

**APROVECHAMIENTO DE LOS RECURSOS
SANGUÍNEOS EN LA ARTROPLASTIA
PRIMARIA DE RODILLA.**

ÍNDICE

<u>PRÓLOGO</u>	5
<u>INTRODUCCIÓN</u>	8
1.1 COMPLICACIONES DE LA TRANSFUSIÓN	9
1.1.1 COMPLICACIONES INFECCIOSAS	9
Virus de la inmunodeficiencia 1/2.....	10
Virus de la hepatitis	12
A. Virus de la Hepatitis C (VHC).....	12
B. Virus dela hepatitis B (VHB).....	13
C. Otras infecciones causantes de hepatitis víricas.....	14
Parvovirus B19	14
HTLV I - II	15
Citomegalovirus (CMV).....	16
Contaminación bacteriana	17
Enfermedad de Creutzfeld-Jacob.....	19
Otras infecciones emergentes.	20
1.1.2. COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS.	21
Reacción hemolítica transfusional aguda.	21
Lesión pulmonar aguda por transfusión (TRALI)	23
Enfermedad de injerto contra huésped (EICO).....	25
Reacciones anafilácticas.	27
Púrpura trombocitopénica postransfusional.....	28
Inmunomodulación (TRIM)	29

1. 2 CAMBIOS EN LOS CONCENTRADOS DE HEMATÍES DEBIDO A SU ALMACENAMIENTO.	35
A NIVEL CELULAR:	35
CAMBIOS A NIVEL DEL SOBRENADANTE DEL CONCENTRADO DE HEMATÍES	36
MEDIDAS PARA EVITAR LA TRANSFUSIÓN ALOGÉNICA EN LA ARTROPLASTIA DE RODILLA	38
MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS.....	38
Predonación de sangre	39
Hemodilución normovolémica	44
Recuperadores de sangre peroperatorio	47
Recuperadores sin lavado	48
ALTERNATIVAS FARMACOLÓGICAS A LA TRANSFUSIÓN	57
Sustancias que aumentan la masa eritrocitaria	57
Eritropoyetina	57
Hierro endovenoso.....	63
Fármacos promotores de la hemostasia	65
Los aminoácidos antifibrinolíticos	66
Aprotinina	68
Desmopresina	70
Sustitutos artificiales de la sangre.....	71
<u>OBJETIVO</u>	<u>73</u>
<u>MATERIAL Y MÉTODOS.....</u>	<u>75</u>
DETERMINACIÓN PÉRDIDAS SANGUÍNEAS	77
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	81

<u>RESULTADOS.....</u>	82
DEMOGRÁFICOS	83
ANTECEDENTES PATOLÓGICOS	83
MODELOS DE PRÓTESIS COLOCADAS.....	86
DATOS HEMATOLÓGICOS	86
TRANSFUSIÓN HOMÓLOGA	89
TRANSFUSIÓN AUTÓLOGA.....	90
PREDONACIÓN	90
VOLUMEN RECUPERADO.....	91
PÉRDIDAS SANGUÍNEAS	92
MODELO PREDICTIVO.....	93
<u>DISCUSIÓN.....</u>	96
PÉRDIDAS SANGUÍNEAS	97
SITUACIÓN ACTUAL EN EL AHORRO DE SANGRE ALOGÉNICA.....	98
MODELO PREDICTIVO	101
ESTRATEGIA DE AHORRO DE SANGRE	106
<u>CONCLUSIÓN.....</u>	115
<u>BIBLIOGRAFÍA.....</u>	117

PRÓLOGO

La cirugía ortopédica es una de las especialidades quirúrgicas que consume más sangre, dentro de esta, la artroplastia total de rodilla es una de las más sangrantes, en donde se calcula unas pérdidas próximas a los 2000 cc (1). Por ello, los riesgos que la transfusión implica es un tema que nos ha ido preocupando; sobretodo desde la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y de los primeros casos de la enfermedad relacionados con la transfusión de hemoderivados, 1982 (2).

Probablemente, tanto el personal sanitario como la sociedad en general se preocupan por el riesgo de las infecciones víricas, sobretodo por el VIH, olvidando muchos otros problemas que conlleva la transfusión, como son: la contaminación bacteriana, las reacciones alérgicas y las complicaciones pulmonares relacionadas con la transfusión.

Con las mejoras tecnológicas las cirugías son cada vez más complejas con el consiguiente aumento de las demandas de hemoderivados. Esto desafortunadamente no se acompaña de un aumento significativo de las donaciones. Por ejemplo, en España el índice de donaciones en el 2.002 fueron de 39,06 por 1.000 habitantes y en Cataluña fue de 41,11 por 1.000 habitantes (3); por debajo de lo recomendado por la Comunidad Económica Europea, que es del 50 por 1.000 habitantes. Es por todo ello que está aumentando la preocupación por todo lo relacionado con la transfusión.

Este trabajo se ha dividido en cuatro apartados:

Introducción: que se divide en tres apartados. El primero que estará dedicado a las diferentes complicaciones relacionadas con la transfusión. Posteriormente, se explicará los cambios que se producen en la sangre durante su almacenamiento. Y por último, se expondrá las diferentes técnicas de ahorro de sangre que se pueden utilizar.

Objetivo: Se explicará el propósito de este estudio.

Material y métodos: En el apartado material, se describirá la serie de pacientes que se han utilizado para el estudio. El apartado de método recoge los datos, como se han calculado las pérdidas sanguíneas y por último los métodos estadísticos empleados.

Discusión: En este apartado, se analizará los resultados comparándolos con los de otros autores. Por último, se propondrá y justificará un protocolo con el fin de optimizar los recursos sanguíneos en la artroplastia total de rodilla.

INTRODUCCIÓN

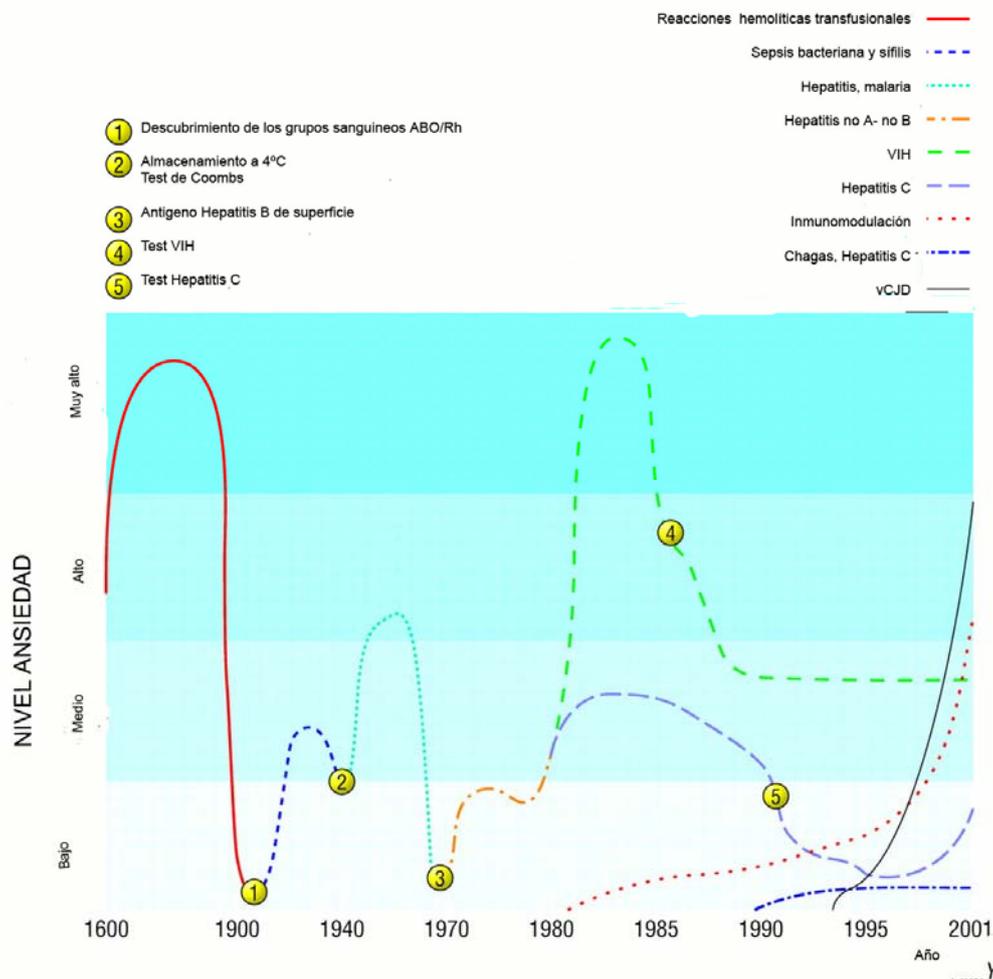
1.1 COMPLICACIONES DE LA TRANSFUSIÓN

La transfusión cada vez es más segura aunque como todos los actos médicos comporta unos riesgos. En este caso pueden ser de dos tipos infecciosas y no infecciosas.

1.1.1 COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Las infecciones sobretodo las víricas son las primeras que nos vienen a la cabeza al pensar en los efectos indeseables de la transfusión. Como puede verse en el gráfico 1 (4) es sobretodo, a principios de los 80 cuando aumenta más la preocupación por la seguridad de las transfusiones. Esta preocupación se relacionaba con los primeros casos de VIH.

Gráfico 1: Se muestra la preocupación de los pacientes a ser transfundido a lo largo del tiempo.



Virus de la inmunodeficiencia 1/2

El VIH-1 es un virus RNA perteneciente a la familia *Retroviridae* subfamilia *Lentivirinae* que gracias a la codificación de una transcriptasa inversa es capaz de integrarse en el genoma de la célula huésped, fase necesaria para su posterior transcripción y formación de los nuevos viriones. A diferencia del resto de retrovirus humanos, el HIV-1 posee un marcado poder citolítico.

El VIH-1 tiene tres genes estructurales, denominados *gag*, *pol* y *env*, que codifican, respectivamente, las proteínas del core (p17, p24 y p15), la transcriptasa reversa y otras endonucleasas y la glucoproteína de la membrana (gp 120 y gp 41) y, al menos, seis genes más, algunos de los cuales tienen funciones reguladoras. El VIH-1 infecta preferentemente a la subpoblación de linfocitos T CD4+ tras unirse a los propios receptores CD4 y a un correceptor (el CXCR4 en los linfocitos o el CCR5 en los monocitos/macrófagos), y produce en ellas un efecto citopático. Aunque con menor afinidad, puede infectar otras células como los macrófagos o las células gliales del SNC.

Finalmente, el último retrovirus humano identificado se ha denominado VIH-2, es endémico en algunos países del África occidental y guarda un parecido mayor con el virus de la inmunodeficiencia del simio que con el VIH-1. Es también capaz de producir en el hombre un cuadro clínico similar al del sida, pero es menos agresivo que el HIV-1 (5).

El riesgo de transmisión del VIH en el contexto de una transfusión ha disminuido drásticamente, gracias a las encuestas que se hacen previo a la donación, como a la mejoría de de las pruebas diagnosticas que se utilizan: la detección del anti-VIH1/2 y la detección del antígeno VIH p24. Desafortunadamente aun se han descrito casos atribuibles a la transfusión debido al periodo ventana. Se entiende como periodo ventana, el tiempo en que el donante es potencialmente infeccioso pero las pruebas serológicas aun son negativos. Con los nuevos test basados en la detección de los ácidos nucleicos, “polimerasa Chain reaction (PCR)-RNA”, se ha disminuido de forma significativa el riesgo. Se ha pasado de un riesgo 1:1.468.000 a un riesgo de

1:2.135.000 por unidad transfundida (6;7). El periodo ventana a disminuido del 16 días a 11 días (8). A pesar de ello ya se ha descrito el primer caso de VIH tras la transfusión de una bolsa, que había dado negativo en el minipool de RNA-PCR (9).

Virus de la hepatitis

El 90% de los casos de hepatitis postransfusional se debe al virus de la hepatitis C mientras que sólo el 2 % se debe al virus hepatitis B.

A. Virus de la Hepatitis C (VHC)

Se trata de un virus de 50-60 nm de diámetro, provisto de una envoltura lipídica y con un genoma RNA constituido por unos 10.000 nucleótidos. El RNA vírico codifica una poliproteína precursora de la que se derivan, por fragmentación enzimática dos proteínas estructurales (envoltura y core) y cinco no estructurales. Por sus características parece estar relacionado con los flavivirus (10). Del 70 -90% de las infecciones se cronifica; un 20% terminan en cirrosis y de estas un 2% en hepatocarcinoma.

Cuando se pudo aislar en 1990 el virus de la hepatitis C se pudo ver que muchas de las hepatitis catalogadas como no-A no-B eran debidas a este virus. Gracias a la introducción de su determinación en las unidades de sangre donada, se ha disminuido de forma significativa el riesgo de la transmisión del

VHC por la transfusión. El periodo ventana era muy largo de 70 días. El riesgo era de un caso por 276.000. Con la introducción de RNA-PCR se ha disminuido el periodo ventana a 10 días (8) y el riesgo transfusional a pasado a ser un caso por 1.935.000 unidades transfundidas (6) (7).

B. Virus de la hepatitis B (VHB)

Es un virus de 42 nm que pertenece a la familia de los Hepadnavirus. Se caracterizan por poseer una envoltura lipoproteica (antígeno de superficie de la hepatitis B, HBsAg) y un nucleocápside (antígeno del core de la hepatitis B, HBcAg). En el interior de ésta se sitúa una doble cadena helicoidal de DNA de 3,2 kb y una DNA-polimerasa.

La infección por el VHB determina no sólo la producción en el hígado de viriones completos, sino también una gran producción de partículas incompletas (con capacidad inmunogénica pero no infecciosa) constituidas exclusivamente por HBsAg y la liberación a la sangre de un antígeno soluble ligado al HBcAg, denominado antígeno e (HBeAg).

El DNA del VHB posee cuatro genes, S, C, P y X, cada uno de los cuales codifica la síntesis de una proteína vírica distinta: HBsAg, HBcAg, DNA-polimerasa y la proteína X, que interviene en el proceso de replicación del virus. Las más conocidas se localizan en el gen S, y determina la ausencia de producción de HBsAg, y en el gen C, que determina la no producción de HBeAg (10).

El riesgo se estima que esta en un caso por 205.000 unidades de sangre (6) (7). Con un periodo ventana de 59 días (8). Existe una DNA-PCR aunque en la actualidad no se utiliza de forma rutinaria. Gracias a ella se reduce el periodo ventana a 29 días (8) estimandose una reducción del riesgo en un 42,4% (7).

C. Otras infecciones causantes de hepatitis víricas

Recientemente se ha descrito un virus de la familia de los *flavivirus*, que se ha denominado virus de la hepatitis G. Este se ha visto que puede estar en un 1 – 2% de las unidades donadas (11). Aunque no hay una clara evidencia de que pueda producir enfermedad (12). Aunque algunos autores recomiendan más estudios para poderlo confirmar (13).

El riesgo de contagio de la hepatitis A es muy raro, se calcula en 1: 1.000.000 de unidades, ya que no hay portadores crónicos de la enfermedad (11).

Parvovirus B19

El riesgo de transmisión varía mucho dependiendo de la prevalencia de la enfermedad que varia a lo largo del año (11) y de la zona del mundo. La infección normalmente no es clínicamente significativa. A excepción de ciertos pacientes:

- En las embarazadas puede producir un hidrops fetal.

- En algunos pacientes con una anemia hemolítica del tipo drepanocítica puede producirse una crisis aplásica.
- En enfermos inmunodeprimidos puede producir una aplasia medular crónica.

HTLV I - II

La leucemia/linfoma T del adulto (LLTA) se describió por primera vez en Japón en 1977 como un síndrome linfoproliferativo con características clínicas y hematológicas propias. Posteriormente se pudo atribuir su causalidad a un retrovirus, denominado por ello virus de la leucemia linfoma T (HTLV-I), el cual había sido identificado casi simultáneamente en Japón y en EE.UU (14).

Si bien el HTLV-I es esencial para el desarrollo de la LLTA, se requieren otros factores secundarios para el desarrollo de la neoplasia, ya que tan sólo el 0,5-1% de portadores del virus desarrolla la LLTA. El periodo de incubación es de años.

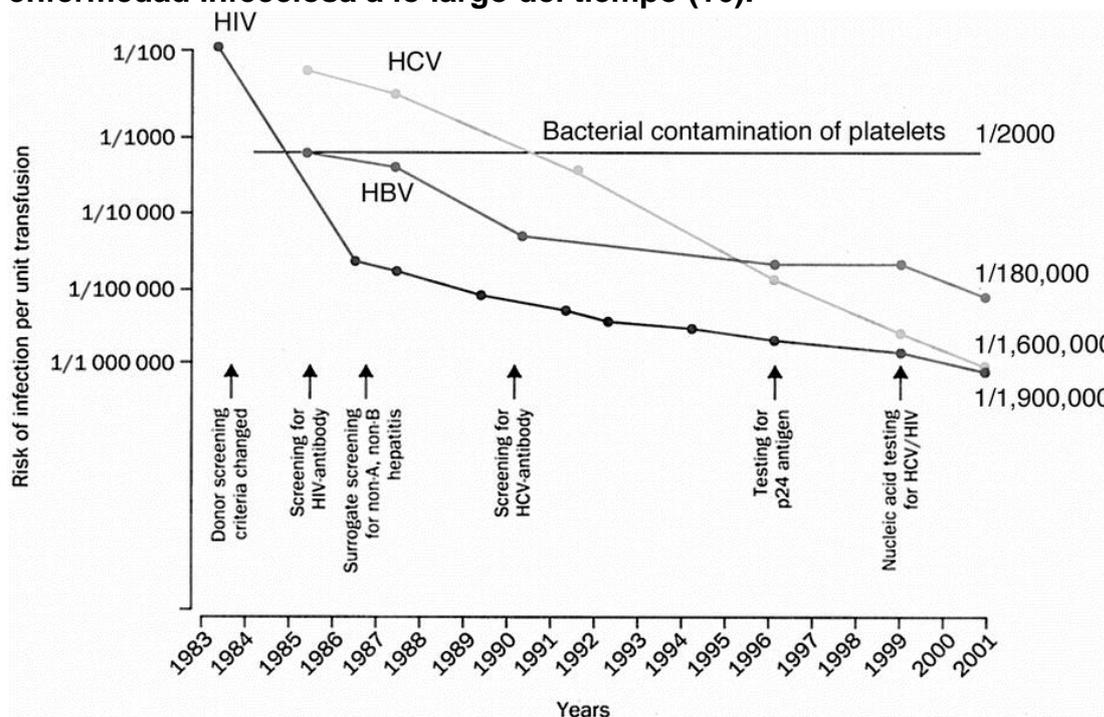
La tasa de transmisión del virus se ve influenciada con el tiempo de almacenamiento; siendo muy baja cuando lleva más de catorce días de dicho tiempo. Esto se debe a que el virus se vehiculiza por los leucocitos y estos se destruyen durante su almacenaje. Los hemoderivados acelulares como el plasma parecen no ser capaces de transmitir el virus (11). Aunque se ha

publicado un caso de LLTA después de la transfusión (15), el riesgo transfusional es muy bajo.

Citomegalovirus (CMV)

Pertenece a la familia de de los *Herpesviridae*. El periodo de incubación es largo de 12 meses. Habitualmente no dan sintomatología en los pacientes inmunocompetentes, pudiendo producir una patología multisistémica muy florida en los inmunodeprimidos, así como en los transplantados o los prematuros. Debido a que su infección se vehiculiza por los leucocitos.

Figura 2: Se muestra la evolución del riesgo la transmisión de una enfermedad infecciosa a lo largo del tiempo (16).



Contaminación bacteriana

Mientras el riesgo de transmitir enfermedades víricas como el VIH, VHB y VHC ha ido disminuyendo (figura 2), el riesgo de producir una sepsis bacteriana permanece constante y probablemente es difícil de erradicar (11) (16). Es la segunda causa de muerte relacionado con la transfusión.

Todos los componentes son susceptibles de estar contaminados por bacterias; aunque se asocia más frecuentemente con las plaquetas. El motivo principal es que las unidades de plaquetas se mantienen a temperaturas entre 20 y 24°C, permitiendo el crecimiento bacteriano. En cambio los concentrados de hematíes se conservan a 4°C, permitiendo sólo el crecimiento de ciertas bacterias (17) (18).

La incidencia de contaminación bacteriana en las plaquetas es de 1:2000 unidades de plaquetas. Aunque está infravalorada; porque se calcula que producen clínica de sepsis únicamente 1:20.000 unidades; pudiendo producir la muerte del paciente por esta sepsis 1: 60.000 unidades de plaquetas (19), (20), (21). Los organismos más frecuentemente implicados, en orden descendente son; *Staphylococcus aureus*, *klebsiella pneumoniae*, *Serratia narcescens* y *Staphylococcus epidermidis* (22).

La contaminación bacteriana de la sangre total o de los concentrados de hematíes es menos frecuente de 1:500.000 unidades. Las bacterias implicadas son aquellas que pueden crecer a temperaturas entre 1 – 6°C. El riesgo de colonización aumenta con el tiempo de almacenamiento, aunque se puede

producir durante las dos primeras semanas de su almacenaje. La bacteria más frecuente implicada es la yersinia enterocolitica en un 53,8% de las unidades contaminadas; seguida de la Serratia sp, y la Pseudomona (23). Debido a que las bacterias más frecuentemente implicadas son las gram negativas, las manifestaciones clínicas son más rápidas y graves; apareciendo fiebre y escalofríos inmediatamente tras la transfusión. Se notificaron al “Center for Disease Control” veinte casos de sepsis por Yersinia enterocolitica entre 1987-1996. Doce de estos veinte fallecieron en 37 días como máximo; aunque la media fue de veinticinco horas (23).

La presentación clínica de una sepsis relacionada con la transfusión es muy variada. Suele empezar con fiebre y escalofríos, que aparecen durante las dos primeras horas de iniciarse la transfusión. Puede acompañarse de: hipotensión, náuseas, vómitos, diarrea, oliguria y shock. También se puede acompañar de sintomatología respiratoria como puede ser la disnea.

Actualmente, se está haciendo un esfuerzo importante para conseguir algún método fiable y que pueda automatizarse, para poder detectar las bacterias antes de ser transfundidas. Estos métodos van de tan sencillos como la inspección visual de la bolsa a otros más complejos como: la detección del ribosoma bacteriano, de su ADN bacteriano, de las endotoxinas, determinación del CO₂ producido y cultivos bacterianos (manuales o automáticos) (19).

También se está investigando la utilización de sustancias que eviten la replicación bacteriana, aunque este método está en fase de desarrollo. Siendo

difícil la forma de evaluar su seguridad para el receptor del hemoderivado tratado con este producto (19).

Enfermedad de Creutzfeld-Jacob

Otro problema, quizás más mediático que real, surgió con la aparición del primer caso descrito de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD). El agente causante es un príon relacionado con la encefalopatía bovina espongiiforme. En 1993, aparecieron 1.000 nuevos casos a la semana de esta encefalitis, en el ganado bovino del Reino Unido. El primer caso de esta enfermedad neurodegenerativa se produjo en el Reino Unido en 1996. A diferencia de la variante clásica de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, que debuta en pacientes mayores de 68 años de edad, ésta debuta en pacientes de 28 años de media.

