

Artículo especial

Medidas farmacológicas de ahorro de sangre en cirugía

M. García Caballero*, A. Gómez Luque***, J. Pavía Molina**, J.A. Villalobos Talero****,
J.J. García Vallejo***** y M. Muñoz Gómez*****

*Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. **Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. ***Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. ****Servicio de Cirugía A. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. *****GIEMSA (Grupo de Estudios Multidisciplinarios sobre Autotransfusión). Facultad de Medicina. Universidad de Málaga.

Resumen

La creciente preocupación por los posibles efectos adversos de las transfusiones homólogas ha hecho que se desarrollen una serie de medidas para reducirlas al mínimo indispensable. Estas medidas pueden agruparse en tres grandes bloques: autotransfusión, medidas no farmacológicas y medidas farmacológicas. Estas últimas, cuyas ventajas, inconvenientes y aplicaciones son el objeto de esta revisión, contribuyen a una reducción efectiva del riesgo de exposición a sangre homóloga en diversos tipos de cirugía (cardíaca, ortopédica, urológica, digestiva, trasplantes, etc.) a través de alguno de los siguientes mecanismos:

1. Aumento de la masa sanguínea circulante, mediante la estimulación de la eritropoyesis con eritropoyetina, lo que eleva los valores preoperatorios de hemoglobina y/o acelera su recuperación postoperatoria. Dicho tratamiento permite, además, aumentar el predepósito de sangre autóloga en cirugía programada.

2. Reducción de la hemorragia perioperatoria, mediante desmopresina, antifibrinolíticos sintéticos (tranexámico y ε-aminocaproico), estrógenos conjugados o aprotinina, cuyo principal efecto adverso puede ser el aumento del riesgo trombótico. La aprotinina presenta, además, unos notables efectos antiinflamatorios.

3. Aumento de la capacidad de oxigenación, mediante el uso de transportadores artificiales de oxígeno basados en la hemoglobina o en los perfluorocarbonos, algunos de los cuales se encuentran ya en las fases II o III de ensayo clínico.

4. Reposición de la volemia, mediante el empleo de soluciones cristaloides (suero salino isotónico, Ringer lactato, etc.) o coloides, tanto naturales (albúmina) como sintéticos (dextrans, gelatinas, hidroxietil almidones).

Palabras clave: Ahorro de sangre. Eritropoyetina. Aprotinina. Perfluorocarbonos. Hidroxietil almidón.

(Cir Esp 2001; 69: 146-158)

Correspondencia: Dr. M. Muñoz Gómez.
Coordinador GIEMSA. Facultad de Medicina.
Campus de Teatinos. 29071 Málaga.
Correo electrónico: mmunoz@uma.es

PHARMACOLOGICAL BLOOD CONSERVATION MEASURES DURING SURGERY

Growing concern for the possible adverse effects of homologous transfusions has stimulated the development of measures to reduce such transfusions to an absolute minimum. These measures may be classified in three groups: autotransfusion, non-pharmacological measures and pharmacological measures. The latter, whose advantages, disadvantages and applications are the subject of this review, contribute to an effective reduction in the risk of exposure to homologous blood in several types of surgery (cardiac, orthopedic, urologic, digestive, transplantation, etc.) through the following mechanisms.

1. Increased circulating blood mass through stimulation of erythropoiesis with erythropoietin, which increases preoperative hemoglobin values and/or accelerates their postoperative recovery. Moreover, this treatment increases pre-surgical deposits of autologous blood in elective surgery.

2. Reduction of perioperative bleeding through desmopresin, synthetic antifibrinolitics (tranexamic and ε-aminocaproic) conjugated estrogens or aprotinin, whose main adverse effect is increased risk of thrombosis. Aprotinin also exerts considerable antiinflammatory effects.

3. Increased oxygenation through the use of artificial oxygen carriers based on hemoglobin or perfluorocarbons, some of which are currently the object of phase II or III clinical trials.

4. Restoration of normovolemia through the use of crystalloid solutions (isotonic saline solution, Ringer's lactate, etc.) natural colloids (albumin) or synthetic colloids (dextrans, gelatins, hydroxyethyl aldimines).

Key words: Blood saving. Erythropoietin. Aprotinin. Perfluorocarbons. Hydroxyethyl starch.

