908-14.
41. Vamvakas EC, Carven JH. Transfusion and postoperative pneumonia in coronary artery bypass graft surgery: effect of the length of storage of transfused red cells. *Transfusion* 1999;39:701-10.
42. Leal-Noval SR, Jara I, García-Garmendía JL, Marín A, Herruzo A, Camacho P, et al. Influence of erythrocyte concentrate storage time on post surgical morbidity in cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2003;98:815-22.
43. Purdy FR, Tweeddale MG, Merrick PM. Association of mortality with age of blood transfused in septic ICU patients. *Can J Anaesth* 1997;44:1256-61.
44. Zallen G, Offner PJ, Moore EE, Blackwell J, Giesla DJ, Gabriel J, et al. Age of transfused blood is an independent risk factor for post injury multiple organ failure. *Am J Surg* 1999;178:570-2.
45. Offner PJ, Moore EE, Biffl WL, Johnson JL, Silliman CC. Increased rate of infection associated with transfusion of old blood after severe injury. *Arch Surg* 2002;137:711-7.
46. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-50.
47. Laupacis A, Ferguson D. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analysis using perioperative blood transfusion as the outcome. The international Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Anesth Analg* 1997;85:1258-67.
48. Kovesi T, Royston D. Pharmacological approaches to reducing allogeneic blood exposure. *Vox Sang* 2003;84:2-10.
49. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Shapiro MJ, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients. *JAMA* 2002;288:2827-35.
50. Laffan M, O'Connell NM, Perry DJ, Hodgson AJ, O'Shaughnessy D, Smith OP. Analysis and results of the recombi-

nant factor VIIa extended-use registry. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:S35-8.

51. Friederich PW, Henry CP, Messenlik EJ, Geerdink MG, Keller T, Kurth KH. Effect of recombinant factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2003;361:201-5.

52. Muñoz E. Sustitutos artificiales de la sangre: ¿Una realidad a corto plazo? En: Muñoz M, coord. *Anemia y transfusión en cirugía urgente y cuidados intensivos*. Málaga: SPICUM, 2003; p. 117-26.

53. Muñoz M, coord. *Autotransfusión y otras alternativas al uso de sangre homóloga en cirugía*. Málaga: SPICUM, 1999.

54. Weil MH. Blood Transfusions. *Crit Care Med* 2003;31:2397-8.

55. Blood Transfusion: Less is More? *Crit Care Med* 2003;31:2409-10.

56. Programa del Congreso de la European Society of Anaesthesiologists 2004, Topic number 6: Transfusion and haemostasis. Disponible en: www.euroanesthesia.org

57. Muñoz M, coord. *Coagulación y fibrinólisis en cirugía*. Málaga: SPICUM, 2000.

58. Muñoz M, coord. *Anemia y transfusión en cirugía*. Málaga: SPICUM, 2002.

59. Muñoz M, coord. *Anemia y transfusión en cirugía urgente y cuidados intensivos*. Málaga: SPICUM, 2003.

60. Spiess BD. Blood Transfusion: The silent epidemic. *Ann Thorac Surg* 2001;72:S1832-7.

61. Corwin HL. Blood Transfusion, first do not harm! *Chest* 1999;116:1149-50.