Al detectarse el príon de la vCJD en los linfocitos, se estableció la base biológica que posibilita la transmisión de la enfermedad con la transfusión (24). Probablemente una de las evidencias que nos hace pensar más en la probabilidad de la transmisión de la enfermedad por los hemoderivados es el estudio publicado por Llewelyn *et al* (25) en el que estudio los pacientes que habían desarrollado la enfermedad y habían donado sangre. Se pudo ver que 48 pacientes habían recibido sangre de 15 donantes que posteriormente desarrollaron la enfermedad. De estos uno desarrolló la enfermedad 6,5 años

después de recibir la transfusión de un donante, que había desarrollado la enfermedad 3,5 años después de la donación (25;26;27).

Esto ha comportado que en nuestro país se recomienda la desleucotización de la sangre; aumentando el coste de las unidades de sangre más de un 20%. Además se deben excluir los posibles donantes que han estado viviendo en el Reino Unido durante un año entre 1980 - 1996.

Otras infecciones emergentes.

Con la capacidad que tiene el hombre en la actualidad para desplazarse a cualquier lugar del mundo, junto con la inmigración, han aparecido infecciones que no son endémicas en nuestro país y que pueden ser transmitidas por la transfusión. Hay descritos casos de malaria (28;29), Chagas (Trypanosoma Crusi)(28;30;31). Tras la epidemia en Estados Unidos que se produjo de meningoencefalitis por el virus del Nilo Occidental, se ha descrito en ese país algunos casos de transmisión tras la transfusión (32).

1.1.2. COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS.

Estas complicaciones son importantes por diversos motivos; la razón más importante es por ser en la actualidad la causa más frecuente de muerte relacionada con la transfusión. Además, por otro lado, son las complicaciones que menos frecuentemente tenemos en mente los clínicos.

Reacción hemolítica transfusional aguda.

Las reacciones hemolíticas transfusionales se pueden definir como una destrucción de hematíes inmuno-mediada, que se produce en el receptor de una transfusión, y que ocurre durante las primeras 24 horas de iniciar su administración. Es la causa más frecuente de muerte atribuible a la transfusión. Su incidencia se estima entre un caso por 12.100 y 25.000 unidades transfundidas (33). La causa más frecuente de esta hemólisis aguda es la incompatibilidad ABO; debido a errores administrativos. A ésta se le atribuye el 51% de las muertes debidas a la transfusión (33). Se calcula una mortalidad que oscila entre un caso por 600.000 y 800.000 por unidades transfundidas (11;33-35).

Linden (35) recogió los errores transfusionales que se produjeron en el estado de Nueva York entre 1990 y 1998 pudiendo ver que la incidencia de éstos era de 1 caso por 19.000 unidades administradas. De estos errores la mitad se producían fuera del banco, al administrarlo a un paciente equivocado; mientras

que el resto se producían en el banco por una mala interpretación de los test, errores en la transcripción, en el etiquetado, etc.

Otros anticuerpos no ABO que han producido la muerte del receptor por una hemólisis son los anti-k, anti-jkb, +jka, +jk3 y anti-E, anti+K anti+p1 (33). Las reacciones hemolíticas también se han descrito en el contexto de un paciente que ha recibido diversa bolsas de diferentes donantes (36), debido a la aloinmunización.

También se ha descrito reacciones hemolíticas tras transfundir plasma y plaquetas (33). Aunque se puede transfundir plaquetas con ABO incompatible, si en las unidades hay títulos muy altos de anti-A, anti-B ó anti-O o el paciente recibe muchas unidades de plaquetas, se puede producir una hemólisis (37).

Se diagnostica porque el paciente presenta tras la administración, incluso de unos pocos mililitros de sangre, fiebre, escalofríos, acompañado de dolor (abdominal, en los flancos, torácico o en la extremidad por donde se le administra) (38) Estos signos son los más frecuentes, pero se pueden acompañar de: náuseas, vómitos, hipotensión, taquicardia, hemoglobinuria. Pudiendo terminar en una coagulación intravascular diseminada, en insuficiencia renal, shock y muerte. En el paciente anestesiado, debido a que no puede ni referir dolor ni temblar, deberíamos de pensar en este cuadro cuando junto a la fiebre aparezca hemoglobinuria.

Como es de esperar el tratamiento implica una rápida actuación parando la transfusión; manteniendo una volemia adecuada mediante cristaloides o coloides, administrar furosemida con el fin de mantener un débito urinario

adecuado y si es necesario se administrarán vasoconstrictores. No se administrará ningún otro hemoderivado hasta no saber cual ha sido la causa de la reacción.

También se puede producir una hemólisis retardada. Esta se relaciona, aunque no exclusivamente, con los anticuerpos contra los antígenos del Rh, Kell, Kidd, Duffy (39). Los síntomas aparecen después de días e incluso semanas tras su administración: fiebre, escalofríos, ictericia o una dificultad inexplicable para mantener una hemoglobina correcta. Aunque suelen ser más leves que las reacciones agudas se han descrito algunos casos en que ha fallecido el paciente (33). En enfermos con anemia falciforme, si se les produce una hemólisis tardía puede acompañarse además de una supresión de la eritropoyesis.

Lesión pulmonar aguda por transfusión (TRALI)

Es una complicación aguda y grave de la transfusión conocida, también como “Transfusión-related acute lung injury”. En su forma clásica y fulminante es indistinguible del Síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) de otra etiología. Su incidencia no se conoce con exactitud, debido a que muchas veces se confunde con otros cuadros como puede ser un edema agudo de pulmón por sobrecarga de líquidos o por un SDRA de otra causa (40), (41). A pesar de ello, se estima que oscila entre 1,4 – 8: 10.000 unidades transfundidas o de 4 – 16: 10.000 pacientes transfundidos (41), (42), (43), (44).

Es la tercera causa de muerte relacionada con la transfusión; siendo responsable del 13% de los fallecimientos relacionados con la transfusión (33), (45).

Se produce con cualquier producto sanguíneo que contenga plasma (46). Aunque se presenta más frecuentemente en los concentrados de hematíes y en el plasma, se puede presentar también en plaquetas, crioprecipitados incluso inmunoglobulinas endovenosas (47).

Su sintomatología aparece durante las primeras 6 horas postransfusión; aunque suele aparecer entre la primera y la segunda hora (42;46). El 72% de los pacientes necesitan ventilación mecánica. Se caracteriza por una radiología pulmonar con un patrón alveolo-intersticial bilateral, se acompaña de presiones venosas centrales y de enclavamiento normales. Presentan hipoxemia severa que se pueden acompañar de fiebre, e hipotensión.

Los mecanismos responsables no se conocen con exactitud, aunque se considera que es inmuno-mediada. Se ha detectado anticuerpos procedentes del donante y que reaccionan contra las células del receptor. Éstos son leucoaglutininas (anti-NA2, anti-5b, anti-NB1 o anti-NB2) o anticuerpos contra los antígenos HLA clase I y clase II (46). Estos anticuerpos presentes en el plasma de las unidades interaccionan con los antígenos granulocitarios. Lo que llevará a una activación del complemento produciéndose el fragmento C5a que induce la agregación leucocitaria a nivel de la microcirculación pulmonar. Los granulocitos activados liberarán una serie de proteasas y radicales libres que dañarán el endotelio vascular y favorecerán la extravasación al intersticio (48).

Otro posible mecanismo implicado fue introducido por Silliman (49;50) quien detectó unas sustancias lipídicas con capacidad para activar los leucocitos, éstas se producen durante el almacenamiento de la sangre. También se ha implicado a las citoquinas que se liberan durante el almacenamiento de la sangre; especialmente el TNF.

Independientemente del mecanismo causante, se ha visto que otro factor importante en el desarrollo del TRALI, es el estado previo del paciente. Se produce con más facilidad si hay una lesión endotelial previa o / y un cierto grado de hipoxia.

Enfermedad de injerto contra huésped (EICO)

Es una enfermedad poco frecuente y cuando se relaciona con la transfusión, a diferencia de la relacionada con el trasplante, la mortalidad es muy elevada del 90%. Los síntomas generalmente empiezan entre el 3 y 30 días postransfusión. Se caracteriza por fiebre, diarrea, rash maculopapilar; e incluso pueden producirse hemorragias, infecciones secundarias a la pancitopenia y por último la muerte del enfermo (51) (52). No se conoce con exactitud el mecanismo. Se debe a una proliferación de los linfocitos T del donante, dentro del organismo de algunos receptores susceptibles. Son susceptibles de sufrir esta enfermedad, algunos pacientes inmunosuprimidos. También se puede producir si se realiza una transfusión entre familiares de primer grado, donde los linfocitos homocigotos del donante son percibidos por el huésped como

propios, mientras que estos linfocitos del donante reconocen a las células portadoras del HLA del receptor como alotípicas y por lo tanto de ser atacadas. Este fenómeno también puede ocurrir en poblaciones cerradas o genéticamente homogéneas con haplotipos HLA muy frecuentemente repetidos, como el haplotipo HLA A2B52 (DR2) muy frecuente en Japón o el A1B8 (DR3) entre los caucásicos.

Con el fin de evitar esta complicación se realiza una gamma irradiación de los componentes sanguíneos que se han de transfundir. Esto no puede ser sustituido por la utilización de filtros desleucocitarios; ya que no se sabe el número necesario de linfocitos que son necesarios para producir la EICO y los filtros no eliminan totalmente los leucocitos circulantes. Los estándares actuales de desleucotización son de menos de 5×10^6 leucocitos por unidad.

Tabla I: Los pacientes en los que es necesario irradiar los derivados sanguíneos son:

- Inmunodeficiencia celular congénita o adquirida.
- Antes o después del trasplante de precursores hematopoyéticos cell (allogénico o autólogo).
- Proceso hematológicos malignos (leucemias o linfomas).
- Tratamientos con análogos de las purina: Fludarabina o 2-CDA.
- Neonato de bajo peso (< 1200 g).
- Exangioneo transfusión y uso de oxigenadores de membrana.
- Transfusión de granulocitos.
- Transfusión intrauterina.

Reacciones anafilácticas.

Es una reacción potencialmente mortal que tanto su fisiopatología como la forma de presentarse clínicamente es idéntica a las reacciones anafilácticas de otras causas. Este cuadro a diferencia de la reacción hemolítica aguda o de la sepsis bacteriana postransfusional, los pacientes no presentan fiebre. El cuadro se produce a los pocos minutos de empezar la transfusión, a menudo tras la administración de escasos mililitros. Su incidencia se calcula en un caso por 180.000 unidades; aunque algunos autores la cifran en un caso por 18.000 unidades (53).

Estas reacciones transfusionales se deben a la presencia de anticuerpos en el paciente contra proteínas u otras sustancias como pueden ser drogas y alimentos consumidos por el donante. La causa más frecuente se debe a la presencia de anticuerpos anti-IgA en el receptor. El déficit de IgA es la inmunodeficiencia humoral congénita más frecuente, que ocurre aproximadamente en uno de cada 700 individuos en Europa. La presencia de anticuerpos anti-IgA en los pacientes con déficit de IgA es del 31 al 76% (54). La sensibilización se produce en transfusiones anteriores o durante el embarazo. Los anticuerpos que se detectan son del tipo IgG o IgM; siendo menos frecuentes la presencia de IgE, responsables de la reacción anafiláctica. Su presencia se calcula entre un por 20.000 y 47.000 individuos (55).

El tratamiento no difiere del de otra reacción anafiláctica. El problema sobretodo está en la prevención de nuevos episodios. En el caso de que el paciente tenga anti-IgA, el plasma y los crioprecipitados deben de ser de

pacientes sin IgA. Los hematíes y plaquetas deberían de ser de donantes sin IgA o se deberían lavar con suero fisiológico para eliminar los restos de plasma. También se puede usar si es factible técnicas de autotransfusión. A los pacientes que nos se conoce el mecanismo causante de la reacción anafiláctica, se deberá transfundir los hemoderivados celulares lavados con suero fisiológico. El problema está en la transfusión de plasma que se tendrá que administrar con mucha precaución, y únicamente, si es absolutamente necesario. Se puede premedicar con prednisona y difenhidramina.

Púrpura trombocitopénica postransfusional

Esta púrpura se caracteriza por una trombopenia que aparece entre los 5 y 10 días postransfusión. El receptor suele ser del sexo femenino, previa inmunización por transfusiones previas o embarazos. La trombopenia suele ser grave; llegando a recuentos plaquetarios menores de 10.000 plaquetas/ml. La evolución a veces no es favorable, pudiéndose producir la muerte del paciente en un 5 -10% de los casos por una hemorragia intracerebrales. El mecanismo no está bien esclarecido. Esta trombopenia se acompaña de la presencia de IgG específicos contra el antígeno HPA, siendo el HPA-1a el más frecuentemente implicado; que serían los responsables de la destrucción de las plaquetas del receptor de la transfusión. Se han utilizado diferentes tratamientos; los más destacables son la plasmaferesis o el tratamiento con

corticoides. La administración de plaquetas generalmente no suele ser efectivo; debido a que también suelen ser destruidas. Independientemente del tratamiento la mayoría de los pacientes se recuperan entre el 7º y 48º día de la transfusión (56-58).

Inmunomodulación (TRIM)

En las últimas tres décadas, han aparecido una serie de indicios que nos sugieren la posibilidad del efecto inmunomodulador de la sangre transfundida sobre el paciente que ha recibido sangre alogénica. Este fenómeno es conocido en la literatura como “transfusión–associated immunomodulation” (TRIM). El mecanismo no está claro; se han postulado cuatro posibles mecanismos (59-61):

- Los leucocitos transfundidos, que están activos inmunológicamente, pueden producir una inhibición (“downregulation”) de la inmunidad del receptor; por lo que predispone a las infecciones postoperatorias.
- Debido a las sustancias biológicamente activas que se liberan de los leucocitos, en el sobrenadante de la sangre almacenada.

- Mediante la formación de aloanticuerpos frente a los antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad Clase I (HLA) de los leucocitos transfundidos o de los antígenos que se han liberado al plasma (62).
- Por último, algunos autores postulan una teoría no relacionada con la inmunomodulación; mediante la cual la sangre transfundida produciría una disfunción de los órganos, predisponiéndoles a ser infectados.

El efecto inmunomodulador producido por los 3 primeros mecanismos desencadenaría un desequilibrio en las respuestas del tipo 1 y 2 de los linfocitos *helper* que conducen a (63;64):

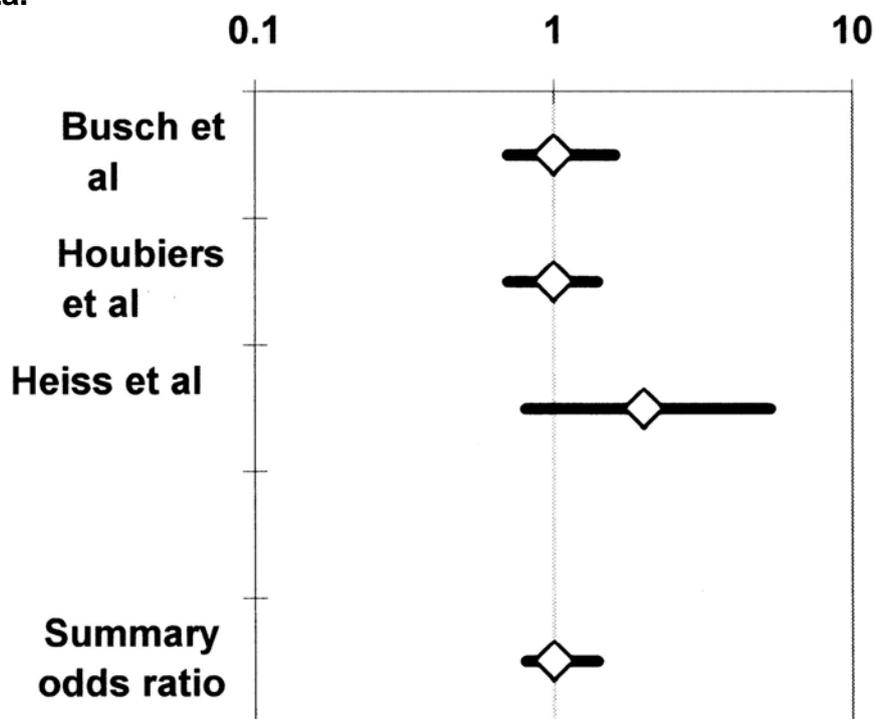
- Disminución de la función de los natural killer.
- Disminución de la actividad antitumoral de los linfocitos T *citotóxicos*.
- Disminución de las reacciones cutáneas de hipersensibilidad retardada.
- Reducción de la producción de citoquinas por los linfocitos con disminución de la secreción de interleuquina-2 e interferón- γ .

La primera evidencia clínica de la existencia del TRIM fue publicada en 1973 por Opelz et al (65). El autor pudo ver que mejoraba la supervivencia de los trasplantes de riñón en los enfermos que se les había transfundido sangre alogénica. Gantt en 1982 (66) se planteó la posibilidad de que la sangre

podiera producir una disminución o retardo de la inmunidad. Posteriormente se han publicado múltiples estudios observacionales en donde se mostraba la mayor incidencia de infecciones postoperatorias y de recidivas tumorales en los enfermos transfundidos que en los no transfundidos (67;68); Desafortunadamente, la mayoría de estos estudios no tienen en cuenta la existencia de variables confusionales como pueden ser el estadio del tumor, el sangrado que se ha producido, entre muchas otros. Se han publicado dos estudios con un número importante de pacientes, en los que se intentaba ajustar varias posibles variables confusionales. Carson (69) realizó un estudio de cohorte retrospectivo que incluía 9598 pacientes operados de fractura de cadera. Se calculó un riesgo relativo ajustado de 1,43 (IC= 1,16-1,78; P = 0,001). Chang (70) estudió 1349 paciente de cirugía colorrectal. Tras ajustar el modelo de regresión pudo ver que la transfusión era un factor predictivo independiente del riesgo de infección de la herida, con una odds ratio de 1,18 (IC= 1,05 – 1,33; p= 0,007).

Existen tres (71-73) estudios randomizados publicados, que comparaban pacientes a los que se les administraba sangre alogénica con aquellos a los que se les transfundía sangre autóloga o alogénica desleucotizada mediante filtro. La mayoría eran estudios a simple ciego. Además todos los estudios se basaban en la presunción que tanto la sangre autóloga como la alogénica desleucotizada eran inmunológicamente neutro. Estos fueron agrupados en dos metanálisis (74;75) en donde no pudieron encontrar un aumento del número de recidivas en los paciente transfundidos con sangre alogénica; siendo la odds ratio del riesgo de recidivas de 1,04 (IC= 0,81-1,35; p>0,05).

Gráfica 3: el riesgo de recidiva en los enfermos transfundidos respecto a los no transfundidos; expresado Odds ratio con su intervalo de confianza.



En un metanálisis publicado por Vamvakas y Blajchman (67) intentaron agrupar los siete estudios randomizados publicados. Estos estudios eran muy heterogéneos estadísticamente. Dos (76;77) de estos presentaban una $P < 0,05$; dos encontraron que existía una diferencia (78;79); aunque no fueron estadísticamente significativos, tenían $p < 0,1$ y los otros tres (72;73) (80) no pudieron demostrar el efecto inmunomodulador.

Gráfica 4: el riesgo de infección en los enfermos transfundidos respecto a los no transfundidos; expresado Odds ratio con su intervalo de confianza.



Los autores explicarían esta falta de significación a la posibilidad de que el impacto de la inmunomodulación sobre el riesgo de infecciones postoperatorias fuera pequeño. Por lo tanto, para detectar una diferencia del 10% en el riesgo de infecciones postoperatorias se necesitaría un total de 20.000 pacientes (10.000 pacientes por grupo). Los estudios randomizados actuales suman ligeramente más de 3.000 pacientes. Es por ello, que los autores consideran importante la realización de estudios más amplios para poder establecer la relación entre las infecciones postoperatorias y la transfusión (67).

Algunos autores han buscado una asociación entre la transfusión y la mortalidad. Van de Watering et al (78) observó un aumento de la mortalidad durante los primeros 60 días postcirugía cardiaca, en los paciente que habían recibido sangre alogénica (7,8% de defunciones) respecto a los que se les transfundió sangre alogénica desleucotizada (3,6% de defunciones). Esta diferencia fue estadísticamente significativa con una $p = 0,001$. Uno de los estudios más significativos en este campo fue el realizado por Hébert y cols. (81) en el que se comparaba dos estrategias transfusionales en enfermos críticos. Observó una mortalidad a los 30 días del 18,7% en pacientes que no habían sido transfundidos si la hemoglobina no era inferior a 7 g/dl, en comparación con los 23,3% en los sujetos que se intentaba mantener hemoglobinas de 10 g/dl. En el subgrupo de enfermos menos graves (APACHE II < 20) o más jóvenes menores de 55 años la diferencia era significativamente más importante. En el subgrupo de menos graves la mortalidad era de 8,7 % frente al 16,1 % en la estrategia más liberal ($p= 0,03$). Mientras que en los menores de 55 años eran 5,7% frente al 13% en la estrategia más liberal ($p= 0,02$).

1. 2 CAMBIOS EN LOS CONCENTRADOS DE HEMATÍES DEBIDO A SU ALMACENAMIENTO.

Actualmente los concentrados de hematíes se pueden almacenar hasta 42 días en los medios de conservación que se utilizan. Se acepta este periodo de almacenamiento debido a que son viables más del 70% de los hematíes durante las primeras 24 horas postransfusión (82). A pesar de ello es indudable que su almacenamiento produce cambios tanto del componente celular como del plasma que lo contiene. Estos cambios son:

A nivel celular:

El eritrocito es una célula altamente especializada encargada del transporte de oxígeno y de la eliminación de dióxido de carbono. Es un disco bicóncavo con un diámetro de 8 micras que gracias a la gran capacidad de deformarse su membrana fosfolipídica puede atravesar capilares de 3 – 8 micras de diámetro (83).

Debido a la disminución de energía (ATP) que se produce durante su almacenamiento se inician una serie de cambios. La forma inicial bicóncava pasa a tener espículas llegando a convertirse en un equinocito que terminará en un esferocito. Esto implica un aumento de la fragilidad osmolar y una disminución de la capacidad para deformarse. Existe también una disminución de los antioxidantes intraeritrocitarios produciéndose un daño oxidativo del

citoesqueleto, de la membrana fosfolipídica y la hemoglobina se convertirá en metahemoglobina, que no se une con el oxígeno. También se ha visto que a partir del séptimo día de almacenamiento los niveles de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) disminuyen; por lo que aumenta la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Todo ello comporta una dificultad en que los hematíes lleguen a la microcirculación y descarguen el oxígeno que transportan (82) (83).

Cambios a nivel del sobrenadante del concentrado de hematíes

Debido a la citolisis producida por los cambios antes mencionados hay un acumulo de fragmentos celulares acompañado de un aumento de las concentraciones de potasio. Esta destrucción celular y el consiguiente aumento de los niveles de potasio se ven facilitados por los leucocitos que existen en el concentrado de hematíes. Entre las sustancias bioactivas que se puede detectar en el sobrenadante destaca la histamina, citoquinas, antígenos leucocitarios clase 1 solubles (62). Durante el almacenamiento de los concentrados de hematíes se origina un aumento de las concentraciones de IL-1, IL-8 y TNF. Los niveles de citoquinas disminuyen si previo a su almacenamiento se eliminan los leucocitos (84); disminuyendo los cuadros febriles postransfusionales (85).

Se han detectado partículas lipídicas en el plasma de los concentrados de hematíes; algunas de éstas tienen una estructura parecida al factor activador

de las plaquetas y son responsables de activar a los neutrófilos. El origen de estos lípidos es incierto, no parece que sea debido a los leucocitos, por lo que la desleucotización no disminuye el número de estas partículas (49;50).