Introducción

La medicina transfusional posee una doble vertiente: una positiva, representada por los millones de vidas que han podido salvarse desde que la transfusión sanguínea se incorporó al

conjunto de cuidados médicos que podemos dispensar a nuestros pacientes, y otra negativa, representada por los efectos adversos de las transfusiones homólogas. Estos efectos adversos, agudos o crónicos, de carácter infeccioso o inmunológico, tales como la transmisión de enfermedades víricas, las reacciones transfusionales, la enfermedad del injerto contra el huésped, el incremento de complicaciones tromboembólicas o la inmunodepresión¹⁻³, han hecho que en la actualidad se considere el uso de las transfusiones homólogas (Tsh) y se desarrollen una serie de medidas para reducirlas al mínimo indispensable⁴⁻⁷.

Estas medidas las podemos agrupar en tres grandes bloques. Un primer bloque de medidas no farmacológicas, tales como el cálculo preoperatorio de las necesidades transfusionales, la planificación detallada de la intervención, el acortamiento del tiempo quirúrgico, el adecuado posicionamiento del paciente o la revisión de los criterios de transfusión y del momento idóneo para realizarla⁸. Un segundo bloque lo constituirían las medidas farmacológicas encaminadas a aumentar la masa sanguínea circulante, a disminuir las pérdidas sanguíneas durante la intervención o en el postoperatorio inmediato, a aumentar la capacidad de oxigenación o a reponer la volemia. Este bloque de medidas es el que centrará nuestra atención en esta revisión. El tercer bloque englobaría todas aquellas acciones y decisiones que estimulen el uso de las distintas técnicas de autotransfusión, cuyo análisis, por su importancia y extensión, merece un tratamiento aparte.

Aumento de la masa sanguínea circulante

Entre las medidas farmacológicas de que disponemos para evitar la transfusión perioperatoria de sangre homóloga en las intervenciones quirúrgicas hemorrágicas nos encontramos con aquellas que tratan de estimular la hematopoyesis, elevando los valores preoperatorios de hemoglobina (Hb) y/o acelerando la recuperación de los mismos tras la cirugía, y que se basan en el tratamiento perioperatorio con eritropoyetina humana recombinante (EPO α).

Eritropoyetina: características y mecanismo de acción

La eritropoyetina es una glucoproteína constituida por 165 aminoácidos y que posee un peso molecular de 30 kD. Es producida fundamentalmente por las células peritubulares intersticiales del riñón (90%). El hígado produce una pequeña cantidad que no es suficiente para suplir el déficit de eritropoyetina endógena que aparece cuando cesa la producción renal (insuficiencia renal).

La eritropoyetina es un factor de crecimiento hematopoyético específico que actúa sobre la línea eritroide, esto es, un factor eritropoyético, que no posee efectos clínicamente significativos conocidos sobre la trombopoyesis o sobre otras líneas hematopoyéticas. La producción de eritropoyetina endógena, cuyos valores normales oscilan entre 5 y 30 mU/ml, está regulada por la hipoxia tisular y, a su vez, ésta depende de factores tan variados como la presión parcial de oxígeno en el aire, el estado cardiocirculatorio del paciente o la capacidad de disociación del oxígeno de la hemoglobina, es decir, de todos aquellos factores que influyen sobre la disponibilidad de oxígeno por los tejidos periféricos^{9,10}.

La eritropoyetina actúa mediante la interacción con receptores específicos a distintos niveles de la diferenciación celular.

Por una parte, estimula la proliferación actuando sobre las unidades formadoras de colonias eritroides en ramillete (*burst forming unit-E*, BFU-E), en conjunción con otras citocinas, y las unidades formadoras de colonias eritroides (*colony forming units-E*, CFU-E). Por otra, acelera la maduración de proeritroblastos a reticulocitos, estimulando la síntesis de hemoglobina, la salida de los reticulocitos a la circulación y la diferenciación a glóbulos rojos maduros^{11,12}. Éstos, a su vez, aumentan la capacidad transportadora de oxígeno de la sangre y disminuyen el estímulo hipóxico, lo que induce una disminución de la síntesis y secreción de eritropoyetina endógena^{12,13}. Es decir, se establece un circuito completo de retroalimentación que regula la expresión génica de la eritropoyetina endógena y la producción de glóbulos rojos (fig. 1).