1.3 MEDIDAS PARA EVITAR LA TRANSFUSIÓN ALOGÉNICA EN LA ARTROPLASTIA DE RODILLA

Como hemos podido ver la transfusión de sangre alogénica puede producir múltiples complicaciones; es por todo ello que han aparecido diferentes técnicas para intentar evitarla. Estas técnicas las podemos dividir en farmacológicas y no farmacológicas.

1.3.1 MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS.

Dentro de las medidas no farmacológicas que podemos utilizar en la cirugía de rodilla, nos limitaremos a las diferentes técnicas de autotransfusión; por ejemplo en, la hipotensión controlada no tendría sentido su utilización si se utiliza un torniquete neumático durante la cirugía. La autotransfusión la podemos dividir en tres tipos: predonación, hemodilución normovolémica y recuperadores de sangre.

Predonación de sangre

Hasta la aparición del VIH era una técnica poco utilizada. En Estados Unidos era menor al 5% en la cirugía programada. Posteriormente ha ido aumentando su utilización. En algunos estados de Estados Unidos en donde, es obligatorio por ley informar del riesgo de recibir sangre alogénica y de las posibles alternativas a la transfusión de sangre alogénica, se utiliza esta técnica en el 50 – 75% de la cirugía programada en la que puede requerirse sangre (86). En 1992, una de cada doce unidades de sangre recogida (8,5%) en Estados Unidos era de autotransfusión (86). Disminuyendo al 4,7% en 1999. En Europa su utilización es del 4,2% de todas las extracciones que se realizan, aunque oscila mucho de un país a otro del 8,9% de Italia a un 0,05% del Reino Unido o Estonia (87). España se encuentra en una posición intermedia con un 2,4% y en Cataluña el 2,9% (3).

Forgie (88) realizó un metanálisis en el que se agrupaban seis estudios randomizados y nueve estudios de cohorte. Vieron que los pacientes con predonación tenían menos riesgo de recibir sangre alogénica (OR = 0,17; IC 0,08-0,32; $p < 0,00001$ en los estudios randomizados y OR=0,19; IC 0,14-0,25; $p < 0,0001$ en los estudios de cohorte). También obtuvieron resultados parecidos la colaboración Cochrane (89).

Las extracciones de sangre se pueden realizar 30 días antes de la intervención. La última extracción se debe de realizar, como mínimo, 72 horas previas a la intervención. Se recomienda una extracción semanal. El intervalo mínimo es de

cuatro días. Sí el paciente pesa más de 50 Kg. se puede extraer 450 ± 50 ml.

Cuando pesa menos el volumen a extraer es de:

$$\text{Volumen a extraer} = (\text{peso (Kg)}/50) \times 450$$

A veces puede ser necesario restituir la volemia si se tolera mal la hipovolemia.

Es fundamental la administración de suplementos de hierro, se recomienda como mínimo iniciarlo una semana antes de la predonación y continuarlo 2 meses más después de la cirugía.

Contraindicaciones

No se debe incluir en el programa de autotransfusión los pacientes que tienen un proceso infeccioso o en situaciones susceptibles de sufrir una infección como los pacientes sondados, etc., debido al riesgo de contaminación bacteriana de la sangre. Tampoco deben de incluirse los pacientes con VIH-1/2, HTLV I/II, hepatitis A ni B.

También estaría contraindicado en pacientes con:

- Angor inestable.
- Infarto agudo de miocardio de menos de 6 meses de evolución
- Estenosis aórtica grave
- Cardiopatía cianotizante
- Epilepsia
- Hipertensión arterial no controlada.

La edad avanzada no es una contraindicación para su realización. La donación en el anciano puede ser más problemática que en el joven; debido a que suele tener más patología de base. Estos pacientes tienen más frecuentemente anemia, la celularidad de la medula ósea desciende con la edad y se reduce la respuesta fisiológica de la eritropoyesis. A pesar de esto, Gandini (90;91) ha demostrado que es una técnica segura en los ancianos.

En los niños es problemático por un lado por el miedo que tienen estos a los pinchazos y por otro al pequeño volumen que se puede extraer. El volumen máximo que se puede extraer en un niño es un 13% de la volemia teórica del donante. Es por todo ello una técnica difícil en el niño, debiéndose utilizar solo en centros especializados (92;93).

Ventajas

- La prevención de infecciones transmitidas por la transfusión es quizás la causa por la que con más frecuencia se utiliza. Aunque como hemos dicho el riesgo de las infecciones víricas más usuales (VIH, VHB y VHC) ha disminuido mucho. A pesar de ello no nos debemos olvidar de las nuevas infecciones emergentes como el paludismo, Virus del Nilo Occidental, etc.
- Evita la aparición de alguna de las reacciones inmunológicas relacionadas con la transfusión alogénica, como la fiebre que puede llegar a producirse en un 5% de los pacientes.

- Evitar la aloimmunización del paciente, importante tanto para posteriores transfusiones, como para mujeres Rh negativas en periodo fértil. En los pacientes con múltiples aloanticuerpos nos es más difícil disponer de sangre adecuada para el.
- Es un aporte de sangre para los bancos. A pesar de que no se utiliza la sangre no transfundida para otros pacientes, muchos de los pacientes requerirían sangre durante el periodo preoperatorio.
- Evita el posible efecto inmunomodulador de la sangre alogénica; siempre y cuando consideremos la sangre de autotransfusión neutra desde el punto de vista de la inmunomodulación. Algunos autores consideran que la sangre almacenada independientemente del tipo produce una serie de mediadores que también pueden inducir inmunomodulación (71;94;95); aunque otros autores lo han desmentido (96-98).
- Se ha sugerido que debido a la hemodilución producida por la predonación disminuiría la incidencia de trombosis venosa profunda (TVP). Bae, *et al* (99), valoraron el efecto de la predonación y los niveles preoperatorios de hemoglobina, en la prevalencia de TVP en el postoperatorio de 2043 pacientes intervenidos de artroplastia total de cadera. A todos se les realizó una venografía de la extremidad intervenida. La incidencia en los pacientes con autotransfusión fue del 9% comparado con el 13,5% en los pacientes que no predonaron ($p = 0,003$). La

incidencia de TEP también fue menor en el grupo de predonación 0,3%, frente al 0,7% del otro grupo; aunque no fue estadísticamente significativo. También pudieron ver que globalmente a menor hemoglobina preoperatoria menor riesgo de TVP.

Desventajas

- No elimina el riesgo de error administrativo que se produce en la sangre alogénica. Pudiendo producir una hemólisis e incluso la muerte del paciente por incompatibilidad ABO.
- No elimina el riesgo de contaminación bacteriana; en la sangre total a 4°C es de un caso por 500.000 unidades de sangre.
- El coste de la bolsa de autotransfusión son más caras que las de sangre alogénica; esta diferencia a disminuido al implantarse la utilización de los filtros de desleucotización.
- Un número importante de unidades predonadas no serán transfundidas a los pacientes y no se emplearan para otro paciente.
- Aunque se ha visto que disminuye el riesgo a la exposición de sangre alogénica en estos pacientes; también se ha observado un

aumento del riesgo de ser transfundido independientemente de que sea sangre autóloga o alogénica (88;89;100). Esto se debe a una política transfusional más liberal cuando se utiliza sangre autóloga y a que entran en el quirófano con unas cifras de hemoglobinas más bajas.

La complicación más frecuente en la autotransfusión son las reacciones que se pueden producir durante la donación. La incidencia es del 2% en las donaciones de sangre alogénica y del 5% en los pacientes con sangre autóloga (101), (102). La mayor incidencia de este tipo de complicaciones en los pacientes de autotransfusión se explicaría porque suelen tener más patología asociada. Popovsky (103)) pudo ver que se producían 13 reacciones lo suficientemente severas para requerir el ingreso hospitalario de 218.190 predonaciones que se realizaron (1: 16.783 donaciones autólogas). De estos el 67% eran reacciones vagas; y cuatro de los pacientes presentaron una angina.

Hemodilución normovolémica

La hemodilución normovolémica fue introducida en la cirugía en los años setenta (104). Es una modalidad de autotransfusión que se realiza en quirófano antes de la inducción o inmediatamente después de ella. Se debe mantener al paciente en normovolemia mientras se realiza la extracción. El objetivo de esta

técnica es disminuir la masa eritrocitaria perdida durante la intervención y por lo tanto reducir el riesgo de ser transfundido.

Técnica

El volumen de sangre extraído se calcula con la formula:

$$V = VSE \times (H_{toi} - H_{tof} / H_{tom})$$

VSE = Volumen sanguíneo estimado (70 ml/kg de peso corporal)

H_{toi} = hematocrito inicial.

H_{tof} = hematocrito final.

H_{tom} = hematocrito media (H_{toi} + H_{tof}/2).

Con el fin de mantener al paciente normovolémico, se debe reinfundir un volumen de reposición al mismo tiempo que se le extrae sangre. Este puede ser coloides o cristaloides. Si se utilizan cristaloides se debe de restituir 3 ml de cristaloides por mililitro de sangre donada.

El efecto que se produce con las soluciones que utilizamos para reexpandir la volemia, sobre la coagulación es variable. Se ha visto, incluso, un efecto procoagulante con diluciones del 20-30% al utilizar suero fisiológico (105). La coagulación se ve mínimamente afectada con diluciones del 30-50% con

gelatinas (106); en cambio, los almidones pueden afectar la coagulación (106) debido a la alteración de la función de las plaquetas.

La sangre se recoge en bolsas con anticoagulante CPD, asegurando una correcta relación anticoagulante-sangre. Las bolsas de sangre extraídas deben estar correctamente etiquetadas. Las unidades deben permanecer en quirófano con el paciente y pueden estar a temperatura ambiente durante 6 horas, con lo que se preserva la función plaquetar. Si se sobrepasa este tiempo o se plantea la transfusión postoperatoria, la sangre debe mantenerse a 4-6°C, en un lugar previamente definido y exclusivo para ello. En este caso, la comprobación de la compatibilidad sangre-receptor debe ser la misma que en los casos de sangre alogénica.

Se administra empezando en el orden inverso a como se ha extraído con el fin de asegurar que la bolsa más hemodiluida se administre primero y la que contiene más hematíes y factores de coagulación la última.

Dentro de las ventajas de la técnica está la calidad de la sangre que se retransfunde; debido a que los niveles de 2-3 difosfoglicerato de los hematíes son prácticamente normal, al igual que la funcionalidad plaquetar y los factores de coagulación (107). También es importante destacar que el coste económico de las unidades extraídas es más barato que en la autotransfusión preoperatoria.

Dentro de los inconvenientes, es importante destacar las complicaciones que pueden surgir como consecuencia de una hemodilución mal tolerada por el

paciente, angor, etc. Otra desventaja es el tiempo que se consume de quirófano antes de poder empezar la intervención.

Como es de esperar el ahorro de sangre podrá ser más importante cuanto mayor sea el hematocrito inicial y menor sea el hematocrito después de la extracción de sangre. Algunos autores han utilizado eritropoyetina para mejorar el hematocrito inicial. Igualmente se comprende que únicamente con la hemodilución extrema se consiguen buenos resultados, (108), (109). Por lo tanto los mejores candidatos serán los pacientes sanos que puedan tolerar hemodiluciones extremas. A pesar de lo mencionado con anterioridad es una técnica que se encuentra muy en entredicho su efectividad. En un metanálisis de Segal (110), que agrupaba los estudios randomizados que se habían publicados entre 1996 y el 2002, no observó una eficacia lo suficientemente significativa que justificase su utilización de forma generalizada.

Recuperadores de sangre peroperatorio

La recuperación de sangre perioperatoria es una técnica de autotransfusión que consiste en la recuperación de la sangre drenada en el campo quirúrgico o en el sistema de drenajes durante las primeras horas del postoperatorio (6 horas postintervención). Es la única técnica de autotransfusión que se puede utilizar en las urgencias hemorrágicas.

Aunque James Blundell en 1818 utilizó la técnica en animales de experimentación y John Duncan en 1886 la utilizó en humanos; no fue hasta finales de los años sesenta en que se empezó a utilizar como actualmente lo

conocemos. Fue Richard Dyer (1966) quien desarrolló el concepto de recuperación perioperatoria sin lavado, mientras que Wilson y Taswell (1986) desarrollaron la recuperación con lavado. La recuperación postoperatoria fue iniciada por Noon en 1976 con la introducción del equipo Sorenso™.

Podemos dividirlos en dos grupos, los recuperadores sin lavado y los recuperadores con lavado. Los recuperadores sin lavado se utilizan únicamente en el postoperatorio; en cambio los recuperadores con lavado se usan en el intraoperatorio; pudiéndose utilizar también en el postoperatorio. Es por ello que en la cirugía de artroplastia de rodilla sólo se utiliza los recuperadores sin lavado.

Recuperadores sin lavado

Aunque inicialmente se usaron para la recuperación intraoperatoria, en la actualidad sólo se utilizan en el periodo postoperatorio, siendo su indicación principal la cirugía ortopédica. Se transfunde la sangre total recuperada sin ser procesada, únicamente es filtrada de forma pasiva a través de dos membranas.

Hay diversos sistemas en la actualidad, pero todos ellos con unas características comunes (111):

- Conexión del sistema a los drenajes profundos; se realizará en el quirófano con la máxima esterilidad.
- La presión de aspiración debe de ser moderada y no sobrepasar los - 100 mmHg, con el fin de evitar la hemólisis de los hematíes.

- La sangre aspirada debe atravesarse un primer filtro de 170- 260 μm , donde quedan atrapadas las partículas superiores a este tamaño, antes de llegar a la bolsa de recogida.
- La retransfusión debe de hacerse a través de un filtro de 20-40 μm o un filtro desleucocitador.
- El tiempo máximo de recogida de sangre no debe de sobrepasar las 6 horas.
- El volumen máximo que se puede retransfundir es de 1500 ml.

Los podemos agrupar en dos tipos dependiendo de la fuente de vacío: con bomba de vacío externo o con bomba autónoma.

A. Con bomba de vacío externo. Estos utilizan en su mayoría la toma de pared como fuente de vacío. Dentro de este grupo podemos destacar:

Suretrans (Daval-LFH[®]), actualmente dispone de una bomba de vacío externa (Solcovac), con la que se libera la toma de pared. Tiene un contenedor de 800 ml y un filtro interno de 260 μm .

Orth-Evac (Deknatel-Mediacor[®]), tiene una bolsa de 1000 ml de capacidad con un armazón metálico a su alrededor que impide que la bolsa se colapse. Además posee una válvula que reduce el vacío a – 25 mmHg.

Bellovac (Astra®), éste utiliza un sistema manual mediante un fuelle, obteniéndose inicialmente presiones de vacío de 90 mmHg, que van disminuyendo al expandirse el fuelle. El fuelle tiene una capacidad máxima de 220 ml y la bolsa reservorio de 500 ml. Tiene un filtro interno de 200 µm.

Existen varios sistemas diseñados especialmente para recuperar la sangre intratorácica (Pleur-Evac A 6000, Pleur-Evac A 7050-ATS o Sentinel Seal), pudiéndose utilizar tanto en el postoperatorio de cirugía cardíaca como en el contexto de un traumatismo torácico.

B. Con bomba autónoma de vacío. Como por ejemplo, Consta Vac™ CBCII (Stryker®), que es el sistema que utilizamos en nuestro centro. Este se caracteriza por poseer una bomba que asegura tres niveles de vacío de forma autónoma (-25, -50, -89 mmHg). Al igual que los otros equipos posee un filtro interior de 200 µm. La sangre queda dentro de un reservorio rígido de 800 ml de capacidad. Aproximadamente 80 ml del sobrenadante permanece en el reservorio.

Tabla 2: Diferencias entre los diferentes recuperadores de sangre postoperatoria (111).

	Suretrans	Orthoovac	Bellovac	Stryker
Sist vacío	Pared, Solcovac	Pared	Manual fuelle	Automático
Niveles Vacío	No	-25	No	Sí
Sistema cerrado	Sí	No	No	Sí
Vol residual	No	No	No	Sí
Baterías	No	No	No	Desechable

En nuestro centro, donde realizamos principalmente cirugía ortopédica, que junto con la cirugía cardíaca son las dos cirugías en donde se requieren más transfusiones, se empezó a utilizar los recuperadores postquirúrgicos en 1993; ha ido aumentando de forma progresiva su utilización hasta llegar a emplear en el año 2001 un total de 525 unidades.

Aunque se han publicado series en contra de la efectividad en la reducción de los requerimientos de sangre homóloga, la mayoría de los artículos publicados sobre el tema avalan su efectividad (112). En un estudio prospectivo que realizamos entre Enero y Abril del 2001 en el que recogimos un total de 175 pacientes intervenidos de prótesis total de rodilla, pudimos recuperar $435,39 \pm 252,82$ ml de sangre, que equivaldría $24,9 \pm 11,3\%$ del total de sangre perdida.

Características de la sangre recuperada.

Parámetros hematológicos:

Las características de la sangre recuperada ha sido objeto de numerosos estudios. Nosotros hemos obtenido hemoglobinas de $9,53 \pm 1,78$ g/l; existiendo una correlación lineal ($r= 0,742$) entre la hemoglobina del paciente y la recuperada, valores que coincidían con los de otros autores (113;114).

En cuanto al metabolismo eritrocitario, Muñoz et al (112), pudieron ver que la concentración de ATP ($4,1 \mu\text{mol/g Hgb}$) y la de 2, 3-disfosfoglicerol ($13,3 \mu\text{mol/g Hgb}$) eran normales; a diferencia de la de banco de sangre que disminuye con el tiempo de almacenamiento. Esto implica una mayor afinidad por el oxígeno facilitando su captación cuando pasa por los pulmones. Gronborg (115) ha observado una supervivencia buena de los hematíes recuperados. Los niveles de hemoglobina libre están elevados en la sangre de los drenajes, oscilando entre 101 y 236 mg/dl (los valores normales son < 50 mg/dl), valores muy parecidos a la sangre de banco después de 2 semanas de almacenamiento; lo que denota la existencia de cierto grado de hemólisis (112). Si no se transfunde el 15% de la volemia, en principio, habría suficiente haptoglobina sérica para neutralizar los niveles de hemoglobina libre, evitando el posible daño renal.

Alteración de la coagulación:

Se ha visto que en la sangre recuperada hay una disminución global de la concentración de los diferentes factores de la coagulación. Los productos de

degradación de la fibrina (PDF) están aumentados (320-640 $\mu\text{g/ml}$) al igual que los niveles de D-dímero (2.050 mg/dl), lo que traduce una activación y un inicio de la fibrinólisis. Se ha visto que los niveles se normalizan a lo largo de las primeras 24 h (116). A pesar de ello, no se ha descrito en la literatura, ningún caso de trastorno de la coagulación relacionado con la recuperación postoperatoria. Se puede producir una coagulopatía dilucional si se transfunden más de 1500 ml, debido a las bajas concentraciones de los diferentes factores de coagulación.

Mediadores de la inflamación:

Se ha observado una elevación de la concentración de diferentes citoquinas, concretamente de la IL-1, IL-6, IL-8 y TNF α a nivel del drenaje, produciéndose un aumento de éstas en el paciente tras ser trasfundido y volviendo a la normalidad a las 12-18 horas de ser reinfundido. No debemos olvidar que estas citoquinas también se ven elevadas en las bolsas de banco con el paso del tiempo (117).

Partículas grasas:

Hasta el momento, no se ha comunicado en la literatura ningún caso de embolia grasa relacionado con la reinfusión de sangre recuperada. Blevins (116) pudo ver que la mayoría de las partículas que se retransfundían tenían un diámetro menor de 9 μm , observó que se producía un aclaramiento muy rápido de éstas, disminuyendo su número de forma importante a las 2 horas de su

reinfusión. De todas formas se recomienda la utilización de diversos filtros (Pall RC 100[®], Leukoguard[®], Sepacell[®], etc.) que además desleucotizan la sangre evitando así el riesgo de reinfusión de leucocitos activados.

En la utilización de sistemas en los que la recolección de sangre se realiza en un contenedor dotado de filtro y que después se transfiere a la bolsa de reinfusión, si se desprecian los últimos 80-100 ml se reduce en un 90% el contenido de partículas grasas, siendo el resto eliminado mediante filtros.

Contraindicaciones de la recuperación postoperatoria

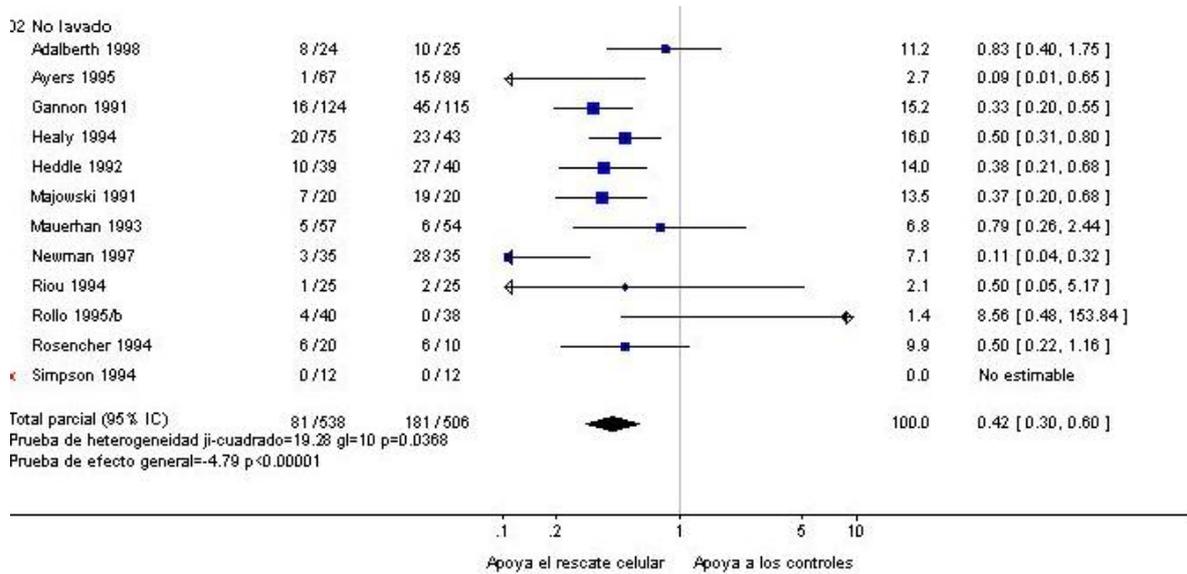
- Patología séptica del aparato locomotor
- Patología neoplásica, por el riesgo de poder diseminarse.
- Insuficiencia renal evolucionada, por el riesgo de que la hemoglobinuria agrave la función renal.
- Insuficiencia hepática, por el riesgo de no poder depurar la hemoglobina libre.
- Irrigación del campo con soluciones inadecuadas: Antisépticos, H₂O₂.
- Negativa del paciente
- Paciente seropositivo, HIV, Hepatitis B, etc. Aunque la reinfusión de la sangre no parece reactivar el proceso, aumenta el riesgo para el personal sanitario.