Desde hace algunos años se dispone de una eritropoyetina humana recombinante (EPO α), idéntica a la endógena, que estimula la producción de eritrocitos de modo dosis-dependiente y es utilizada en el tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal y a la quimioterapia a base de platino. A partir del éxito de estas aplicaciones de la EPO α , se planteó la posibilidad de que su utilización en pacientes quirúrgicos pudiera elevar los valores preoperatorios de Hb y/o facilitar el predepósito de sangre autóloga y disminuir la incidencia de transfusiones homólogas. En cirugía ortopédica programada (COP), esta hipótesis ha sido confirmada por varios estudios en los que se incluyeron más de 800 pacientes, lo que ha permitido conseguir el registro europeo para esta indicación. También ha demostrado ser efectiva en otros tipos de cirugía, como la cardíaca¹⁴⁻¹⁶, prostática¹⁷⁻¹⁸, craneofacial¹⁹ o la oncológica²⁰⁻²⁴ abriendo un enorme campo de aplicación en esta última dadas las implicaciones de la Tsh en la infección postoperatoria y la recidiva tumoral.

Eritropoyetina perioperatoria en cirugía programada

Se han realizado varios ensayos clínicos con objeto de buscar la pauta idónea de administración perioperatoria de EPO α y determinar qué tipo de pacientes eran los más favorecidos por este tratamiento. En COP, se han realizado tres ensayos multicéntricos doble ciego frente a placebo y aleatorizados²⁵⁻²⁷ con un total de 824 pacientes. En estos ensayos se emplearon dos dosis diferentes de EPO α (100 o 300 U/kg, subcutánea), comenzando la administración 10 días antes de la intervención y finalizándola 4 días después (15 dosis). De los resultados de estos estudios se extrajeron las siguientes conclusiones:

- Una Hb precirugía mayor de 13 g/dl era un buen indicador de ausencia de transfusiones.

- Los pacientes con Hb entre 10 y 13 g/dl eran los más beneficiados por el tratamiento con EPO α para reducir la exposición a sangre homóloga, siendo este beneficio dependiente de la dosis (70% de reducción en las Tsh con la pauta de 300 U).

- El tratamiento perioperatorio con EPO α es un arma terapéutica de primera línea en los pacientes COP moderadamente anémicos, es bien tolerado y reduce los días de estancia hospitalaria.

Sin embargo, dado que el tratamiento diario con inyecciones subcutáneas de EPO α es molesto para los pacientes, se realizó un estudio multicéntrico aleatorizado en pacientes de COP con Hb iniciales entre 10 y 13 g/dl, en el que se comparó la efectividad de dos posologías de EPO α : 300 U/kg/día durante 15 días perioperatorios o 600 U/kg/semana en una sola dosis

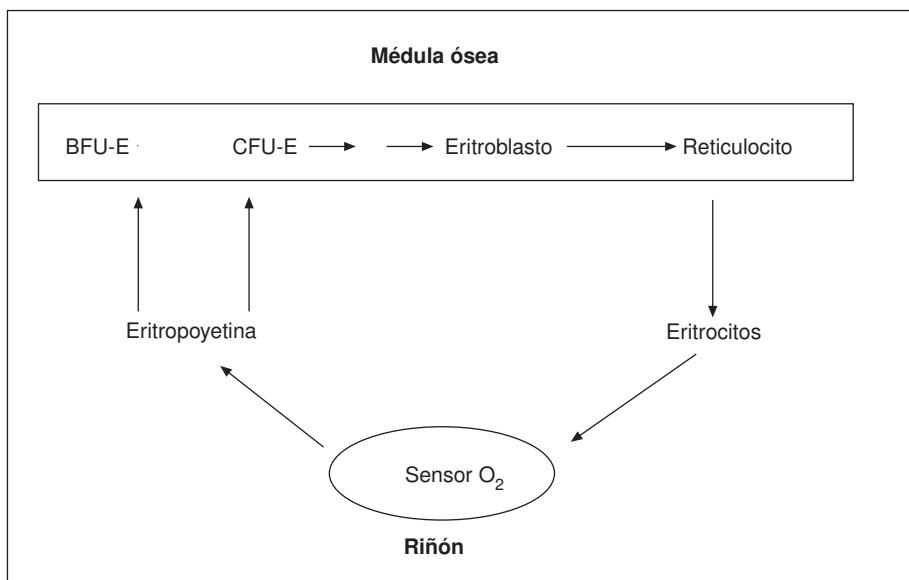


Fig. 1. Regulación de la eritropoyesis y la producción de eritropoyetina. BFU-E: unidades formadoras de colonias eritroides en ramillete; CFU-E: unidades formadoras de colonias eritroides.

comenzando 3 semanas antes de la intervención (cuatro dosis)²⁸. Los resultados de este estudio demostraron que la dosis semanal conseguía un mayor aumento de la Hb que la administración diaria de 300 U/kg ($1,44 \pm 1,03$ frente a $0,73 \pm 0,87$ g/dl), con la misma seguridad y efectividad y menor coste, por lo que es la dosis que se recomienda actualmente, siempre que se disponga del tiempo necesario para administrarla.