La eficacia de los recuperadores de sangre es un tema ampliamente discutido. Recientemente la Cochrane ha publicado un metanálisis (118); en este estudio

se agrupan cuarenta y cinco ensayos de recuperación de sangre. Estos ensayos incluyeron un total de 3732 pacientes, de los que 1890 se asignaron de forma aleatoria a rescate celular. En general, su uso disminuyó la tasa de exposición a la transfusión de glóbulos rojos alogénicos en un 40% (RR 0,60, IC del 95%: 0,51 a 0,70). La heterogeneidad entre estos ensayos fue estadísticamente significativa ($p < 0,00001$). La reducción absoluta del riesgo (RAR) de la exposición a la transfusión de sangre alogénica fue de 23% (IC del 95%: 0,30 a 0,16) y, de medio, 4,3 pacientes necesitarían someterse a rescate celular, para que en uno se evite una transfusión de glóbulos rojos alogénicos (NNT). Así mismo observaron que su uso disminuyó el volumen de glóbulos rojos transfundidos en 0,64 unidades por paciente (IC del 95%: 0,86 a 0,41 unidades).

Para los ensayos ortopédicos, ambos tipos de recuperadores de sangre se asociaron con reducciones significativas de las tasas de exposición a transfusiones. Para los sistemas con lavado, los riesgos relativos de exposición a transfusión de glóbulos rojos se redujeron como promedio en un 54% (RR 0,46, IC del 95%: 0,34 a 0,64). Como puede verse en la gráfica 5 con los sistemas sin lavado hubo una reducción relativa de 58% del riesgo de exposición (RR 0,42: IC del 95%: 0,30 a 0,60).

Gráfico 5: Agrupa los diferentes estudios realizados sobre los recuperadores sin lavado incluidos en el metanálisis de la Cochrane (118).



Por lo tanto los autores concluyeron, que el rescate celular es eficaz para reducir la necesidad de transfusión de glóbulos rojos alogénicos en la cirugía electiva en adultos. Sin embargo, la calidad metodológica de los ensayos fue deficiente. Como los ensayos fueron a simple ciego y no se ocultó adecuadamente la asignación a un grupo o al otro, la transfusión de los pacientes pudo haber estado influida por el conocimiento del grupo al cual pertenecía el paciente, lo que puede sesgar los resultados en apoyo al rescate celular.

1.3.2. ALTERNATIVAS FARMACOLÓGICAS A LA TRANSFUSIÓN

Dentro de las alternativas farmacológicas podemos agruparlas en tres tipos: Las sustancias que aumentan la masa eritrocitaria; los fármacos promotores de la hemostasia y por último, prácticamente experimental, los sustitutos artificiales de la sangre.

Sustancias que aumentan la masa eritrocitaria

En este apartado es importante destacar por un lado la eritropoyetina; y por otro lado, debido a la absorción errática que tiene el hierro administrado vía oral y a su mala tolerancia por muchos pacientes, el hierro endovenoso es una buena alternativa en algunas situaciones.

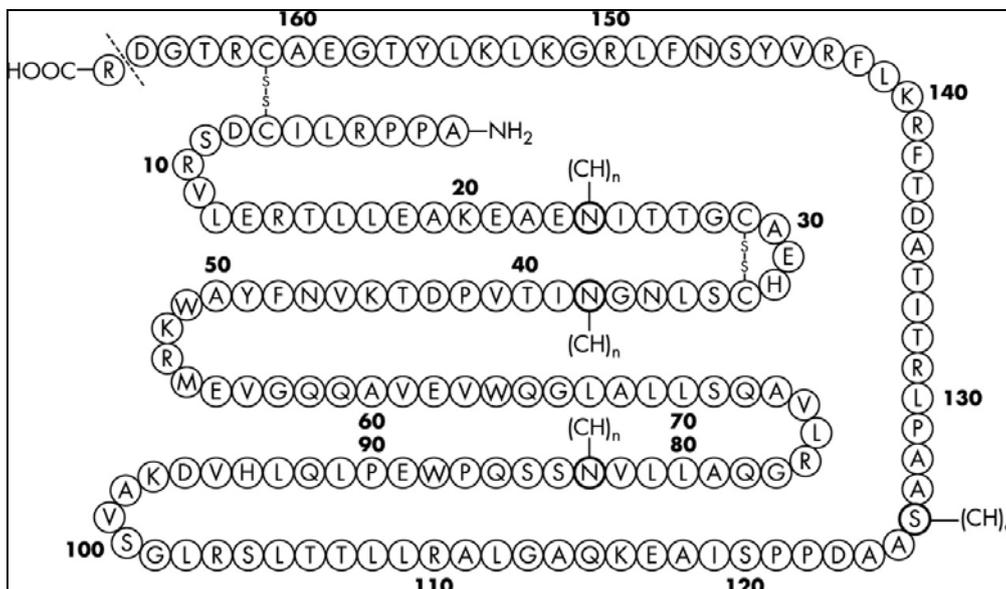
Eritropoyetina

Es una hormona que controla la producción de hematíes al estimular la diferenciación de las células progenitoras en la médula ósea. Es una glucosialoproteína, que se sintetiza fundamentalmente en células fibroblastoides del tejido intersticial renal, las cuales responden a un descenso

en el transporte de oxígeno. Son también sintetizadas en menor cantidad en el hígado.

El gen de la eritropoyetina humana está representado por una copia simple en el cromosoma 7(q11-q22) y compuesto de 5 exones (582 pares de bases). Este gen codifica una proteína de 193 aminoácidos, de los cuales 27 actúan como una secuencia hidrofílica principal situados en el extremo N-terminal. Tras la separación de dicha secuencia de aminoácidos, nos quedará la proteína madura que consiste en un péptido altamente glicosilado de 166 aminoácidos. La pérdida postraducciona de un residuo de arginina en el extremo C-terminal de la molécula, debida a la acción de una carboxipeptidasa, conduce a la forma activa final, constituida por 165 aminoácidos de la eritropoyetina. Si se calcula por la composición de aminoácidos, el peso molecular estimado de la eritropoyetina es de 18.398 daltons, pero si se deduce de su comportamiento durante el equilibrio de sedimentación, su peso molecular aparente es de 30.400 daltons. La gran diferencia entre los pesos moleculares aparente y estimado se debe a la glicosilación. La eritropoyetina contiene una posición de glicosilación ligada a O (serina 126) y tres posiciones de glucosilación ligadas a N (asparagina 24, 38 y 83). Estos enlaces son fundamentales para la actividad biológica de la hormona. Al parecer la glicosilación es importante para prolongar la vida media, ya que protege a la molécula de la degradación tanto intracelular como hepática (119) (120) (121).

Grafica 7: Estructura de la eritropoyetina



La eritropoyetina no se almacena en ningún tejido, siempre está presente en sangre, oscilando sus concentraciones entre 5 a 25 mU/ml. Los niveles plasmáticos están sujetos a variaciones diurnas, alcanzando su concentración mínima a las 8 de la mañana y la máxima a las 20 horas (122). Su vida media de eliminación está entre las 6 y las 10 horas (123).

La eritropoyetina facilita la diferenciación gradual de las células pluripotenciales de la médula ósea. Su acción se inicia al unirse al receptor de la eritropoyetina de estas células pluripotenciales. Este receptor, existe en las diferentes células de la línea eritroide, hasta los normoblastos, en que empiezan a desaparecer.

La unión de la eritropoyetina a su receptor produce una rápida internalización de está; con la consiguiente, inhibición de la bomba Ca^{+2} /ATPasa llevando a un aumento de calcio intracelular, que desencadena una serie de reacciones bioquímicas mediadas por segundos mensajeros como el AMPc y el GMPc,

qua a su vez pone en marcha la transcripción y replicación de los ácidos nucleicos. Se asegura la integridad del ADN y de la síntesis proteica, aumentando la incorporación de hierro a las células medulares, y de hierro sérico a la ferritina medular con el consiguiente aumento de la producción de los grupos hemo. Finalmente la eritropoyetina produce un aumento de la enzima responsable de la síntesis de los grupos hemo, que a su vez actúa sobre la síntesis de globina y por lo tanto facilita la formación de hemoglobina (121).

En 1977 Miyake y colaboradores pudieron purificar la eritropoyetina humana en orina de enfermos aplásicos. En 1985, dos grupos de investigadores independientes clonaron su gen; obteniéndose eritropoyetina sintética gracias a la técnica del ADN recombinante (124). Inicialmente se administraba vía endovenosa; empezándose a utilizar a partir de 1990 también vía subcutánea. En la actualidad, existen cuatro moléculas de eritropoyetina humana recombinante (conocida con el nombre de epoetina): Alfa, beta, delta y omega. En nuestro país se comercializan la alfa y la beta que varían en el grado de glicosilación, lo que se traduce en cambios en su farmacocinética. También se ha sintetizado la darbepoetina con un número de cadenas glicosiladas más largas que las dos anteriores, la semivida de eliminación es más larga de 25,3 horas (125).

Desde su comercialización ha sido ampliamente utilizada en el tratamiento de la anemia del paciente con insuficiencia renal crónica; disminuyendo las necesidades transfusionales y mejorando la calidad de vida de los pacientes

(120). Aunque estaba discutida su utilización en estados iniciales de la insuficiencia renal; actualmente se ha demostrado que también es beneficioso para estos pacientes, sin que aumente el riesgo de acelerar la evolución a estados finales de la insuficiencia renal (126).

Otra indicación sería los pacientes oncológicos. En los tumores sólidos, se ha visto que la anemia se corrige en un 50% de los pacientes después de la quimioterapia. La proporción aumenta si la quimioterapia se ha basado en cisplatinum (127;128). También se ha objetivado que si se administra previo a la quimioterapia, previene el descenso en la hemoglobina y disminuye el número de transfusiones (129;130). Dentro de los procesos hematológicos malignos únicamente se ha visto claramente, que se pueden beneficiar (recuperándose el 60% de las anemias) los pacientes con un mieloma múltiple, procesos linfoproliferativos y leucemia linfocítica crónica (131).

También se ha utilizado en la anemia asociada al tratamiento con zidovudina en los pacientes con SIDA. La epoetina beta se ha usado en la prevención de la anemia en prematuros con un peso corporal al nacer de 750 a 1500 g y una edad gestacional de menos de 34 semanas.

Como consecuencia de la preocupación que existe actualmente por el riesgo de transfusión de sangre homologa durante el periodo peroperatorio; se han aprobado de momento dos nuevas indicaciones para la epoetina alfa. En primer lugar, estaría indicado en aquellos pacientes incluidos en un programa de donación autóloga y en segundo lugar en los pacientes anémicos programados para cirugía ortopédica.

Uso en el paciente quirúrgico:

Es importante remarcar que para que pueda ser efectivo el tratamiento con epoetina los niveles plasmáticos de hierro han de ser adecuados. Es por esto, que se recomienda la administración de 200 mg/día de hierro elemental, si es posible, incluso antes de iniciar el tratamiento con eritropoyetina.

Son candidatos de recibir eritropoyetina pacientes en el programa de autotransfusión que debe de extraerse más de 4 unidades de sangre y que tienen una hemoglobina entre 10-13 gr/dl. En esta situación el régimen recomendado son 600 UI/kg, dos veces por semana, durante tres semanas previas a la cirugía. Si durante los controles el paciente tiene una hemoglobina de 15 g/dl se suspenden las siguientes dosis. Para aquellos pacientes anémicos (10-13 gr/dl) programados para cirugía ortopédica que no están en programa de autotransfusión, se administra 600 ui/kg los días -21, -14, -7, previos a la intervención y el día de la intervención, día 0. Si el lapso de tiempo no es suficiente se puede administrar 300 UI/kg durante los diez días previos a la intervención, el día de la intervención y los cuatro días del postoperatorio; su efectividad es menor y más cara (132;133).

Efectos secundarios:

La complicación más grave relacionada con la eritropoyetina es la aplasia pura de la serie roja (APSR). Esta complicación sólo se ha descrito en los pacientes en insuficiencia renal cuando se ha administrado vía subcutánea. No puede descartarse que pueda ocurrir en otras indicaciones o con la administración endovenosa (134).

En general la eritropoyetina preoperatoria se tolera bien. Los efectos secundarios graves que se pueden ver en los pacientes con insuficiencia renal o con tratamientos prolongados como la hipertensión, la trombosis o las convulsiones, son infrecuentes en tratamientos de corta duración. Andrade (135) analizó los resultados de cuatro estudios multicéntricos, que abarcaba 869 pacientes. Pudo observar la misma incidencia de fenómenos trombóticos en el grupo tratado con eritropoyetina recombinante que en el grupo control. En un ensayo clínico realizado por Goodnough (136), pudo ver que los efectos secundarios más frecuentes eran la astenia, la congestión nasal y el estreñimiento.

Hierro endovenoso

En el periodo peroperatorio aumenta la actividad de la eritropoyesis ya sea por la epoetina, para compensar las bolsas extraídas en la predonación o por las pérdidas sanguíneas, que se han producido durante el periodo peroperatorio. Como hemos comentado anteriormente, es fundamental un aporte adecuado de hierro para poder asegurar una correcta eritropoyesis. En muchas ocasiones no es suficiente el aporte enteral que podamos hacer; ya sea por una mala absorción o por una intolerancia digestiva (137). La utilización del hierro endovenoso era escaso debido a que el hierro dextrano tenía efectos indeseables muy graves y frecuentes; siendo las reacciones anafiláticas las más graves, que se producían en un 4,7% de los pacientes y que era mortal en un 15,8% de los casos. Es por ello que tras la aparición del sacarato férrico, el que

tiene muchos menos efectos secundarios, ha empezando a coger auge su utilización (138). Este se ha introducido en España dentro de nuestro arsenal terapéutico desde abril del 2002.

Las indicaciones pueden ser múltiples:

- El déficit funcional de hierro: entendiéndose como tal, los pacientes que tienen niveles normales de ferritina y niveles de saturación de transferrina inferiores al 20%.
- Pacientes gestantes con anemia resistente al tratamiento oral de hierro.
- Malabsorción asociada a enfermedad de Crohn.
- Pacientes quirúrgicos en un programa de ahorro de sangre.

Efectos adversos del sucrato férrico:

Los efectos secundarios que podemos tener relacionados con su infusión rápida son la hipotensión y las artralgias. Además, debido a que la sustancia es muy alcalina puede producir dolor a la infusión y flebitis. Si se extravasa puede producir una reacción muy severa a nivel local; incluso necrosis tisular.

Las reacciones alérgicas a diferencia del hierro dextrosa son muy poco frecuente (0,005%). También se han descrito reacciones digestivas (gusto amargo, náuseas, diarrea), cefalea y parestesias (138).

Dosificación:

La presentación es una ampolla de 5 ml, con 100 mg de hierro elemental. Se debe diluir en 100 ml de suero fisiológico y debe realizarse la perfusión en 30-

60 minutos, con control atento de los primeros 25 ml. La posología se calcula en función del déficit de hierro total.

$\text{Peso Corporal (kg)} \times (\text{Hgb objetivo} - \text{Hgb actual}) \text{ (en g/l)} \times 0,24 + \text{deposito de hierro (500mg)}$.

La forma habitual de administrarlo es dosis únicas de 100mg de hierro cada 72 horas.

Contraindicaciones:

No se debe administrar en infecciones agudas o crónica, en anemia hemolítica, cirrosis descompensada, hepatitis infecciosa, ni si los niveles de ferritina son superiores a 800 mg/dl.

Debe de administrarse con precaución en pacientes con historia de alergias múltiples, asma bronquial o eczema.

Fármacos promotores de la hemostasia

Existen diferentes fármacos que se han utilizado con el fin de disminuir el sangrado postoperatorio. Entre ellos podemos destacar los aminoácidos antifibrinolíticos (ácido tranexámico y el ácido épsilon-aminocaproico , EACA), la aprotinina y la desmopresina.

Los aminoácidos antifibrinolíticos

Existen dos derivados sintéticos del aminoácido lisina, el EACA y el ácido tranexámico con capacidad antifibrinolítica en humanos. Su mecanismo de acción consiste en una unión reversible al plasminógeno, que impide la interacción de éste con la fibrina y su consiguiente transformación en plasmina. Su eficacia se piensa que se debe a la capacidad inhibidora de la fibrinólisis y por lo tanto de estabilizar el coágulo. Se ha visto que el tranexámico es diez veces más potente que el EACA (139).

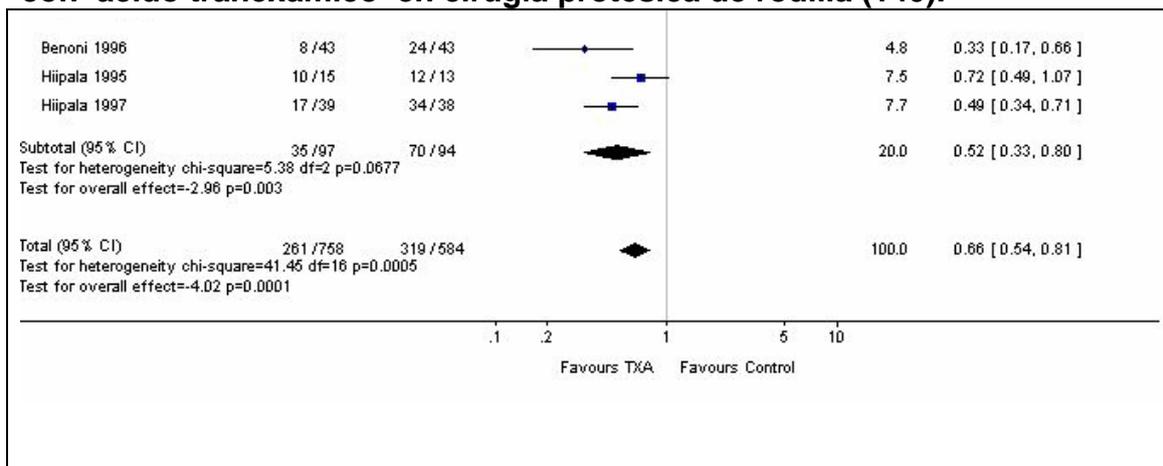
El EACA se ha utilizado para el tratamiento de la hipofibrinogenemia primaria; no estando indicado en la fibrinólisis secundaria a CID, en la que se puede producir un aumento en la formación de trombos.

La utilización del EACA está muy extendida en la cirugía urológica, por la gran actividad fibrinolítica que se desprende de la misma. Sin embargo, esta está contraindicada cuando el sangrado se produce en el tracto urinario superior.

En el metanálisis de la Cochrane (140) se recogían un total de 83 estudios comparativos publicados sobre la utilización del EACA, el ácido tranexámico y la aprotinina. De estos en 18 se comparaba el ácido tranexámico con un grupo control; con un total 1342 pacientes. Observado una reducción del 34% de la transfusión de sangre en los pacientes tratados con ácido tranexámico (Riesgo Relativo = 0,66; IC= 0,54 a 0,81). La mayoría de los estudios eran en cirugía cardíaca. Tres de estos estudios emplearon el ácido tranexámico en artroplastia de rodilla (141-143); en total agrupaban 191 pacientes de los cuales 97 recibían ácido tranexámico y 94 eran el grupo control. Pudieron ver que

había una reducción del 48% en el riesgo de recibir una transfusión en los pacientes del grupo de estudio, respecto al control (Riesgo Relativo = 0.52; IC = 0,33 – 0,80).

Gráfica 7: Riesgo relativo de ser transfundido en los pacientes tratados con ácido tranexámico en cirugía protésica de rodilla (140).



No ocurrió lo mismo con el EACA; solo incluyeron en el metanálisis cuatro estudios; a pesar de que se obtuvo una disminución del riesgo de ser transfundido en los pacientes tratados con EACA no fue estadísticamente significativo (RR=0.48; IC= 0,19 - 1,19).

Recientemente se ha publicado un metanálisis (144), que confirma la eficacia del ácido tranexámico en reducir el riesgo de transfusión durante la cirugía de artroplastia de rodilla y cadera. Los autores obtuvieron una reducción del 84% en el riesgo de ser transfundido. Sin observar un aumento de la incidencia de trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar ni accidente cerebrovascular.

La dosis recomendada de ácido tranexámico en las prótesis de rodilla es de 10 mg/kg que se administra antes de soltar el torniquete (dosis máxima de 1000 mg); repitiéndose la dosis a las tres horas (139;145). Otros autores recomiendan administrar la primera dosis antes de la inducción anestésica y la última antes de soltar el torniquete (146;147).

Aprotinina

La aprotinina es un polipéptido con un peso molecular de 6512, se extrae del pulmón bovino (139). Su mecanismo de acción no está del todo esclarecido. Inhibe la acción de varias serinproteasas (tripsina, quimiotripsina, plasmina, calicreina) mediante la formación de un complejo reversible. El resultado final sería la disminución de la formación de productos de degradación del fibrinógeno, el incremento de la actividad de la α 2-antiplasmina y el descenso de la actividad de la plasmina. Sin embargo, este mecanismo no justifica plenamente la disminución del sangrado en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, cuyo mecanismo de acción debe de incluir un efecto protector de las plaquetas (148). La actividad de la aprotinina se expresa en “kallikrein inactivation units” (KIU). Se ha visto que concentraciones plasmáticas de 125 KIU/ml inhiben la plasmina; necesitándose concentraciones de 300 – 500 KIU/ml para inhibir la actividad de la calicreina. Además de su actividad sobre la coagulación también se le atribuye un efecto antiinflamatorio.

El interés en el uso de la aprotinina empezó a aumentar tras el estudio de Royston (149), que demostraba por primera vez, la eficacia de la aprotinina

para reducir el sangrado en cirugía cardíaca. Desde entonces se han publicado múltiples estudios sobre su uso en cirugía cardíaca; también se ha utilizado en cirugía vascular y en el trasplante de hígado, obteniéndose unos buenos resultados.

Los estudios publicados sobre su uso en cirugía ortopédica son escasos y muy heterogéneos (140). En el metanálisis publicado por Henry, han podido observar una disminución significativa del riesgo de transfusión. Samama CM et al. (150) ha publicado un estudio donde pudo demostrar la eficacia de altas dosis de aprotinina (4 millones de KIU en un bolus inicial seguido de una infusión de 1 millón de KIU/H) en cirugía ortopédica (artroplastia de cadera, cirugía raquídea, cirugía oncológica i cirugía séptica) sin aumentar el riesgo de accidentes tromboembólicos.

Desafortunadamente en la cirugía protésica de rodilla sólo existe un trabajo publicado (151); el cual debió de interrumpirse, porque un paciente con enfermedad vascular periférica grave presentó una trombosis arteriovenosa que precisó la amputación del miembro. Es por ello que no se aconseja su utilización de forma generalizada, en los pacientes que van a ser operados de artroplastia de rodilla.

Dentro de los efectos secundarios deberíamos destacar los fenómenos alérgicos. Un 50% de los pacientes a los que se les administra aprotinina desarrollan anticuerpos IgG frente al fármaco. También se ha descrito la formación de IgE que serían responsables de las reacciones inmediatas. Las reacciones alérgicas que se pueden producir son desde erupciones cutáneas a

shock anafiláctico y muerte del paciente. El riesgo de las reacciones alérgicas aumenta si se ha administrado previamente; por ello es importante realizar una dosis test previa de 10.000 KIU endovenosas.

Otro efecto secundario importante serían los fenómenos trombóticos que se pueden producir; por ejemplo después de un bypass coronario, con la consiguiente oclusión y reinfarto del paciente. Este fenómeno ha sido desmentido por diferentes autores (152).

Desmopresina

El acetato de desmopresina (DDAVP, 1-deamina-8-D-arginina vasopresina) es un análogo sintético de la hormona antidiurética, modificada en su estructura para potenciar el efecto antidiurético, eliminando el efecto vasopresor (quedando una relación antidiurética: vasopresora de 2.000-4.000:1); además estos cambios implican un incremento en la duración de acción del fármaco, que pasa de 2 a 6 horas a 6-24 horas, al aumentar la resistencia a la destrucción enzimática (148).