En función de los resultados de este trabajo, Stowell et al²⁹ realizaron un estudio multicéntrico aleatorizado, abierto y con grupos paralelos en el que se comparó la seguridad y eficacia del tratamiento con EPO α (600 U/kg los días -21, -14, -7 y 0) con la seguridad y eficacia del predepósito de sangre autóloga (PSA, 2 unidades) en 490 pacientes programados para artroplastia total de rodilla o cadera con Hb entre 10 y 13 g/dl. Los resultados del seguimiento perioperatorio de los valores de Hb en ambos grupos demostraron que, en todo momento, éstos fueron más altos en el grupo EPO α que en el grupo PSA, lo que se tradujo en una menor incidencia de Tsh (12,9 frente a 19,2%, respectivamente; $p = 0,07$), lo que reafirma la efectividad del tratamiento con EPO α en los pacientes moderadamente anémicos. Por otra parte, los pacientes del grupo PSA presentaban una Hb preoperatoria media de $11,1 \pm 1,0$ g/dl y el 74,4% de ellos hubo de ser transfundido, frente al 12,9% del grupo EPO cuya Hb preoperatoria media era de $13,8 \pm 1,2$ g/dl, lo que confirma el valor predictivo de la Hb preoperatoria como marcador de la necesidad de transfusión.

Eritropoyetina y predepósito de sangre autóloga

Durante la última década se han publicado numerosos trabajos en los que se comunica la efectividad y seguridad de diversos regímenes de administración de EPO α para facilitar el PSA en diversos tipos de cirugía, incluyendo cirugía ortopédica³⁰⁻⁴¹, cardiovascular^{40,45}, hepática⁴⁶, urológica⁴⁷, oncológica⁴⁸, etc. En la Unión Europea esta indicación está aprobada en pacientes quirúrgicos moderadamente anémicos (Hb 10-13 g/dl; Hto 33-39%) en los que se requieren al menos 4 unidades de PSA, con una pauta de administración de 600 U/kg i.v. dos veces por semana durante las 3 semanas anteriores a la cirugía. Utilizando este régimen, en un estudio multicéntrico en el que se incluye-

ron 204 pacientes de COP, fue posible extraer 4 unidades o más en el 81% de los pacientes en el grupo tratado con EPO α en comparación con el 37% de los pacientes que recibieron placebo. Además, la terapia con EPO α , dada su capacidad para disminuir el síndrome anémico secundario a la extracción de sangre permitiendo que el paciente llegue a la cirugía con una hemoglobina más adecuada, disminuyó el riesgo de exposición a sangre homóloga en comparación con los pacientes que no la recibieron⁴⁹.

Eritropoyetina y fenómenos tromboembólicos

Dado que valores preoperatorios elevados de Hb se correlacionan con la incidencia de trombosis venosa profunda⁵⁰, se pensó que ésta podría ser una de las complicaciones postoperatorias frecuentes en los pacientes tratados con EPO α . Sin embargo, el estudio integrado de los datos sobre incidencia de fenómenos tromboembólicos (cardíacos, cerebrales, pulmonares y arteriales o venosos periféricos) en los ensayos antes comentados⁵¹ reveló que no había una mayor incidencia de los mismos en los pacientes tratados con EPO α . Lo mismo ocurrió en un estudio realizado en 120 pacientes sometidos a prostatectomía retropubiana, en el que los pacientes no recibieron profilaxis tromboembólica⁵². Estos resultados no deben extrañarnos, ya que diversos estudios han demostrado que el riesgo de muerte por accidentes cerebrales o cardiovasculares sólo aumenta cuando el hematocrito se eleva por encima del 50%⁵³⁻⁵⁵, cifra en la que se ha de interrumpir el tratamiento con EPO α .