La administración de desmopresina estimula la liberación de factor VIII y de factor VIII de Von Willebrand desde los depósitos endoteliales, aumentando el nivel plasmático de los mismos.

Se utilizan perioperatoriamente en formas moderadas de hemofilia A y en algunos tipos de enfermedad de Von Willebrand.

En un metanálisis realizado por la Cochrane (153), que agrupaba un total de 18 estudios randomizados, se concluyó que no existe un beneficio claro en el uso de la DDAVP como medio para disminuir la transfusión alogénica preoperatoria en los pacientes sin alteraciones previas de la coagulación.

Sustitutos artificiales de la sangre

Debido a los problemas que comporta la transfusión de hemoderivados, a su escasez y a no poderse disponer de ellos en lugares alejados de los centros sanitarios se le ha intentado encontrar un sustituto artificial. Dichas sustancias transportadoras de oxígeno deberían de tener idealmente:

- Capacidad suficiente para transportar oxígeno en relación al volumen que se administra.
- Ausencia de toxicidad y de transmisión de enfermedades.
- Poderse administrar a todos los grupos sanguíneos.
- Permanecer el tiempo suficiente en el torrente circulatorio, para permitir restaurar la sangre que el paciente ha perdido.
- Facilidad para su almacenamiento, preparación y administración.
- Estabilidad con las variaciones de temperatura ambiental.

Existen tres tipos de sustitutos:

1. Las emulsiones fluorocarbonadas se caracteriza porque el oxígeno va directamente disuelto en la emulsión. Éstas pueden tener diferentes presentaciones dependiendo de su aplicación clínica.
2. Las soluciones de hemoglobina son moléculas de hemoglobina con uniones intra e intertetraméricas para dar estabilidad a la molécula.
3. La hemoglobina encapsulada; intentan imitar al hematíe mediante una doble capa lipídica que recubre a las moléculas de hemoglobina.

Las dos primeras están en estudio clínico fase III, mientras que el último se encuentra en fase preclínica (154;155;156-158).

OBJETIVO

Por todo lo mencionado anteriormente es fundamental establecer una política transfusional adecuada, que tenga en cuenta cada tipo de cirugía y los diferentes factores que influyen en que el paciente sea transfundido.

El objetivo de este estudio es: Inicialmente, calcular las pérdidas reales que se producen en la artroplastia total de rodilla en nuestro centro. Después se describirá la situación actual respecto a la utilización de los recursos sanguíneos. Y por último se buscarán los factores que puedan predecir, preoperatoriamente, el riesgo de que un paciente sea transfundido. Tras analizar los resultados se propondrá un algoritmo con el fin de optimizar los recursos sanguíneos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo observacional, en el que se han recogido 134 pacientes intervenidos de artroplastia total de rodilla entre el 1 de Abril al 30 de junio del 2003. Si por algún motivo se había necesitado más de un tiempo de isquemia, o si no había funcionado correctamente el torniquete neumático el paciente era excluido del estudio. Se descartaron por este motivo cuatro pacientes. Otros tres se retiraron del estudio por no poderse determinar el hematocrito y hemoglobina al quinto día; ya que fueron trasladados a otro centro (Unidad de Rehabilitación del Pere Virgili); quedando al final para el estudio 127 pacientes.

No se ha interferido en la decisión de transfundir o no a los pacientes. Se ha recopilado los datos demográficos (edad, peso, talla y sexo), el modelo de prótesis, si se conservó o no el ligamento cruzado posterior, el tiempo de isquemia.

La hemoglobina y el hematocrito que el paciente presentaba en la analítica preoperatorio se consideraba el valor basal (Hg basal /Hto basal). La hemoglobina y el hematocrito inicial (Hgb inicial / Hto inicial) era el mismo que el basal excepto para los pacientes que entraron en el programa de autotransfusión, a los que se les determinaba Hgb inicial y Hto inicial antes de entrar en el quirófano

Se les colocó un recuperador de sangre postoperatorio, CBCII ConstaVac™ (Stryker® Instruments) en el quirófano, antes de desmontar el campo quirúrgico, conservando todas las medidas de asepsia. Se ajustaba el dial de vacío a la

posición II, que corresponde a una presión de aspiración de - 50 mmHg. Se iniciaba la retransfusión de la sangre recuperada como máximo 5 horas tras su colocación, según el protocolo de utilización de nuestro centro. No se transfunden volúmenes superiores a 1500 cc, con el fin de evitar trastornos de la coagulación, ni volúmenes inferiores a 200 cc. Antes de retransfundir la sangre recuperada se determinaba su hematocrito y la hemoglobina, con el fin de obtener el volumen eritrocitario recuperados.

Se realizó tromboprolifaxis con heparina de bajo peso molecular. Si se utilizaba enoxaparina se iniciaba 12 horas preoperatoriamente. Y si se utilizaba bemiparina se iniciaba 6 horas postintervención.

Tras la intervención, los pacientes eran ingresados en la unidad de reanimación. Durante su ingreso se registraba la sangre recogida en los drenajes y las variaciones en el hematocrito y la hemoglobina. Se les daba de alta de la sala de reanimación al día siguiente de la intervención. Al quinto día postintervención, se realizaba la determinación de la hemoglobina y el hematocrito (Hgb final/ Hto final).

DETERMINACIÓN PÉRDIDAS SANGUÍNEAS

Más del 50% del sangrado en la prótesis total de rodilla, como ya se ha demostrado (159), es oculto. La sangre va infiltrando los tejidos adyacentes, impidiendo su cuantificación. Por ello contabilizar únicamente la sangre

recogida en los drenajes no es un buen indicador de las pérdidas sanguíneas reales. Por lo tanto debemos calcularlas.

Para su cálculo, no hemos utilizado la fórmula de Gross (160) debido a que es un modelo lineal, en cambio el sangrado peroperatorio no lo es. Este patrón se produce, por ejemplo, en los pacientes que han sufrido una hemorragia aguda y que posteriormente se ha repuesto la volemia. En cambio, durante el periodo peroperatorio las pérdidas se van reponiendo al mismo tiempo, con el fin de evitar la hipovolemia. Por lo tanto tal como se va perdiendo la sangre se va diluyendo, produciéndose una disminución exponencial de la hemoglobina. Este descenso exponencial es similar al que se produce al eliminar los fármacos administrados del organismo (161). Por este motivo podemos utilizar las ecuaciones del "Clearance" (CI) y de la vida media ($t_{1/2}$) para el cálculo.

$$CI = 0,693 \times VSE / t_{1/2}$$

$$t_{1/2} = 0,693 \times VSE / CI$$

A partir de estas ecuaciones podemos obtener la ecuación que nos calcula el volumen sanguíneo perdido (161), (162).

$$(VSP) = VSE \times \ln (H_{toi} / H_{tof})$$

VSP = Volumen sanguíneo perdido; VSE =volumen sanguíneo estimado, H_{toi} = Hematocrito inicial, H_{tof} = Hematocrito final.

El VSE se calcula mediante una fórmula que tiene en cuenta el sexo, peso y talla del paciente.

$$\text{VSE hombre (litro)} = (0.0236 \times (\text{altura (cm)}^{0.725}) \times (\text{peso (kg)}^{0.425}) - 1.229$$

$$\text{VSE mujer (litro)} = 0.0248 \times (\text{altura (cm)}^{0.725}) \times (\text{peso (kg)}^{0.425}) - 1.954$$

Con el fin de facilitarnos los cálculos posteriores, en lugar de calcular el VSP calculamos la masa eritrocitaria perdida (MEP).

$$\text{(MEP)} = \text{MEE} \times \ln (\text{Htoi} / \text{Htof})$$

MEE= masa eritrocitaria estimada = VSE / Htoi

Por ejemplo un hombre de 70 kg, altura 170 cm y un Htoi de 39%, tendrá un VSE de:

$$\text{VSE (litro)} = (0.0236 \times 170^{0.725}) \times (70^{0.425}) - 1.229 = 4,71603 \text{ litros}$$

$$\text{ME inicial} = 4,71603 \times 0,39 \times 1000 = 1839,5 \text{ cc.}$$

Si el paciente tiene un Hto al quinto día de 30 %:

$$\text{(MEP)} = 1839,5 \text{ cc} \times \ln (39 / 30) = 482,55 \text{ cc}$$

A esta MEP se le debe sumar la masa eritrocitaria transfundida que es 200 cc para cada unidad de concentrados homologos (METH) y 180 cc para las unidades de autóloga (METa) (162), y la masa eritrocitaria retransfundida del recuperador postoperatoria (MERP)

$$\text{MEP compensada} = \text{MEP} + \text{METH} + \text{MET a} + \text{MERP}$$

$$\text{MERP} = \text{Vol sangre recuperada} / \text{Hto sangre recuperada}$$

Para obtener el volumen de sangre perdido (VSP) debemos aplicar la siguiente fórmula:

$$\mathbf{VSP = VSE \times MEP \text{ compensada} / MEE}$$

Si continuamos con el ejemplo anterior, se ha recuperado un MERP de 140 ml las pérdidas serán:

$$\text{MEP compensada} = 482,55 \text{ cc} + 140 \text{ cc} = 622,55 \text{ cc}$$

$$\text{VSP} = 4716,03 \times 622,55 / 1839,25 = 1596,292 \text{ cc}$$

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS.

Para determinar la existencia de diferencias en las pérdidas sanguíneas y entre los pacientes con y sin autotransfusión preoperatorio se ha utilizado:

- Para las variables categóricas la chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para las binarias.
- Para las variables continuas si las variables independientes son dos la T-student y Anova si son más de dos.

Con los pacientes que no entraron en el programa de autotransfusión se ha construido un modelo predictivo mediante regresión logística, para determinar las variables que influyen de una forma significativa en el riesgo de ser transfundido y para poder calcular la probabilidad que tiene cada paciente de ser transfundido. De todas las variables recogidas se realizó una preselección mediante una regresión logística “univariante”. Con los resultados de estas regresiones logísticas “univariantes” se seleccionaron como potenciales variables aquellas que en dicho análisis obtuvieron valores de $p < 0,25$ (163). De todas ellas sólo se utilizaron las variables que se pueden conocer en el preoperatorio, ya que queremos un modelo con valor predictivo. Su utilidad predictiva se ha validado mediante el examen del área bajo la curva ROC (“Receiver Operating Characteristic”).

RESULTADOS

DEMOGRÁFICOS

De los 127 pacientes 106 (83,5%) eran mujeres y 21 (16,5%) hombres. Sólo el 19,7% (25 pacientes) tenía autotransfusión preoperatoria.

Tabla 3: Datos demográficos.

	GLOBAL	Con Autotransfusión	Sin Autotransfusión
Edad (años)	70,79 ± 5,69	68,4 ± 5,78 *	71,37 ± 5,54 *
Peso (kg)	76,21 ± 11,99	78,26 ± 12,17	75,71 ± 12,18
Altura (cm)	155,55 ± 7,79	156,72 ± 7,39	155,25 ± 7,89

* p = 0,019

Como puede verse en la tabla 3 los pacientes con autotransfusión son más jóvenes que los que no han predominado con una p = 0,019.

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

Globalmente la mayoría son ASA II, un 67% de los pacientes, seguido de los ASA III en un 18,9% como se puede ver en la Tabla 4.

Tabla 4: ASA.

		Sin Auto	Auto	Total
ASA	I	11 (10,8%)	4 (16%)	15 (11,8%)
	II	66 (64,7%)	20 (80%)	86 (67,7%)
	III	23 (22,5%)	1 (4%)	24 (18,9%)
	IV	2 (2%%)	0 (0%)	2 (1,6%)

No pudimos ver una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de pacientes, $p = 0,151$; aunque en los pacientes con predonación hay un menor número de ASA III (4% vs 22,5%) y no hay ASA IV. Probablemente esta falta de significancia se deba al reducido número de pacientes con predonación.

El antecedente patológico más frecuente junto con la obesidad es la HTA que está en 89 (70,1%) pacientes.

Tabla 5 Antecedentes patológicos.

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS	
Hipertensión arterial	89
Cardiopatía	33
- Isquémica	12
- Valvulopatía moderada/severa	4
- Otras cardiopatías	17
EPOC	15
DM	18
Enfermedad tiroidea	5
- Hipotiroideo	4
- Hipertiroidismo	1
AVC	2
Transplante Renal	2
Artritis Reumatoide	3
Miopatía Thompson	1

Aunque los enfermos con predeposito de sangre tienen menos antecedentes patológicos; no se ha encontrado en general una diferencia estadísticamente significativa. Únicamente se ha encontrado en una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,05$) en la incidencia de cardiopatías; ya que ninguno de los enfermos con predonación tenían una cardiopatía importante como antecedente patológico.

En todos los pacientes se realizó profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP). En 75 pacientes (59,1%) se inició la profilaxis con enoxaparina, 40 mg,

la noche anterior. A 52 (40,9%) pacientes se inicio con bemiparina sódica, 3500 UI, 6 horas postintervención.

MODELOS DE PRÓTESIS COLOCADAS

La prótesis más frecuentemente colocada es la Genesis[®] II (55,1%) seguida de la Natural Knee (24,4%), como puede verse en la tabla 4.

Tabla 4: Modelos de prótesis.

MODELO	Sense Auto	Auto	Total
Genesis [®] , Smith&Nephew [™] .	60 (58,8%)	10 (40%)	70 (55,1%)
Natural-Knee [®] , Zimmer [™] .	26 (25,5%)	5 (20%)	31 (24,4%)
Sigma [®] , Johnson&Johnson [™]	12 (11,8%)	9 (36%)	21 (16,5%)
Advance [®] medial-pivot, Wright [™]	3 (2,9%)	1(4%)	4 (3,1%)
Scorpio [®] , Stryker [™] .	1 (1%)	0 (0%)	1 (0,8%)

El tiempo medio de isquemia fue de 73,59 ± 19,07 minutos.

DATOS HEMATOLÓGICOS

En las tablas 7A y 7B se recogen las variaciones que se producen en la hemoglobina y el hematocrito a lo largo del periodo peroperatorio. Están

agrupadas según sea o no del grupo de autotransfusión y dependiendo del sexo.

Tabla 7 Variaciones de la hemoglobina durante el peroperatorio

	SIN AUTO	AUTO	GLOBAL
Hto basal ¹	38,57±3,33	41,30±4,74	39,09±3,78
Hg basal ²	12,97±1,14	14,13±1,54	13,18±1,30
Hto inicial ³	38,57±3,33	36,55±4,39	38,23±3,60
Hgb inicial ⁴	12,97±1,14	12,18±1,43	12,82±1,22
Hto final	30,04±3,12	30,50±3,51	30,12±3,18
Hgb final	10,11±1,05	10,20±1,18	10,13±1,07

1 P = 0,001, 2 P = 0,00005, 3 P = 0,018, 4 P = 0,007

La hemoglobina basal del conjunto de pacientes es 13,18 (±1,30); un 40,68% del conjunto de pacientes tiene hemoglobinas inferiores a 13 gr/dl.

Tabla 7B Según el sexo

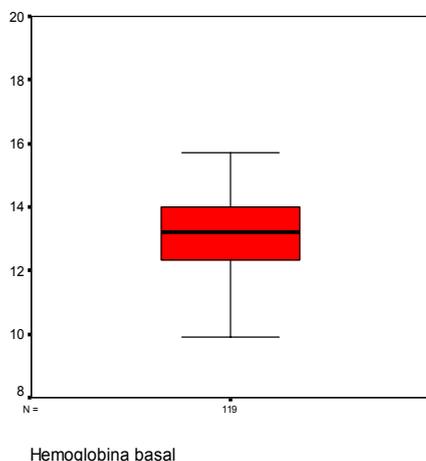
	HOMBRE	MUJER
Hto basal ¹	41,90± 4,86	38,54±3,29
Hg basal ²	14,09±1,75	13,00±1,15
Hto inicial ³	40,59±37,78	38,54±3,28
Hgb inicial ⁴	13,59±1,31	12,68±1,15
Hto final	29,40±3,47	30,21±3,48
Hgb final	9,94±1,25	10,14±1,03

1 P=0,007; 2 P= 0,014; 3 P= 0,001; 4 P= 0,002

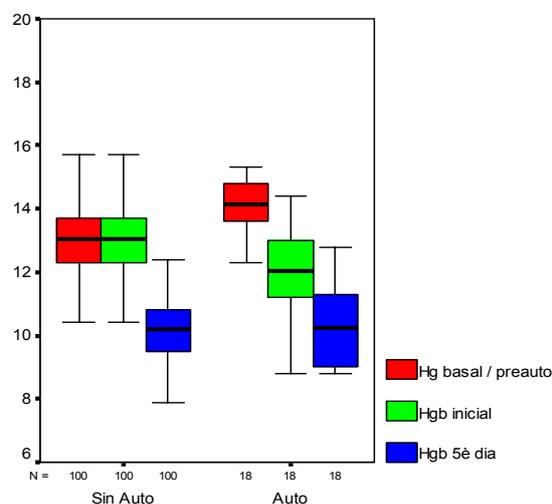
Como podemos ver en la Tabla 7B, la hemoglobina y el hematocrito son menores en las mujeres que en los hombres tanto antes de la predonación como de la intervención, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Gráfica 8 A: Hemoglobina basal del conjunto de pacientes. **B:** Variaciones de la hemoglobina durante el periodo peroperatorio; agrupados según si son pacientes con predonación o no.

A: GLOBAL



B: AUTO / NO AUTO



Como puede verse, los enfermos con predonación presentaban valores basales superiores tanto de hematocrito como de hemoglobinal, 2,725 ($\pm 0,82$) puntos y 1,16 ($\pm 1,7$) gr más de media respectivamente. Esta diferencia se invertía ligeramente después de la extracción de las bolsas de autotrasfusión (gráfica 8B); ya que los enfermos sin autotrasfusión presentaban de media 0,788 ($\pm 0,286$) gr más de hemoglobina en el momento de entrar a quirófano.

En los enfermos con autotrasfusión se produce un descenso de $1,975 (\pm 1,37)$ gr/dl en la hemoglobina después de la extracción de las bolsas de predonación (gráfica 8B).

En el grupo de pacientes no transfundidos se produce un descenso del hematocrito de $9,678 \pm 3,07$ puntos y de la hemoglobina de $3,289 \pm 1,07$ gr/dl.

TRANSFUSIÓN HOMÓLOGA

No se transfundió sangre alogénica a 76 (59,8%) pacientes. Si únicamente consideramos los 102 pacientes sin autotrasfusión preoperatoria, no se transfundieron 53 (52%) pacientes. Mientras que sólo a 2 (8%) pacientes de los 25 con predonación se les tuvo que transfundir sangre alogénica.

Se transfundieron 99 unidades al global de los pacientes transfundidos; la mayoría a los pacientes sin predonación preoperatoria, 96 unidades. El índice de unidades transfundidas por paciente en el grupo sin autotrasfusión fue de 0,94 unidades/paciente. Mientras que globalmente fue de 0,78 unidades /paciente.

Tabla 9: Unidades transfundidas

Unidades transfundidas	Global	Sin Auto
0	76 (59,8%)	53 (52,0%)
1	18 (14,2%)	17 (16,7%)
2	22 (17,3%)	21 (20,6%)

3	8 (6,3%)	8 (7,8%)
4	2 (1,6%)	2 (2,0%)
5	1 (0,8%)	1 (1,0%)
Total de unidades	99 unidades	96 unidades

TRANSFUSIÓN AUTÓLOGA.

PREDONACIÓN

A los 25 pacientes con autotransfusión se les extrajeron un total de 52 unidades:

- Una unidad a 1 paciente.
- Dos unidades a 21 pacientes.
- Tres unidades a 3 pacientes.

A cinco de los veinticinco pacientes (20%) no se les retransfundió la sangre predonada. Un total de 16 (30,769 %) unidades no fueron retransfundidas; por lo que el rendimiento de la técnica se sitúa en un 69,231.

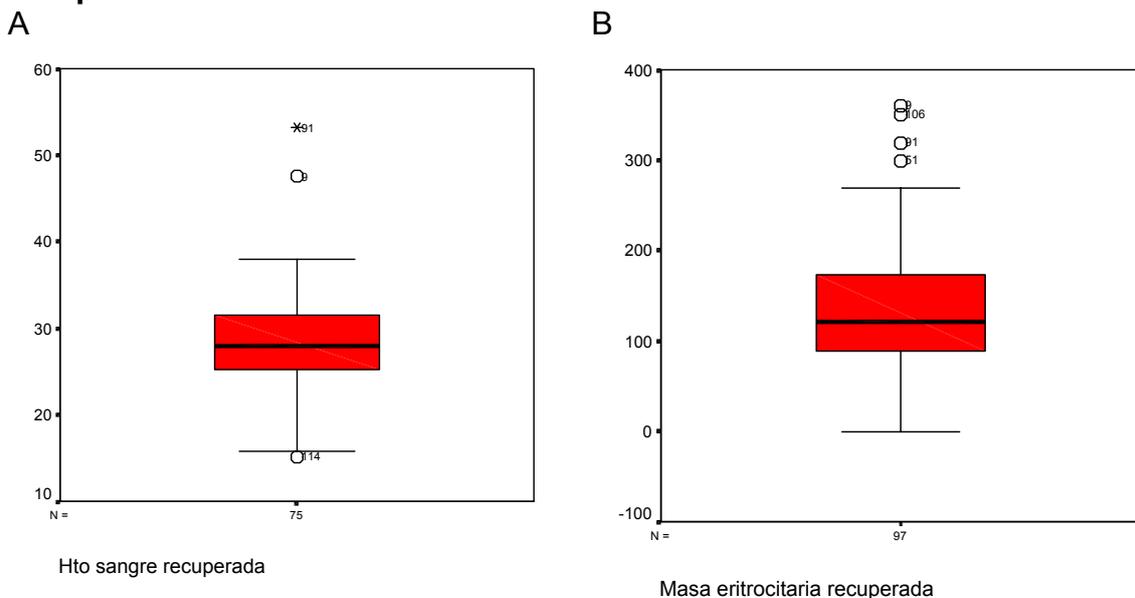
En el momento del alta los pacientes tenían de media una hemoglobina de 10,2 g/dl parecido al 10,11 g/dl de los pacientes sin autotransfusión como se puede ver en la gráfica 8.

VOLUMEN RECUPERADO

Se colocaron recuperadores de sangre postoperatoria a 108 (88,52%) pacientes. A 14 pacientes no se les pudo colocar por problemas de suministro.

Se pudo retransfundir, ya que durante las primeras 5 horas postintervención se recuperó más de 200 ml, a 97 de estos 108 (89,81%) pacientes. Se retransfundió $476,89 \pm 202,19$ ml de sangre recuperada (gráfica 9A) con un hematocrito de media de $28,81 \pm 5,89$ %. A partir del volumen recuperado y del hematocrito que tenía esta sangre se pudo calcular la masa eritrocitaria recuperada para cada paciente, que fue de media $133,80 \pm 70,92$ (gráfica 9B).

Gráfica 9 A: Hematocrito de la sangre recuperada. B: Masa eritrocitaria recuperada.



Se pudo observar que existía una correlación importante entre el hematocrito del paciente y el hematocrito de la sangre recuperada; $r = 0,438$ ($p = 0,000097$); es decir, cuanto mayor es el hematocrito del paciente mayor será el de la sangre recuperada.

PÉRDIDAS SANGUÍNEAS

La sangre que se recuperó en los drenajes fue de $785,40 \pm 360,86$ ml. Las pérdidas calculadas fueron $1786,97 \text{ ml} \pm 710,59$ ml. Por lo que se perdió una masa eritrocitaria de $682,18 \pm 271,37$.

De todas las variables demográficas analizadas únicamente la variable sexo mostró una diferencia estadísticamente significativa respecto a las pérdidas sanguíneas. Se produjo un sangrado mayor en los hombres que en las mujeres con una diferencia de $456,42 \pm 160,02$ ml y una p de 0,002. No se observó una diferencia estadísticamente significativa respecto a la tromboprofilaxis utilizada. Como se puede ver en la tabla 11 tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el sangrado según los diferentes modelos de prótesis.

Tabla 11: Perdidas sanguíneas según el modelo

	N	Media (IC 95%)
Genesis [®] , Smith&Nephew [™] .	70	1772,82 (1591,22 - 1954,41)
Natural-Knee [®] , Zimmer [™] .	31	1783,79 (1505,76 - 2061,81)
Sigma [®] , Johnson&Johnson [™]	21	1846,24 (1583,67 - 2108,81)
Advance [®] medial-pivot, Wright [™]	4	1723,23
Scorpio [®] , Stryker [™] .	1	1823,90
Total	127	1786,97 (1659,07 - 1914,88)

MODELO PREDICTIVO

Se realizó una regresión logística univariante obteniéndose los siguientes resultados:

Tabla 12: Significancia y el exponencial de B análisis univariantes

Variable	Significancia	Exponencial B (IC 95%)
Hemoglobina inicial	0,000066	0,358 (0,216 - 0,593)
Edad	0,177	1,055 (0,976 - 1,141)
Peso	0,035	0,962 (0,928 - 0,997)
Talla	0,405	0,978 (0,28 - 1,030)
Sexo	0,645	0,771 (0,256 - 2,328)
Superficie corporal	0,042	0,081 (0,07 - 0,912)
VSE¹	0,071	0,999 (0,999 - 1)
VEE²	0,001	0,997 (0,996 - 0,999)
Perdidas sanguíneas	0,00008	1,002 (1,001 - 1,003)

¹ Volumen sanguíneo estimado. ² Volumen eritrocitario estimado.

De todas las variables únicamente cumplieron los criterios de selección ($p < 0,25$) (163): hemoglobina inicial, edad, peso, superficie corporal, volumen sanguíneo estimado y volumen eritrocitario estimado.

Tabla 13: áreas bajo la ROC (AUR).

Variable(s)	Área	Significancia	IC 95%	
Hemoglobina inicial	0,790	0,000	0,696	0,884
Edad	0,575	0,209	0,458	0,692
Peso	0,632	0,028	0,519	0,744
Superficie corporal	0,633	0,027	0,521	0,744
VSE	0,622	0,042	0,508	0,736
VEE	0,716	0,000	0,610	0,821
VEE edad	0,713	0,000	0,608	0,818
hgb1 pes edad	0,800	0,000	0,709	0,890
hgb1 pes	0,805	0,000	0,714	0,896
hgb1 bsa	0,800	0,000	0,708	0,891
hgb1 bsa edad	0,797	0,000	0,707	0,888
hgb1 VSE	0,789	0,000	0,696	0,883
hgb1 vse edad	0,793	0,000	0,701	0,885
Perdidas sanguíneas	0,764	0,000	0,669	0,859

De todos los modelos predictivos realizados ha sido la asociación de la hemoglobina inicial con el peso el que nos ha dado un mejor valor predictivo tabla 13. En donde el área bajo la ROC (Area Under the ROC, AUR) fue de 0,805 (IC 95%, 0,714 - 0,896). El modelo predictivo es:

$$\text{Probabilidad (p)} = 1 / (1 + e^{-Z})$$

$$Z = 14,960 - 1,008 \times \text{Hgb inicial (g/dl)} - 0,03 \times \text{Peso (Kg)}$$

DISCUSIÓN

PÉRDIDAS SANGUÍNEAS

Antes de poder iniciar una política transfusional eficaz es importante, conocer las pérdidas que se producen en cada tipo de cirugía para poder establecer una correcta estrategia transfusional. Como puede verse, no es un buen indicador de las pérdidas que se han producido la sangre que se recoge en los drenajes; ya que no tiene en cuenta el hematoma que se forma alrededor de los tejidos que envuelven la prótesis. Por lo tanto sólo podemos saber las pérdidas que se han producido mediante los cálculos antes explicados. Autores como Rosencher, N (1), Shehat, K.R (159) han calculado que sólo el 50% de la sangre será detectable. En nuestro caso las pérdidas calculadas eran de media $1786 \pm 710,59$ cc, mientras que la sangre que se recogió en los drenajes fue de media $785,40 \pm 360,86$ ml.

A diferencia de lo observado por García Erce (164) una de las variables que más influyen en el riesgo de ser transfundido son las pérdidas sanguíneas. Como podemos ver en la tabla 12, junto con la hemoglobina inicial, las pérdidas sanguíneas son las variables con más poder predictivo. A pesar de ello es una variable que no podemos utilizar para construir el modelo predictivo, que nos sirva para predecir en la consulta preoperatoria el riesgo de ser transfundido.

Nos ha sorprendido ver diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,002$) en el volumen de pérdidas sanguíneas dependiente del sexo. En un estudio preliminar realizado por nosotros en el 2001, que agrupaba a 20 hombres y 93

mujeres, pudimos observar resultados parecidos. En el hombre las pérdidas eran $379,86 \pm 145,5$ ml mayores que en las mujeres, con una significancia de 0,01. No hemos encontrado en la literatura ningún artículo que nos lo pueda justificar. Esta diferencia la podríamos atribuir a que en los hombres la prótesis que se colocan suelen ser más grandes, aumentando la superficie de sangrado; aunque no creemos que sea el único factor que influye en que el hombre sangre de 300 a 400 ml más que las mujeres.

No se encontró diferencia de sangrado entre las otras variables demográficas, ni entre las dos heparinas de bajo peso molecular que se utilizaron. Tampoco encontramos diferencias entre los distintos modelos de prótesis utilizados.

SITUACIÓN ACTUAL EN EL AHORRO DE SANGRE ALOGÉNICA

Actualmente, en nuestro centro, el riesgo de transfusión es del 40,2% de los pacientes intervenidos de artroplastia total de rodilla. Si únicamente miramos los pacientes sin autotransfusión la incidencia aumenta al 48% en los pacientes que no han realizado predonación. Es por ello, que es necesario replantearse una mejor política transfusional. En la actualidad utilizamos dos técnicas de ahorro de sangre: la autotransfusión postoperatoria, empleada prácticamente en el 100% de los pacientes; y la predonación utilizada únicamente en un 19,7%. Este porcentaje es inferior al 33% observado en el estudio "Orthopedic

Surgery Transfusión Hemoglobin European Overview” (OSTHEO) (1) y al 61% observado por Bierbaum et al. (165) en Estados Unidos.

Los motivos que explican esta infrautilización de la predonación pueden ser múltiples: se puede deber a la menor indicación que se hace por parte del personal sanitario de esta técnica en pacientes de edad avanzada y con mucha patología de base. Como podemos ver en nuestro estudio, los pacientes del grupo de autotransfusión, tienen una edad menor, $68,4 \pm 5,78$ años versus $71,37 \pm 5,54$ años, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,019$). Los pacientes programados para autotransfusión tiene menos patología asociada, observándose un menor número de pacientes ASA III un 4% versus 22%. Y por último, la falta de convencimiento de este mismo personal médico de su eficacia.

De los 25 pacientes con autotransfusión no se tuvo que transfundir su sangre predonada en un 20 % de los pacientes. Un 30,769% de las unidades predonadas se despreciaron. El número de unidades despreciadas es mayor que en el estudio OSTHEO que fue del 13%(1) y menor que el estudio norteamericano que fue del 45% (165); el número de unidades extraídas por paciente en Estados Unidos es mucho mayor que en Europa. Aunque se desprecian más unidades que en el estudio europeo tuvimos que transfundir menos sangre alogénica (sólo en un 8% versus un 17% del estudio OSTHEO).

Como ya nos indicó Goodnough (166) y Toy (167) un 10% a 20% de los pacientes que participan en el programa de autotransfusión, reciben sangre alogénica, siendo la existencia o no de anemia (168) y las pérdidas sanguíneas

previsibles (169) los indicadores más importantes del riesgo de recibir una transfusión homóloga en los pacientes en programa de autotransfusión; En un estudio posterior de Goodnough (170) pudo ver que hasta un tercio de los pacientes anémicos la recibieron. En la cirugía protésica, se ha podido ver que pacientes con hematocrito mayores del 39% (13 g/dl de hemoglobina), la predonación disminuyen el riesgo de transfusión alogénica dos tercios y únicamente un tercio en los que el hematocrito era inferior a dicha cifra.

No consideramos tampoco que sea una técnica que se deba utilizar de una forma tan generalizada como en Estados Unidos; es importante realizar una adecuada selección de los pacientes para mejorar la eficacia de la técnica y evitar alguna de las complicaciones que lleva implícita. Como ya habíamos comentado uno de los inconvenientes de la autotransfusión preoperatoria es que los pacientes entran en el quirófano con cifras de hemoglobina bajas. En nuestro grupo de pacientes, hemos visto una disminución de 1,95 gr/dl (pasando de $14,13 \pm 1,54$ a $12,18 \pm 1,43$) y por lo tanto, tienen un riesgo elevado de ser transfundido, independientemente que sea de su propia sangre (88;89;100), alcanzando índices del 80% en nuestro grupo. Como ya hemos comentado, a pesar de que las unidades de autotransfusión tienen menos riesgo que la sangre alogénica no están exentas de riesgos, como pueden ser: los errores administrativos que se estiman en 1 caso por 19.000 unidades transfundidas (35); pudiéndose producir una hemólisis aguda por incompatibilidad ABO y la muerte del paciente. Tampoco está exenta la sangre predonada de ser colonizada por bacterias, con el consiguiente riesgo de poder causar una septicemia (23), ni tampoco de sufrir los cambios que se producen

en los concentrados de hematíes debido al tiempo de almacenamiento; disminuyendo la calidad de la sangre (171).

Otro de los inconvenientes que nos podemos encontrar son las complicaciones inherentes a la extracción de sangre, que como ya habíamos comentado es más frecuente en la autotransfusión. Esto es debido a la edad y patología asociada de los pacientes que predominan (101;102).

MODELO PREDICTIVO

Como puede verse en los modelos predictivos univariantes, tabla 12, la hemoglobina previa a la intervención es la variable que presenta una mayor relación con la transfusión de sangre alogénica ($p = 0,00006$). Otra de las variables que se relacionan de una forma muy significativa son las pérdidas sanguíneas con una $p = 0,0008$; aunque como ya hemos dicho las pérdidas sanguíneas no se pueden utilizar para construir el modelo predictivo debido a que es un valor que conoceremos a posteriori.

No se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre el sexo y la transfusión ($p = 0,645$), a pesar de encontrarse un mayor sangrado en los hombres que en las mujeres. Esto se podría explicar porque la hemoglobina inicial de los hombres es mayor que el de las mujeres y por lo tanto tienen menos riesgo de ser transfundidos aunque sangre más; tampoco podemos

descartar que sea debido al pequeño porcentaje de hombres que hay en el estudio que ha impedido encontrar una asociación estadísticamente significativa.

Tras realizar el análisis multivariante de todas las variables, pudimos ver que el modelo que tenía mejor poder predictivo era la asociación de la hemoglobina inicial y el peso con un área bajo la curva de 0,805. La mayoría de autores, como se puede ver en la tabla 14, coinciden con nosotros en que la hemoglobina inicial es uno de las variables más importantes desde el punto de vista predictivo.

Tabla 14: Estudios en donde se han evaluado por regresión logística las variables que se asocian a la transfusión.

Referencia	Tipo de cirugía	Variables asociadas a la transfusión
De Andrade et al. (1996) (172)	PTC y PTR	Hemoglobina inicial.
Bernstein et al. (1997) (173)	PTC, PTM y laminectomia	Hemoglobina inicial.
Schmied et al (1998) (174)	PTC y PTR	Hemoglobina inicial y edad.
Bierbaum et al (1999) (165)	PTC y PTR	Hemoglobina inicial, historia de anemia, artritis reumatoide, EPOC.
Keating et al (1998) (175)	PTR	Hemoglobina inicial y edad, peso, altura y sexo.
Larocque et al (1997) (176)	PTR y PTC	Hemoglobina inicial peso.
Estudio del grupo Rizzoli (2000)(177)	PTR y PTC	Hemoglobina inicial.
Feagan et al (2001) (178)	PTR y PTC	Hemoglobina inicial, peso, edad.
García-Erce et al (164)	PTR	Hemoglobina.
Salido et al (2002) (179)	PTR y PTC	Hemoglobina inicial y peso.
Bong et al (2004)(180)	PTR	Hemoglobina inicial, edad y uso de heparinas de bajo peso molecular.

En la tabla 14 podemos ver que keating (175), Larocque (176), Feagan (178) han podido observar como nosotros que junto a la hemoglobina inicial el peso del paciente es un factor predictivo importante.

En la tabla 15 se agrupa el riesgo de que un paciente sea transfundido al aplicar nuestro modelo predictivo. Como hemos dicho, la hemoglobina inicial es el factor con más peso desde el punto de vista pronóstico. Como se puede ver en la tabla 15: un paciente de 75 Kg (la media de nuestra población, aproximadamente) con una hemoglobina de 10 gr/dl tiene un riesgo del 93,2% de ser transfundido; en cambio para una hemoglobina de 14 gr/dl el riesgo de ser transfundido es del 19,75%. Desafortunadamente, la hemoglobina basal del conjunto de los pacientes es de $13,18 \pm 1,3$ gr/dl; obteniéndose un riesgo medio, aproximadamente, del trasfundido del 40% para un paciente de 75 Kg.

Tabla 15 el riesgo de transfusión de sangre alogénica en los pacientes sin predonación tras aplicar el modelo predictivo; dependiendo de las variaciones de la hemoglobina inicial y el peso del paciente

	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110
10	0,9619	0,9561	0,9493	0,9416	0,9328	0,9227	0,9113	0,8984	0,8839	0,8676	0,8494	0,8292
10,5	0,9385	0,9293	0,9188	0,9069	0,8934	0,8783	0,8613	0,8424	0,8214	0,7983	0,7731	0,7457
11	0,9022	0,8882	0,8724	0,8547	0,8351	0,8134	0,7895	0,7635	0,7354	0,7052	0,6730	0,6392
11,5	0,8479	0,8275	0,8050	0,7804	0,7536	0,7247	0,6938	0,6611	0,6267	0,5910	0,5543	0,5170
12	0,7710	0,7435	0,7138	0,6822	0,6489	0,6140	0,5779	0,5409	0,5035	0,4661	0,4290	0,3927
12,5	0,6704	0,6365	0,6011	0,5646	0,5275	0,4900	0,4526	0,4158	0,3799	0,3452	0,3122	0,2809
13	0,5513	0,5140	0,4765	0,4393	0,4028	0,3673	0,3331	0,3007	0,2701	0,2416	0,2152	0,1909
13,5	0,4260	0,3898	0,3548	0,3213	0,2895	0,2596	0,2318	0,2062	0,1827	0,1614	0,1421	0,1248
14	0,3096	0,2785	0,2494	0,2224	0,1975	0,1748	0,1542	0,1356	0,1190	0,1041	0,0910	0,0793
14,5	0,2132	0,1891	0,1671	0,1473	0,1294	0,1134	0,0992	0,0866	0,0754	0,0656	0,0570	0,0495
15	0,1406	0,1235	0,1081	0,0945	0,0824	0,0718	0,0624	0,0542	0,0470	0,0407	0,0352	0,0305
15,5	0,0900	0,0784	0,0682	0,0593	0,0515	0,0446	0,0386	0,0334	0,0289	0,0250	0,0216	0,0186
16	0,0564	0,0489	0,0424	0,0367	0,0317	0,0274	0,0237	0,0205	0,0177	0,0152	0,0132	0,0113

ESTRATEGIA DE AHORRO DE SANGRE

La construcción de un modelo predictivo, con el fin de elaborar una estrategia de ahorro de sangre, es beneficioso tanto para el paciente, como para el sistema sanitario; debido a que nos permite optimizar los recursos sanitarios y económicos.

Previo a plantearse ninguna estrategia, es fundamental “educar” al personal sanitario de las ventajas que implican el ahorro de sangre y los inconvenientes que nos puede reportar la transfusión de sangre alogénica (181). Durante mucho tiempo se ha mantenido de forma arbitraria la regla de “10/30”; esta sugiere que un paciente debe de ser transfundido si la hemoglobina es inferior a 10 g/dl o tiene un hematocrito inferior al 30% (182). Esta regla ha sido descartada por diferentes trabajos; siendo el estudio realizado por Herbert (81) el que presenta una evidencia más importante. Es un estudio randomizado que agrupa 838 pacientes de la unidad de cuidados intensivos en que demuestra que mantener un umbral transfusional de 7 g/dl (manteniendo un rango de hemoglobina entre 7 y 9 g/dl) es tan eficaz o superior a un umbral terapéutico de 10 g/dl (81).

Como umbral transfusional hemos empleado los indicados en la tabla 16. Para la mayoría de nuestros pacientes, debido a su edad, le corresponde un umbral transfusional de 8,5 gr/dl en ausencia de signos atribuibles a la anemia. Es importante remarcar que la taquicardia, la hipotensión y la oliguria son signos de hipovolemia; es por ello que no podemos utilizar únicamente estos signos

como trigger transfusional si antes no hemos corregido correctamente la volemia del paciente.

TABLA 16 umbral transfusional acordado por nuestro servicio.

UMBRAL TRANSFUSIONAL		
<ul style="list-style-type: none">• Pacientes ASA I y II<ul style="list-style-type: none">– < 45 años no transfundir con hemoglobinas > 7/dl– 45-65 años no transfundir con hemoglobinas > 8/dl– > 65 años no transfundir con hemoglobinas > 8,5 g/dl• Pacientes con 3 antecedentes patológicos se aumentará 0,5 puntos el umbral transfusional.<ul style="list-style-type: none">- HTA- Diabetes mellitas- Fumador- Obesidad (IMC > 35%)- Hipercolesterolemia• Pacientes ASA III; con antecedentes patológicos: de cardiopatía isquémica, miocardiopatías, AVC o EPOC. Se transfundirán con hemoglobinas inferiores a 9,5 g/dl		

Se considera que la clave para el correcto funcionamiento de una estrategia de ahorro de sangre es identificar preoperatoriamente y con suficiente tiempo a los pacientes con riesgo de ser transfundidas después de una artroplastia de rodilla. En consecuencia, para poder tomar las medidas pertinentes

consideramos importante valorar el estado clínico del paciente y la realización de una analítica de uno a dos meses antes de la intervención. La analítica debe de contener el hemograma, junto con el recuento de reticulocitos, morfología eritrocitaria, sideremia, transferrina, saturación de transferrina, receptor soluble de la transferrina, ácido fólico y vitamina B12.

Como hemos podido ver la hemoglobina inicial es el factor que más influye en que un paciente sea o no transfundido; al mismo tiempo es un parámetro que podemos intentar modificar para evitar que sea transfundido. Por lo tanto, parte de nuestro esfuerzo irá orientado a mejorarla. Intentaremos conseguir una hemoglobina con la que el paciente tenga un riesgo inferior al 10% de ser transfundido (Tabla 15). La mayoría de autores consideran que la estrategia de ahorro de sangre debe de iniciarse si el riesgo transfusional es mayor del 10%; aunque otros autores no la inician si el riesgo no es mayor del 30% (176).

A todos los pacientes se les pautara hierro vía oral siempre y cuando la saturación de transferrina no sea superior al 45% (183) y no este contraindicada su utilización (enfermedad inflamatoria gastrointestinal, presencia de lesiones ulcerosas o hemorrágicas digestivas). Se seguirá administrando al menos dos meses postintervención, con el fin de facilitar la eritropoyesis. Si los niveles de ácido fólico y vitamina B12 son bajos pautaremos suplementos.

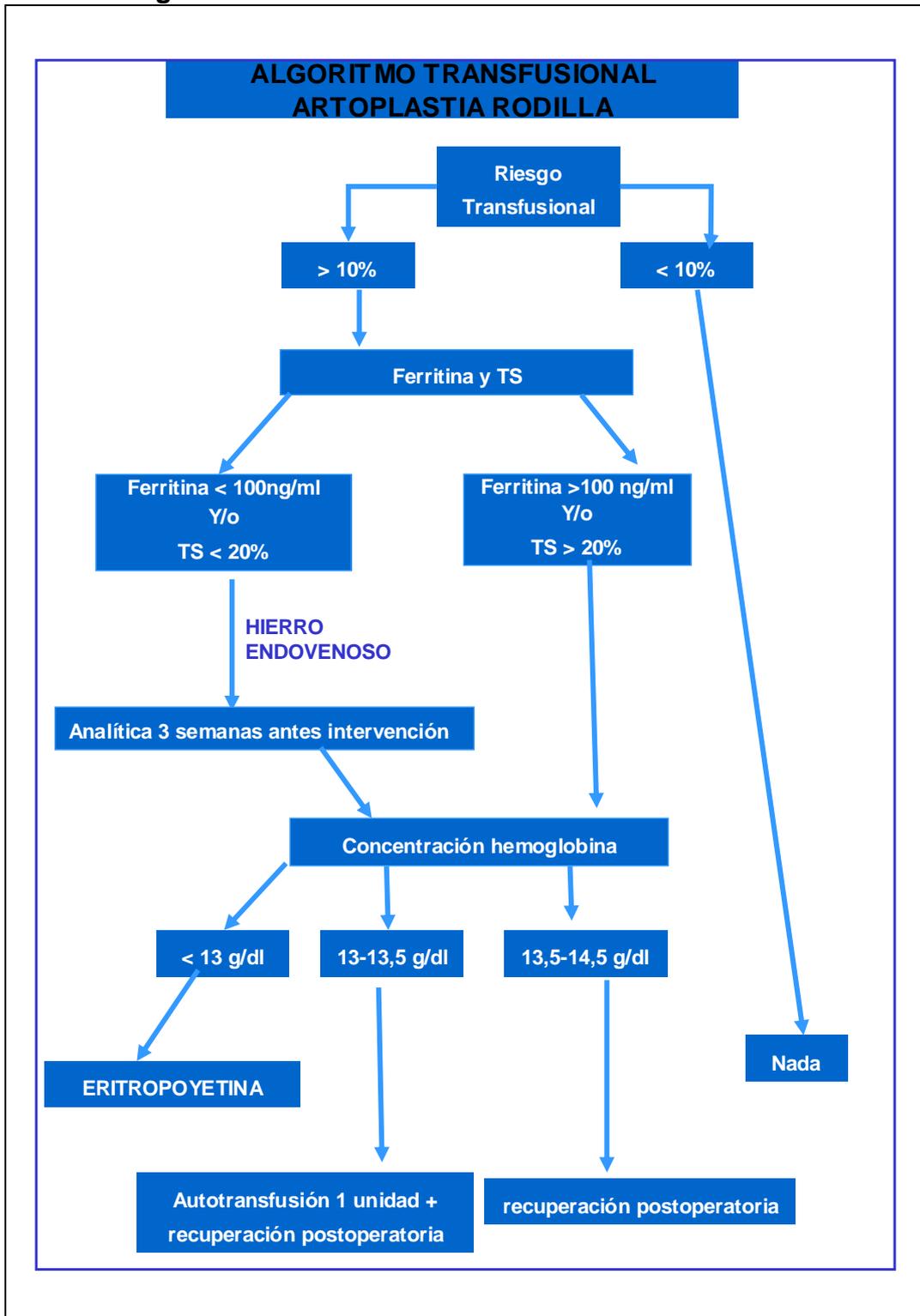
Consideramos que si un paciente acude a nuestras consultas con hemoglobinas inferiores a 10 g/ dl sin causa aparente, el paciente debe de ser suspendido y enviado a un especialista para su estudio.

Si el paciente tiene un riesgo de ser transfundido inferior al 10% no realizaremos ninguna técnica de ahorro de sangre. Si el riesgo es mayor del

10% nuestro primer objetivo será determinar los depósitos de hierro existentes, como podemos ver en el algoritmo (gráfica 10).

Uno de los problemas que se nos plantea cuando queremos valorar los depósitos de hierro son que parámetro debemos mirar. El hierro sérico, la ferritina y la saturación de transferrina se han empleado ampliamente con este fin. Sin embargo, su validez y fiabilidad ha estado cuestionado (184-186) ya que se puede ver alterado por diferentes factores. El hierro sérico exhibe unas variaciones diurnas, con una elevación de su concentración al final del día. No podemos olvidar tampoco, que la ferritina es un reactante de fase aguda; ni que por ejemplo la concentración de transferrina aumenta en las pacientes que toman anticonceptivos orales (187), disminuyendo falsamente su concentración. Se han buscado otros marcadores como puede ser los receptores solubles de la transferrina (sTfR) o mejor aun su ratio con respecto a la ferritina (R/F ratio); obteniéndose muy buenos resultados (186;188). A pesar de ello, aun queda por resolver, desde el punto de vista de laboratorio, la estandarización en la determinación del sTfR. El R/F ratio se puede ver alterado en procesos inflamatorios debido a que aumenta la ferritina, como reactante de la fase agudo que es. En consecuencia y con el fin de simplificar la valoración preoperatoria de los depósitos de hierro, utilizamos como parámetros los niveles de ferritina y la saturación de transferrina. Parámetros también utilizados por la *National Kidney Foundation* en su guía de manejo de la anemia en los pacientes con insuficiencia renal (189).

Grafica 10: Algoritmo transfusional



¿Cuándo usaremos hierro endovenoso?

Gracias a la introducción en el arsenal terapéutico del hierro sacarosa no es tan restrictiva la utilización del hierro endovenoso. Esto se debía como hemos comentado, que con el hierro dextrosa se producían reacciones anafilácticas entre un 0,6-2,3% de los casos (190). En cambio, con el hierro sacarosa sólo se han descrito algunos casos de reacciones anafilactoides, como consecuencia de su infusión demasiado rápida (191).

Actualmente, podemos utilizar el hierro endovenoso si debemos corregir preoperatoriamente un déficit absoluto o relativo (funcional) de hierro. Definiremos déficit absoluto cuando los depósitos estén depleccionados, presentando niveles de ferritina inferiores a 12 ng/ml (192), y el transporte a las células precursoras alterado; observándose una saturación de transferrina inferior del 16% (193).

En cambio, el concepto de déficit funcional de hierro se ha descrito en los últimos años, para explicar la resistencia de algunos pacientes en diálisis al tratamiento con epoetina (189). Esto se produce, cuando la demanda de hierro en la síntesis de hemoglobina supera la capacidad para su liberación en la medula ósea. Al igual que se puede producir en los pacientes en tratamiento con epoetina (187; 185); es lógico pensar, que también lo podemos ver en el postoperatorio de una cirugía, debido a la estimulación de la eritropoyesis que se produce por el sangrado. Desde el punto de vista analítico Brugnara (187; 185) considera que el paciente tiene un déficit funcional de hierro si los niveles de ferritina son mayores 100 ng/dl y la saturación de transferrina es menor 20%. Estos valores son también los utilizados por la *National Kidney*

Foundation en su guía de manejo de la anemia en los pacientes con insuficiencia renal (189).

La dosis a administrar se calcula mediante la siguiente fórmula (194):

$$\text{Déficit total de hierro (mg)} = \text{Peso (Kg)} \times (\text{Hgbd} - \text{Hdbi}) (\text{g/l}) \times 0,24 + \text{deposito de hierro (mg)}$$

En donde Hgbd es la hemoglobina deseada; Hgb1 es la hemoglobina inicial; el depósito de hierro sólo se utiliza si existe un déficit absoluto de hierro. Esta fórmula se puede utilizar sólo hasta hemoglobinas deseadas de 130 g/l en los pacientes que pesan menos de 35 Kg; para estos pacientes se utiliza depósitos de hierro de 15 mg/kg. Si el paciente pesa más de 35 Kg se puede utilizar para hemoglobinas deseadas de hasta 150 g/l; para estos pacientes si tienen un déficit absoluto de hierro se utiliza como depósito de hierro 500 mg.

Por ejemplo en un paciente de 70 Kg, que tiene un déficit funcional de hierro y una hemoglobina inicial de 10g/dl , se le deberá administrar:

$$\begin{aligned} \text{Déficit total de hierro (mg)} &= 70 \text{ Kg} \times (145 - 100) (\text{g/l}) \times 0,24 \\ &= 756 \text{ mg de ferro elemental.} \end{aligned}$$

Durante el tratamiento parenteral no se debe tomar hierro oral al menos durante los 5 días siguientes a la última administración, porque no se va absorber correctamente.

Cada vial de 5 ml contiene 100 mg de hierro elemental. No se requiere dosis de prueba y normalmente se administrará disuelto con suero fisiológico a una

concentración de 1mg/ml. Se puede administrar dosis de 100 – 200 mg y un máximo de 600 mg a la semana. La infusión ha de ser en 30 – 50 min, dependiendo si se administre 100 o 200 mg de hierro elemental.

¿Cuándo usaremos la eritropoyetina humana recombinante (epoetina)?

La máxima eficacia se consigue en pacientes con hemoglobinas entre 10 – 13 g/dl (195). Es fundamental la corrección del déficit de hierro antes de iniciar su tratamiento. Bisbe et al (196) comparó la administración de epoetina con la combinación de epoetina y autotransfusión en cirugía artroplástica y cirugía de columna de un máximo de tres niveles. Pudieron demostrar que la epoetina sola reducía la transfusión alogénica de manera similar pero sin el gasto añadido de la donación autóloga.

Si se dispone de menos de quince días, se puede administrar 600 mg/kg cada 48 horas, máximo 6 dosis. A pesar de ello se ha demostrado que esta pauta es menos eficaz que la anterior.

¿Cuándo usaremos las técnicas de autotransfusión?

Consideramos que los pacientes con cifras de hemoglobinas comprendidas entre 13 y 13,5 son candidatos para la autotransfusión preoperatoria. Con el fin de evitar la anemia del paciente y una extracción innecesaria de unidades de sangre consideramos que sólo se debe de extraer una unidad de sangre autóloga. Esto lo podemos justificar si comparamos la masa eritrocitaria que se

pierde en la artroplastia de rodilla y la masa eritrocitaria que el paciente puede perder, con un riesgo mínimo de recibir sangre alogénica. La masa eritrocitaria perdida estaba en una media 682,18 ml (el percentil 75 era de 829 ml).

Mediante el método previamente explicado calculamos las pérdidas tolerables para un paciente teórico de 155 cm de altura, 76 Kg de peso y de sexo femenino (medias de la población estudiada); con unas hemoglobinas de 13, 13,5, 14 y 14,5 g/dl. Obteniendo como resultado pérdidas de 682,6 ml, 771,8 ml, 863,3 ml y 956,9 ml respectivamente. Si por unidad de sangre autóloga se recoge una masa eritrocitaria de 180 ml los pacientes con cifras de hemoglobina del 13 y 13,5 g/dl tras la extracción de la unidad de sangre tienen aproximadamente unas pérdidas tolerables parecidas a los pacientes con hemoglobinas iniciales de 14 g/dl. Como podemos ver en la tabla 15 el riesgo transfusional en los pacientes con este peso medio para cifras de hemoglobina de 14 y 14,5 g/dl es de 19,75 y 12,94 % respectivamente. Por lo tanto consideramos indicado, la utilización de la recuperación postquirúrgica en los pacientes con hemoglobinas comprendidas entre 13,5 y 14,5 g/dl y como coadyuvante a la preodonación, en los pacientes con hemoglobinas comprendidas entre 13 y 13,5.

CONCLUSIONES

1. Si queremos optimizar los recursos sanguíneos en la artroplastia primaria de rodilla es importante establecer un algoritmo que permita individualizar las medidas a tomar para cada tipo de paciente.
2. Antes de elaborar el algoritmo, se deben conocer las pérdidas reales de la cirugía que nos ocupa; para ello, la mejor opción es calcularlas ya que las medidas en los drenajes y gasas ($785,40 \pm 360,86$ ml) subestiman las pérdidas reales ($1786,97 \pm 710,59$ ml).
3. Debemos conocer las características de los pacientes expuestos a esta cirugía. En nuestro caso son pacientes de $70,79 \pm 5,69$ años de media, con abundante patología de base.
4. Los factores que más influyen en que un paciente sea transfundido o no son la hemoglobina inicial y el peso. Por lo tanto, en el algoritmo uno de nuestros objetivos iniciales es mejorar, si es factible, la hemoglobina preoperatoria. Dentro de una política de ahorro de sangre, el uso racional de la autotransfusión tanto en su modalidad preoperatoria como postoperatoria tiene aun su papel, ya que nos permitirá obtener un buen coste beneficio del procedimiento.
5. Por último y no por ello menos importante, es necesario tras la puesta en marcha del algoritmo, realizar su seguimiento con el fin de evaluar su cumplimiento y viabilidad.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) 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 Apr;43(4):459-69.
- (2) Joint statement on acquired immune deficiency syndrome (AIDS) related to transfusion. *Transfusion* 1983 Mar;23(2):87-8.
- (3) Federación Española de donantes de Sangre (**FEDSANG**). 2004. Ref Type: Internet Communication
- (4) Vanderlinde ES, Heal JM, Blumberg N. Autologous transfusion. *BMJ* 2002 Mar 30;324(7340):772-5.
- (5) Gatell Artigas JM, Miró Meda JM, Pumarola Suñé T. Infecciones causadas por retrovirus humanos: SIDA. In: Farreras Valentin P, Rozman C, editors. *Medicina interna*. 14 ed. Harcourt; 2000.
- (6) Dodd RY, Notari EP, Stramer SL. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. *Transfusion* 2002 Aug;42(8):975-9.
- (7) Alvarez M, Oyonarte S, Rodriguez PM, Hernandez JM. Estimated risk of transfusion-transmitted viral infections in Spain. *Transfusion* 2002 Aug;42(8):994-8.
- (8) Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med* 1996 Jun 27;334(26):1685-90.
- (9) Delwart EL, Kalmin ND, Jones TS, Ladd DJ, Foley B, Tobler LH, et al. First report of human immunodeficiency virus transmission via an RNA-screened blood donation. *Vox Sang* 2004 Apr;86(3):171-7.
- (10) Bruguera Cortada M. Hepatitis vírica aguda. In: Farreras Valentin P, Rozman C, editors. *Medicina interna*. 14 ed. Harcourt; 2000.
- (11) Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine. First of two parts--blood transfusion. *N Engl J Med* 1999 Feb 11;340(6):438-47.
- (12) Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpolder J, Wages J, Wesley R, Shih JW, et al. The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med* 1997 Mar 13;336(11):747-54.
- (13) Merle P, Elghouzzi MH, Pradat P, Vidal F, Boiret E, Trepo C. Virus de l'hépatite G et produits sanguins labiles: rôle de la transmission transfusionnelle. *Transfus Clin Biol* 2004 Apr;11(2):75-80.

- (14) Montserrat Costa E, Matutes Juan E. Síndromes linfoproliferativos crónicos de expresión leucémica. In: Farreras Valentin P, Rozman C, editors. Medicina interna. 14 ed. Harcourt; 2000.
- (15) Kanno M, Nakamura S, Matsuda T. Adult T-cell leukemia with HTLV-I-associated myelopathy after complete remission of acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1998 Jan 29;338(5):333.
- (16) Goodnough LT. Risks of blood transfusion. *Crit Care Med* 2003 Dec;31(12 Suppl):S678-S686.
- (17) Bradley RM, Gander RM, Patel SK, Kaplan HS. Inhibitory effect of 0 degree C storage on the proliferation of *Yersinia enterocolitica* in donated blood. *Transfusion* 1997 Jul;37(7):691-5.
- (18) Orozova P, Markova N, Radoucheva T. Properties of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* in red blood cell concentrate of different ABO groups during 30-day storage at 4 degrees C. *Clin Microbiol Infect* 2001 Jul;7(7):358-61.
- (19) Hillyer CD, Josephson CD, Blajchman MA, Vostal JG, Epstein JS, Goodman JL. Bacterial Contamination of Blood Components: Risks, Strategies, and Regulation: Joint ASH and AABB Educational Session in Transfusion Medicine. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2003;575-89.
- (20) Blajchman MA. Incidence and significance of the bacterial contamination of blood components. *Dev Biol (Basel)* 2002;108:59-67.
- (21) Blajchman MA, Goldman M. Bacterial contamination of platelet concentrates: incidence, significance, and prevention. *Semin Hematol* 2001 Oct;38(4 Suppl 11):20-6.
- (22) Klein HG, Dodd RY, Ness PM, Fratantoni JA, Nemo GJ. Current status of microbial contamination of blood components: summary of a conference. *Transfusion* 1997 Jan;37(1):95-101.
- (23) Reading FC, Brecher ME. Transfusion-related bacterial sepsis. *Curr Opin Hematol* 2001 Nov;8(6):380-6.
- (24) Turner ML, Ludlam CA. Variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Transfus Med Rev* 2000 Jul;14(3):216-22.
- (25) Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004 Feb 7;363(9407):417-21.
- (26) Pincock S. Patient's death from vCJD may be linked to blood transfusion. Committee to discuss need for further precautions to prevent possible vCJD transmission through blood. *Lancet* 2004 Jan 3;363(9402):43.

- (27) Brown P. Fall-out from a possible transfusion-related transmission of vCJD. *Lancet Neurol* 2004 Apr;3(4):203.
- (28) Busch MP, Kleinman SH, Nemo GJ. Current and emerging infectious risks of blood transfusions. *JAMA* 2003 Feb 26;289(8):959-62.
- (29) Mungai M, Tegtmeier G, Chamberland M, Parise M. Transfusion-transmitted malaria in the United States from 1963 through 1999. *N Engl J Med* 2001 Jun 28;344(26):1973-8.
- (30) Leiby DA, Herron RM, Jr., Read EJ, Lenes BA, Stumpf RJ. *Trypanosoma cruzi* in Los Angeles and Miami blood donors: impact of evolving donor demographics on seroprevalence and implications for transfusion transmission. *Transfusion* 2002 May;42(5):549-55.
- (31) Leiby DA, Read EJ, Lenes BA, Yund AJ, Stumpf RJ, Kirchhoff LV, et al. Seroepidemiology of *Trypanosoma cruzi*, etiologic agent of Chagas' disease, in US blood donors. *J Infect Dis* 1997 Oct;176(4):1047-52.
- (32) Update: Investigations of West Nile virus infections in recipients of organ transplantation and blood transfusion--Michigan, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002 Oct 4;51(39):879.
- (33) Sazama K. Reports of 355 transfusion-associated deaths: 1976 through 1985. *Transfusion* 1990 Sep;30(7):583-90.
- (34) Sazama K. Transfusion errors: scope of the problem, consequences, and solutions. *Curr Hematol Rep* 2003 Nov;2(6):518-21.
- (35) Linden JV, Wagner K, Voytovich AE, Sheehan J. Transfusion errors in New York State: an analysis of 10 years' experience. *Transfusion* 2000 Oct;40(10):1207-13.
- (36) Abbott D, Hussain S. Intravascular coagulation due to inter-donor incompatibility. *Can Med Assoc J* 1970 Oct 10;103(7):752-3.
- (37) McManigal S, Sims KL. Intravascular hemolysis secondary to ABO incompatible platelet products. An underrecognized transfusion reaction. *Am J Clin Pathol* 1999 Feb;111(2):202-6.
- (38) Beauregard P, Blajchman MA. Hemolytic and pseudo-hemolytic transfusion reactions: an overview of the hemolytic transfusion reactions and the clinical conditions that mimic them. *Transfus Med Rev* 1994 Jul;8(3):184-99.
- (39) Pineda AA, Vamvakas EC, Gorden LD, Winters JL, Moore SB. Trends in the incidence of delayed hemolytic and delayed serologic transfusion reactions. *Transfusion* 1999 Oct;39(10):1097-103.
- (40) Engelfriet CP, Reesink HW, Brand A, Palfi M, Popovsky MA, Martin-Vega C, et al. Transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Vox Sang* 2001 Nov;81(4):269-83.

- (41) Webert KE, Blajchman MA. Transfusion-related acute lung injury. *Transfus Med Rev* 2003 Oct;17(4):252-62.
- (42) Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 1985 Nov;25(6):573-7.
- (43) Kopko PM, Holland PV. Mechanisms of severe transfusion reactions. *Transfus Clin Biol* 2001 Jun;8(3):278-81.
- (44) Popovsky MA. Transfusion and lung injury. *Transfus Clin Biol* 2001 Jun;8(3):272-7.
- (45) Transfusion-related lung injury. Food and Drug Administratio CfBEaR, editor. 19-10-2001.
Ref Type: Internet Communication
- (46) Popovsky MA. Transfusion-related acute lung injury. *Curr Opin Hematol* 2000 Nov;7(6):402-7.
- (47) Rizk A, Gorson KC, Kenney L, Weinstein R. Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. *Transfusion* 2001 Feb;41(2):264-8.
- (48) Dry SM, Bechard KM, Milford EL, Churchill WH, Benjamin RJ. The pathology of transfusion-related acute lung injury. *Am J Clin Pathol* 1999 Aug;112(2):216-21.
- (49) Silliman CC, Voelkel NF, Allard JD, Elzi DJ, Tuder RM, Johnson JL, et al. Plasma and lipids from stored packed red blood cells cause acute lung injury in an animal model. *J Clin Invest* 1998 Apr 1;101(7):1458-67.
- (50) Silliman CC, Thurman GW, Ambruso DR. Stored blood components contain agents that prime the neutrophil NADPH oxidase through the platelet-activating-factor receptor. *Vox Sang* 1992;63(2):133-6.
- (51) Linden JV, Tourault MA, Scribner CL. Decrease in frequency of transfusion fatalities. *Transfusion* 1997 Feb;37(2):243-4.
- (52) Linden JV, Pisciotto PT. Transfusion-associated graft-versus-host disease and blood irradiation. *Transfus Med Rev* 1992 Apr;6(2):116-23.
- (53) Gilstad CW. Anaphylactic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol* 2003 Nov;10(6):419-23.
- (54) Sandler SG, Mallory D, Malamut D, Eckrich R. IgA anaphylactic transfusion reactions. *Transfus Med Rev* 1995 Jan;9(1):1-8.
- (55) Pineda AA, Taswell HF. Transfusion reactions associated with anti-IgA antibodies: report of four cases and review of the literature. *Transfusion* 1975 Jan;15(1):10-5.

- (56) Welling KL, Taaning E, Lund BV, Rosenkvist J, Heslet L. Post-transfusion purpura (PTP) and disseminated intravascular coagulation (DIC). *Eur J Haematol* 2003 Jul;71(1):68-71.
- (57) Lucas GF, Pittman SJ, Davies S, Solanki T, Bruggemann K. Post-transfusion purpura (PTP) associated with anti-HPA-1a, anti-HPA-2b and anti-HPA-3a antibodies. *Transfus Med* 1997 Dec;7(4):295-9.
- (58) Lubenow N, Eichler P, Albrecht D, Carlsson LE, Kothmann J, Rossocha WR, et al. Very low platelet counts in post-transfusion purpura falsely diagnosed as heparin-induced thrombocytopenia. Report of four cases and review of literature. *Thromb Res* 2000 Nov 1;100(3):115-25.
- (59) Vamvakas EC. Possible mechanisms of allogeneic blood transfusion-associated postoperative infection. *Transfus Med Rev* 2002 Apr;16(2):144-60.
- (60) Brand A. Immunological aspects of blood transfusions. *Transpl Immunol* 2002 Aug;10(2-3):183-90.
- (61) Claas FH, Roelen DL, van Rood JJ, Brand A. Modulation of the alloimmune response by blood transfusions. *Transfus Clin Biol* 2001 Jun;8(3):315-7.
- (62) Ghio M, Contini P, Mazzei C, Brenci S, Barberis G, Filaci G, et al. Soluble HLA class I, HLA class II, and Fas ligand in blood components: a possible key to explain the immunomodulatory effects of allogeneic blood transfusions. *Blood* 1999 Mar 1;93(5):1770-7.
- (63) Landers DF, Hill GE, Wong KC, Fox IJ. Blood transfusion-induced immunomodulation. *Anesth Analg* 1996 Jan;82(1):187-204.
- (64) Blajchman MA. Immunomodulatory effects of allogeneic blood transfusions: clinical manifestations and mechanisms. *Vox Sang* 1998;74 Suppl 2:315-9.
- (65) Opelz G, Sengar DP, Mickey MR, Terasaki PI. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc* 1973 Mar;5(1):253-9.
- (66) Gantt CL. Red blood cells for cancer patients. *Lancet* 1981 Aug 15;2(8242):363.
- (67) Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? *Blood* 2001 Mar 1;97(5):1180-95.
- (68) 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 May;54(5):908-14.

- (69) Carson JL, Altman DG, Duff A, Noveck H, Weinstein MP, Sonnenberg FA, et al. Risk of bacterial infection associated with allogeneic blood transfusion among patients undergoing hip fracture repair. *Transfusion* 1999 Jul;39(7):694-700.
- (70) Chang H, Hall GA, Geerts WH, Greenwood C, McLeod RS, Sher GD. Allogeneic red blood cell transfusion is an independent risk factor for the development of postoperative bacterial infection. *Vox Sang* 2000;78(1):13-8.
- (71) Heiss MM, Fraunberger P, Delanoff C, Stets R, Allgayer H, Strohlein MA, et al. Modulation of immune response by blood transfusion: evidence for a differential effect of allogeneic and autologous blood in colorectal cancer surgery. *Shock* 1997 Dec;8(6):402-8.
- (72) Busch OR, Hop WC, Marquet RL, Jeekel J. Autologous blood and infections after colorectal surgery. *Lancet* 1994 Mar 12;343(8898):668-9.
- (73) Houbiers JG, Brand A, van de Watering LM, Hermans J, Verwey PJ, Bijnen AB, et al. Randomised controlled trial comparing transfusion of leucocyte-depleted or buffy-coat-depleted blood in surgery for colorectal cancer. *Lancet* 1994 Aug 27;344(8922):573-8.
- (74) McAlister FA, Clark HD, Wells PS, Laupacis A. Perioperative allogeneic blood transfusion does not cause adverse sequelae in patients with cancer: a meta-analysis of unconfounded studies. *Br J Surg* 1998 Feb;85(2):171-8.
- (75) Vamvakas EC. Transfusion-associated cancer recurrence and postoperative infection: meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Transfusion* 1996 Feb;36(2):175-86.
- (76) Jensen LS. Benefits of leukocyte-reduced blood transfusions in surgical patients. *Curr Opin Hematol* 1998 Nov;5(6):376-80.
- (77) Jensen LS, Kissmeyer-Nielsen P, Wolff B, Qvist N. Randomised comparison of leucocyte-depleted versus buffy-coat-poor blood transfusion and complications after colorectal surgery. *Lancet* 1996 Sep 28;348(9031):841-5.
- (78) van de Watering LM, Hermans J, Houbiers JG, van den Broek PJ, Bouter H, Boer F, et al. Beneficial effects of leukocyte depletion of transfused blood on postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Circulation* 1998 Feb 17;97(6):562-8.
- (79) Heiss MM, Mempel W, Delanoff C, Jauch KW, Gabka C, Mempel M, et al. Blood transfusion-modulated tumor recurrence: first results of a randomized study of autologous versus allogeneic blood transfusion in colorectal cancer surgery. *J Clin Oncol* 1994 Sep;12(9):1859-67.

- (80) Tartter PI, Mohandas K, Azar P, Endres J, Kaplan J, Spivack M. Randomized trial comparing packed red cell blood transfusion with and without leukocyte depletion for gastrointestinal surgery. *Am J Surg* 1998 Nov;176(5):462-6.
- (81) Hebert 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 Feb 11;340(6):409-17.
- (82) Ho J, Sibbald WJ, Chin-Yee IH. Effects of storage on efficacy of red cell transfusion: when is it not safe? *Crit Care Med* 2003 Dec;31(12 Suppl):S687-S697.
- (83) Hamasaki N, Yamamoto M. Red blood cell function and blood storage. *Vox Sang* 2000;79(4):191-7.
- (84) Shanwell A, Kristiansson M, Remberger M, Ringden O. Generation of cytokines in red cell concentrates during storage is prevented by prestorage white cell reduction. *Transfusion* 1997 Jul;37(7):678-84.
- (85) Federowicz I, Barrett BB, Andersen JW, Urashima M, Popovsky MA, Anderson KC. Characterization of reactions after transfusion of cellular blood components that are white cell reduced before storage. *Transfusion* 1996 Jan;36(1):21-8.
- (86) Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine. Second of two parts--blood conservation. *N Engl J Med* 1999 Feb 18;340(7):525-33.
- (87) Barbolla L, Contreras E, Pujol M. Manual práctico de medicina transfusional. Madrid: Acción Medica; 2002.
- (88) Forgie MA, Wells PS, Laupacis A, Fergusson D. Preoperative autologous donation decreases allogeneic transfusion but increases exposure to all red blood cell transfusion: results of a meta-analysis. International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Arch Intern Med* 1998 Mar 23;158(6):610-6.
- (89) Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Forgie MA, Wells PS, et al. Pre-operative autologous donation for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD003602.
- (90) Gandini G, Franchini M, de Gironcoli M, Giuffrida A, Bertuzzo D, Zanolla L, et al. Preoperative autologous blood donation by elderly patients undergoing orthopaedic surgery. *Vox Sang* 2001 Feb;80(2):95-100.
- (91) Gandini G, Franchini M, Bertuzzo D, Olzer D, Crocco I, de Gironcoli M, et al. Preoperative autologous blood donation by 1073 elderly patients

- undergoing elective surgery: a safe and effective practice. *Transfusion* 1999 Feb;39(2):174-8.
- (92) Murto KT, Splinter WM. Perioperative autologous blood donation in children. *Transfus Sci* 1999 Aug;21(1):41-62.
- (93) Letts M, Perng R, Luke B, Jarvis J, Lawton L, Hoey S. An analysis of a preoperative pediatric autologous blood donation program. *Can J Surg* 2000 Apr;43(2):125-9.
- (94) Heiss MM, Fasol-Merten K, Allgayer H, Strohle MA, Tarabichi A, Wallner S, et al. Influence of autologous blood transfusion on natural killer and lymphokine-activated killer cell activities in cancer surgery. *Vox Sang* 1997;73(4):237-45.
- (95) Mynster T, Dybkjoer E, Kronborg G, Nielsen HJ. Immunomodulating effect of blood transfusion: is storage time important? *Vox Sang* 1998;74(3):176-81.
- (96) Frietsch T, Krombholz K, Tolksdorf B, Nebe T, Segiet W, Lorentz A. Cellular immune response to autologous blood transfusion in hip arthroplasty: whole blood versus buffy coat-poor packed red cells and fresh-frozen plasma. *Vox Sang* 2001 Oct;81(3):187-93.
- (97) Tolksdorf B, Frietsch T, Quintel M, Kirschfink M, Becker P, Lorentz A. Humoral immune response to autologous blood transfusion in hip surgery: whole blood versus packed red cells and plasma. *Vox Sang* 2001 Oct;81(3):180-6.
- (98) Frietsch T, Fessler H, Kirschfink M, Nebe T, Waschke KF, Lorentz A. Immune response to autologous transfusion in healthy volunteers: WB versus packed RBCs and FFP. *Transfusion* 2001 Apr;41(4):470-6.
- (99) Bae H, Westrich GH, Sculco TP, Salvati EA, Reich LM. The effect of preoperative donation of autologous blood on deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 2001 Jul;83(5):676-9.
- (100) Couvret C, Tricoche S, Baud A, Dabo B, Buchet S, Palud M, et al. The reduction of preoperative autologous blood donation for primary total hip or knee arthroplasty: the effect on subsequent transfusion rates. *Anesth Analg* 2002 Apr;94(4):815-23, table.
- (101) Kruskall MS, Glazer EE, Leonard SS, Willson SC, Pacini DG, Donovan LM, et al. Utilization and effectiveness of a hospital autologous preoperative blood donor program. *Transfusion* 1986 Jul;26(4):335-40.
- (102) AuBuchon JP, Popovsky MA. The safety of preoperative autologous blood donation in the nonhospital setting. *Transfusion* 1991 Jul;31(6):513-7.

- (103) Popovsky MA, Whitaker B, Arnold NL. Severe outcomes of allogeneic and autologous blood donation: frequency and characterization. *Transfusion* 1995 Sep;35(9):734-7.
- (104) Messmer K, Lewis DH, Sunder-Plassmann L, Klovekorn WP, Mendler N, Holper K. Acute normovolemic hemodilution. Changes of central hemodynamics and microcirculatory flow in skeletal muscle. *Eur Surg Res* 1972;4(1):55-70.
- (105) Ruttmann TG, James MF, Viljoen JF. Haemodilution induces a hypercoagulable state. *Br J Anaesth* 1996 Mar;76(3):412-4.
- (106) Konrad C, Markl T, Schuepfer G, Gerber H, Tschopp M. The effects of in vitro hemodilution with gelatin, hydroxyethyl starch, and lactated Ringer's solution on markers of coagulation: an analysis using SONOCLOT. *Anesth Analg* 1999 Mar;88(3):483-8.
- (107) Stehling L, Zauder HL. Controversies in transfusion medicine. Perioperative hemodilution: pro. *Transfusion* 1994 Mar;34(3):265-8.
- (108) Kick O, Daniel E. Mathematical considerations in the practice of acute normovolemic hemodilution. *Transfusion* 1997 Feb;37(2):141-3.
- (109) Feldman JM, Roth JV, Bjoraker DG. Maximum blood savings by acute normovolemic hemodilution. *Anesth Analg* 1995 Jan;80(1):108-13.
- (110) Segal JB, Blasco-Colmenares E, Norris EJ, Guallar E. Preoperative acute normovolemic hemodilution: a meta-analysis. *Transfusion* 2004 May;44(5):632-44.
- (111) Biarnés Suñé A. Recuperación de sangre perioperatoria. *El Farmacéutico Hospitales* 2003 Mar;(141):24-32.
- (112) Muñoz Gómez M., García Vallejo J., Lopez-Andrade JA, Gómez Luque A., Ruiz Romero De La Cruz, Maldonado Eloy-García J. Autotransfusión postoperatoria en cirugía ortopédica. Un análisis de la calidad, seguridad y eficacia de la sangre recuperada de los drenajes postoperatorios. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2001 Mar;48(3):131-40.
- (113) Newman JH, Bowers M, Murphy J. The clinical advantages of autologous transfusion. A randomized, controlled study after knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1997 Jul;79(4):630-2.
- (114) Healy WL, Pfeifer BA, Kurtz SR, Johnson C, Johnson W, Johnston R, et al. Evaluation of autologous shed blood for autotransfusion after orthopaedic surgery. *Clin Orthop* 1994 Feb;(299):53-9.
- (115) Gronborg H, Otte KS, Jensen TT, Marving J, Solgaard S, Rechnagel K. Survival of autotransfused red cells. ⁵¹Cr studies in 10 knee arthroplasty patients. *Acta Orthop Scand* 1996 Oct;67(5):439-42.

- (116) Blevins FT, Shaw B, Valeri CR, Kasser J, Hall J. Reinfusion of shed blood after orthopaedic procedures in children and adolescents. *J Bone Joint Surg Am* 1993 Mar;75(3):363-71.
- (117) Jensen CM, Pilegaard R, Hviid K, Nielsen JD, Nielsen HJ. Quality of reinfused drainage blood after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 1999 Apr;14(3):312-8.
- (118) Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell DL, Fergusson DA. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001888.
- (119) Lai PH, Everett R, Wang FF, Arakawa T, Goldwasser E. Structural characterization of human erythropoietin. *J Biol Chem* 1986 Mar 5;261(7):3116-21.
- (120) Eschbach JW. Erythropoietin: the promise and the facts. *Kidney Int Suppl* 1994 Jan;44:S70-S76.
- (121) Rodríguez Tato P, Sánchez Castilla M. Eritropoyetina. In: LLau Pitarch J, editor. *Hemostasia y medicina transfusional perioperatoria*. Madrid: Arán; 2003. p. 335-42.
- (122) Wide L, Bengtsson C, Birgegard G. Circadian rhythm of erythropoietin in human serum. *Br J Haematol* 1989 May;72(1):85-90.
- (123) Sherwood JB, Goldwasser E. A radioimmunoassay for erythropoietin. *Blood* 1979 Oct;54(4):885-93.
- (124) Ng T, Marx G, Littlewood T, Macdougall I. Recombinant erythropoietin in clinical practice. *Postgrad Med J* 2003 Jul;79(933):367-76.
- (125) Macdougall IC. Darbepoetin alfa: a new therapeutic agent for renal anemia. *Kidney Int Suppl* 2002 May;(80):55-61.
- (126) Jungers P, Choukroun G, Oualim Z, Robino C, Nguyen AT, Man NK. Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001 Feb;16(2):307-12.
- (127) Case DC, Jr., Bukowski RM, Carey RW, Fishkin EH, Henry DH, Jacobson RJ, et al. Recombinant human erythropoietin therapy for anemic cancer patients on combination chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1993 May 19;85(10):801-6.
- (128) Cascinu S, Fedeli A, Del Ferro E, Luzi FS, Catalano G. Recombinant human erythropoietin treatment in cisplatin-associated anemia: a randomized, double-blind trial with placebo. *J Clin Oncol* 1994 May;12(5):1058-62.
- (129) Del Mastro L, Venturini M, Lionetto R, Garrone O, Melioli G, Pasquetti W, et al. Randomized phase III trial evaluating the role of erythropoietin

- in the prevention of chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 1997 Jul;15(7):2715-21.
- (130) Bokkel Huinink WW, de Swart CA, van Toorn DW, Morack G, Breed WP, Hillen HF, et al. Controlled multicentre study of the influence of subcutaneous recombinant human erythropoietin on anaemia and transfusion dependency in patients with ovarian carcinoma treated with platinum-based chemotherapy. *Med Oncol* 1998 Sep;15(3):174-82.
- (131) Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R, Essers U, Holowiecki J, Juliusson G, et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma--a randomized multicenter study. The European Study Group of Erythropoietin (Epoetin Beta) Treatment in Multiple Myeloma and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 1996 Apr 1;87(7):2675-82.
- (132) Goldberg MA, McCutchen JW, Jove M, Di Cesare P, Friedman RJ, Poss R, et al. A safety and efficacy comparison study of two dosing regimens of epoetin alfa in patients undergoing major orthopedic surgery. *Am J Orthop* 1996 Aug;25(8):544-52.
- (133) Coyle D, Lee KM, Fergusson DA, Laupacis A. Economic analysis of erythropoietin use in orthopaedic surgery. *Transfus Med* 1999 Mar;9(1):21-30.
- (134) Borrás A, Costa J, Salvá P. Eritroblastopènia induïda per eritropoetines. *Butlletí d'Informació Terapèutica* 2003;15(2):7-10.
- (135) de AJ, Frei D, Guilfoyle M. Integrated analysis of thrombotic/vascular event occurrence in epoetin alfa-treated patients undergoing major, elective orthopedic surgery. *Orthopedics* 1999 Jan;22(1 Suppl):s113-s118.
- (136) Goodnough LT, Price TH, Friedman KD, Johnston M, Ciavarella D, Khan N, et al. A phase III trial of recombinant human erythropoietin therapy in nonanemic orthopedic patients subjected to aggressive removal of blood for autologous use: dose, response, toxicity, and efficacy. *Transfusion* 1994 Jan;34(1):66-71.
- (137) Macdougall IC. Strategies for iron supplementation: oral versus intravenous. *Kidney Int Suppl* 1999 Mar;69:S61-S66.
- (138) Yee J, Besarab A. Iron sucrose: the oldest iron therapy becomes new. *Am J Kidney Dis* 2002 Dec;40(6):1111-21.
- (139) Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998 Jul 23;339(4):245-53.
- (140) Henry DA, Moxey AJ, Carless PA, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD001886.

- (141) Hiippala S, Strid L, Wennerstrand M, Arvela V, Mantyla S, Ylinen J, et al. Tranexamic acid (Cyklokapron) reduces perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 1995 May;74(5):534-7.
- (142) Hiippala ST, Strid LJ, Wennerstrand MI, Arvela JV, Niemela HM, Mantyla SK, et al. Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1997 Apr;84(4):839-44.
- (143) Benoni G, Fredin H. Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty: a prospective, randomised, double-blind study of 86 patients. *J Bone Joint Surg Br* 1996 May;78(3):434-40.
- (144) Ho KM, Ismail H. Use of intravenous tranexamic acid to reduce allogeneic blood transfusion in total hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care* 2003 Oct;31(5):529-37.
- (145) Good L, Peterson E, Lisander B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement. *Br J Anaesth* 2003 May;90(5):596-9.
- (146) Hynes M, Calder P, Scott G. The use of tranexamic acid to reduce blood loss during total knee arthroplasty. *Knee* 2003 Dec;10(4):375-7.
- (147) Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, Hirose K, Ishima T, Ishii S. Timing of the administration of tranexamic acid for maximum reduction in blood loss in arthroplasty of the knee. *J Bone Joint Surg Br* 2001 Jul;83(5):702-5.
- (148) LLau Pitarch J, García Pérez ML. Fármacos promotores de la hemostasia. In: LLau Pitarch J, editor. *Hemostasia y medicina transfusional perioperatoria*. Madrid: Arán; 2003. p. 343-55.
- (149) Royston D, Bidstrup BP, Taylor KM, Sapsford RN. Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open-heart surgery. *Lancet* 1987 Dec 5;2(8571):1289-91.
- (150) Samama CM, Langeron O, Rosencher N, Capdevila X, Rouche P, Pegoix M, et al. Aprotinin versus placebo in major orthopedic surgery: a randomized, double-blinded, dose-ranging study. *Anesth Analg* 2002 Aug;95(2):287-93, table.
- (151) Thorpe CM, Murphy WG, Logan M. Use of aprotinin in knee replacement surgery. *Br J Anaesth* 1994 Sep;73(3):408-10.
- (152) Spahn DR, Casutt M. Eliminating blood transfusions: new aspects and perspectives. *Anesthesiology* 2000 Jul;93(1):242-55.
- (153) Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, et al. Desmopressin for minimising perioperative

- allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD001884.
- (154) Dong Q, Stowell CP. Blood substitutes. What they are and how they might be used. *Am J Clin Pathol* 2002 Dec;118 Suppl:S71-S80.
- (155) Moore EE. Blood substitutes: the future is now. *J Am Coll Surg* 2003 Jan;196(1):1-17.
- (156) Spahn DR. Artificial oxygen carriers: status 2002. *Vox Sang* 2002 Aug;83 Suppl 1:281-5.
- (157) Spahn DR, Kocian R. The place of artificial oxygen carriers in reducing allogeneic blood transfusions and augmenting tissue oxygenation. *Can J Anaesth* 2003 Jun;50(6 Suppl):S41-S47.
- (158) Wahr JA. Clinical potential of blood substitutes or oxygen therapeutics during cardiac surgery. *Anesthesiol Clin North America* 2003 Sep;21(3):553-68.
- (159) Sehat KR, Evans R, Newman JH. How much blood is really lost in total knee arthroplasty?. Correct blood loss management should take hidden loss into account. 2000 Jul 1;7(3):151-5.
- (160) Gross JB. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution. *Anesthesiology* 1983 Mar;58(3):277-80.
- (161) Smetannikov Y, Hopkins D. Intraoperative bleeding: a mathematical model for minimizing hemoglobin loss. *Transfusion* 1996 Sep;36(9):832-5.
- (162) Brecher ME, Monk T, Goodnough LT. A standardized method for calculating blood loss. *Transfusion* 1997 Oct;37(10):1070-4.
- (163) Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. 2^o ed. Nueva York: Willey; 2000.
- (164) Garcia-Erce JA, Manuel S, V, Cuenca J, Ortega P. La hemoglobina preoperatoria como único factor predictor de las necesidades transfusionales en la artroplastia de rodilla. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2002 May;49(5):254-60.
- (165) 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 Jan;81(1):2-10.
- (166) Goodnough LT, Shafron D, Marcus RE. The impact of preoperative autologous blood donation on orthopaedic surgical practice. *Vox Sang* 1990;59(2):65-9.
- (167) Toy PT, Kaplan EB, McVay PA, Lee SJ, Strauss RG, Stehling LC. Blood loss and replacement in total hip arthroplasty: a multicenter

- study. The Preoperative Autologous Blood Donation Study Group. *Transfusion* 1992 Jan;32(1):63-7.
- (168) Goodnough LT, Vizmeg K, Sobecks R, Schwarz A, Soegiarso W. Prevalence and classification of anemia in elective orthopedic surgery patients: implications for blood conservation programs. *Vox Sang* 1992;63(2):90-5.
- (169) Faris PM, Spence RK, Larholt KM, Sampson AR, Frei D. The predictive power of baseline hemoglobin for transfusion risk in surgery patients. *Orthopedics* 1999 Jan;22(1 Suppl):s135-s140.
- (170) Goodnough LT, Vizmeg K, Verbrugge D. The impact of autologous blood ordering and blood procurement practices on allogeneic blood exposure in elective orthopedic surgery patients. *Am J Clin Pathol* 1994 Mar;101(3):354-7.
- (171) Muñoz GM, Sanchez AY, Garcia Vallejo JJ, Merida de la Torre FJ, Ruiz Romero de la Cruz MD, Eloy-Garcia JM. Autotransfusion pre y postoperatoria. Estudio comparativo de la hematología, bioquímica y metabolismo eritrocitario en sangre predonada y sangre de drenaje postoperatorio. *Sangre (Barc)* 1999 Dec;44(6):443-50.
- (172) de A, Jr., Jove M, Landon G, Frei D, Guilfoyle M, Young DC. Baseline hemoglobin as a predictor of risk of transfusion and response to Epoetin alfa in orthopedic surgery patients. *Am J Orthop* 1996 Aug;25(8):533-42.
- (173) Bernstein LH, Coles M, Granata A. The Bridgeport Hospital experience with autologous transfusion in orthopedic surgery. *Orthopedics* 1997 Aug;20(8):677-80.
- (174) Schmied H, Schiferer A, Sessler DI, Meznik C. The effects of red-cell scavenging, hemodilution, and active warming on allogeneic blood requirements in patients undergoing hip or knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1998 Feb;86(2):387-91.
- (175) Keating EM, Meding JB, Faris PM, Ritter MA. Predictors of transfusion risk in elective knee surgery. *Clin Orthop* 1998 Dec;(357):50-9.
- (176) Larocque BJ, Gilbert K, Brien WF. A point score system for predicting the likelihood of blood transfusion after hip or knee arthroplasty. *Transfusion* 1997 May;37(5):463-7.
- (177) Borghi B, Casati A. Incidence and risk factors for allogeneic blood transfusion during major joint replacement using an integrated autotransfusion regimen. The Rizzoli Study Group on Orthopaedic Anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2000 Jul;17(7):411-7.
- (178) Feagan BG, Wong CJ, Lau CY, Wheeler SL, Sue AQ, Kirkley A. Transfusion practice in elective orthopaedic surgery. *Transfus Med* 2001 Apr;11(2):87-95.

- (179) Salido JA, Marin LA, Gomez LA, Zorrilla P, Martinez C. Preoperative hemoglobin levels and the need for transfusion after prosthetic hip and knee surgery: analysis of predictive factors. *J Bone Joint Surg Am* 2002 Feb;84-A(2):216-20.
- (180) Bong MR, Patel V, Chang E, Issack PS, Hebert R, Di Cesare PE. Risks associated with blood transfusion after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2004 Apr;19(3):281-7.
- (181) Torella F, Haynes SL, Bennett J, Sewell D, McCollum CN. Can hospital transfusion committees change transfusion practice? *J R Soc Med* 2002 Sep;95(9):450-2.
- (182) Adams RC, Lundy JS. Anesthesia in cases of poor surgical risk. Some suggestions for decreasing de risk. *Surg Gynecol Obstet.* 74, 1011-1017. 1942.
Ref Type: Generic
- (183) Iron Disorders Institute. <http://www.irondisorders.org>. 2005.
- (184) Baynes RD, Cook JD. Current issues in iron deficiency. *Curr Opin Hematol* 1996 Mar;3(2):145-9.
- (185) Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clin Chem* 2003 Oct;49(10):1573-8.
- (186) Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood* 2003 May 1;101(9):3359-64.
- (187) Major A, Mathez-Loic F, Rohling R, Gautschi K, Brugnara C. The effect of intravenous iron on the reticulocyte response to recombinant human erythropoietin. *Br J Haematol* 1997 Aug;98(2):292-4.
- (188) Brugnara C, Colella GM, Cremins J, Langley RC, Jr., Schneider TJ, Rutherford CJ, et al. Effects of subcutaneous recombinant human erythropoietin in normal subjects: development of decreased reticulocyte hemoglobin content and iron-deficient erythropoiesis. *J Lab Clin Med* 1994 May;123(5):660-7.
- (189) IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001 Jan;37(1 Suppl 1):S182-S238.
- (190) Burns DL, Mascioli EA, Bistran BR. Parenteral iron dextran therapy: a review. *Nutrition* 1995 Mar;11(2):163-8.
- (191) Beris P. Presurgical intravenous iron therapy. *TATM* 1999;1(4):35-8.
- (192) Jacobs A, Worwood M. Ferritin in serum. Clinical and biochemical implications. *N Engl J Med* 1975 May 1;292(18):951-6.

- (193) BAINTON DF, FINCH CA. THE DIAGNOSIS OF IRON DEFICIENCY ANEMIA. Am J Med 1964 Jul;37:62-70.
- (194) Berniere J, Dehullu JP., Gall O., Murphy I. Le fer intraveineux dans le traitement des anémies postoperatories dans la chirurgie du rachis de l'enfant et de l'adolescent. Rev Chir Orthoped 84, 319-332. 1998.
Ref Type: Journal (Full)
- (195) Laupacis A, Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: a systematic review of randomized trials. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators. Transfus Med 1998 Dec;8(4):309-17.
- (196) Bisbe E, Saez M, Nomen N, Castillo J, Santiveri X, Mestre C, et al. Eritropoyetina sola o como coadyuvante del programa de donacion de sangre autologa en cirugia ortopedica mayor. Rev Esp Anesthesiol Reanim 2003 Oct;50(8):395-400.