Reducción de la hemorragia perioperatoria. Desmopresina

Mecanismo de acción

Desde hace muchos años esa conocido que la vasopresina ejercía una acción sobre el sistema hemostático acortando los tiempos de coagulación. Sin embargo, su aplicación terapéutica quedaba muy limitada por la cantidad y gravedad de efectos adversos que ocasionaba. En la década de los setenta, se consi-

guió un derivado sintético de la vasopresina (DDAVP) que, junto a su potente efecto antidiurético, presenta propiedades hemostáticas derivadas de su capacidad de incrementar la adhesividad plaquetaria (aumenta la expresión del receptor plaquetario GPIb [glucoproteína Ib]) y de incrementar las concentraciones plasmáticas del factor VIII, factor von Willebrand (FvW) y activador tisular del plasminógeno (tPA) desde sus lugares de producción en la célula endotelial del seno hepático⁵⁶. Este efecto está mediado por subtipos de receptores V2 extrarrenales de baja afinidad por DDAVP y no está ligado a su acción vasoconstrictora. A pesar de favorecer la liberación de tPA, la estimulación de la fibrinólisis no parece contribuir de forma notable en su efecto farmacológico debido a la rápida eliminación plasmática del tPA por su inhibidor específico. Sin embargo, algunos autores no han podido confirmar este efecto en cirugía cardíaca posiblemente porque en este tipo de cirugía se produce depleción del almacén endotelial de estos factores motivada por la CEC y este compuesto incrementa sólo la liberación, no la producción, de estos factores, lo que podría justificar la falta de eficacia de DDAVP en algunos casos⁵⁷.

Indicaciones

Patología hemostática congénita. El DDAVP es el tratamiento de elección en la profilaxis y tratamiento de las complicaciones hemorrágicas de pacientes afectados de hemofilia A de grado moderado o leve⁵⁸ y en buena parte de los pacientes afectados de enfermedad de von Willebrand (EvW) tipo 1 y 2. En cirugía reglada, dado que el factor VIII liberado tiene una acción hemostática en torno a 6 h, se puede repetir la infusión del fármaco cada 12 o 24 h.

Patología hemostática adquirida. El DDAVP puede ser útil en la EvW adquirida que se asocia a síndromes linfomieloproliferativos y en algunos casos de inhibidores adquiridos frente al FVIII⁵⁹. Por otra parte, se ha comprobado que el DDAVP ejerce una buena acción hemostática en pacientes cirróticos y con insuficiencia renal crónica que deben someterse a un procedimiento diagnóstico o terapéutico cruento^{56,60}. Por el contrario, es ineficaz en el tratamiento y profilaxis de las complicaciones hemorrágicas de las trombopatías congénitas, tanto del síndrome de Bernard-Soulier como de la tromboesteatina de Glanzmann⁶¹.

En la década de los ochenta se sugirió también la utilidad de la desmopresina como fármaco con capacidad de restringir las pérdidas sanguíneas y requerimientos transfusionales en cirugía cardíaca y ortopédica^{62,63}. Sin embargo, la incorporación de la aprotinina como nuevo agente hemostático cerró definitivamente la cuestión al demostrar ser un fármaco más eficaz que el DDAVP en cirugía cardíaca.

Efectos secundarios

El DDAVP es un fármaco bastante bien tolerado. Su administración intravenosa rápida produce hipotensión arterial transitoria, acompañada de rubor facial, cefalea y náuseas. Se han descrito casos graves de hiponatremia, especialmente en niños⁶⁴. Aunque algunos autores han comunicado que produce un incremento en el riesgo de trombosis, un metaanálisis⁶⁵ ha demostrado que el riesgo global de trombosis es del 3,4% en los pacientes tratados con DDAVP frente al 2,7% en el grupo placebo (diferencia no significativa).

Antifibrinolíticos

Mecanismo de acción

Los agentes antifibrinolíticos, ácido tranexámico (TXA) y épsilon-amino-caproico (EACA), son derivados sintéticos del aminoácido lisina que pueden administrarse tanto por vía oral como intravenosa. Su mecanismo de acción se basa en la capacidad que tienen para unirse al plasminógeno en el lugar de unión a la lisina, que es el punto por el que el plasminógeno se une a la fibrina, con lo que frenan el sistema fisiológico de la fibrinólisis⁶⁶. Desde el punto de vista farmacológico es conocido que el ácido tranexámico es 10 veces más potente y tiene una vida media más prolongada que el EACA.

Indicaciones

Existen numerosos estudios que sugieren su eficacia terapéutica reduciendo las pérdidas sanguíneas y requerimientos transfusionales en hemorragias digestivas, cirugía cardíaca, cirugía ortopédica, trasplante hepático y prostatectomía. Sin embargo, el mayor problema para la valoración de los resultados es la escasez de estudios controlados y, por otra parte, existe cierta controversia en torno a su utilización en situaciones quirúrgicas, como la cirugía de rodilla y la prostatectomía en las que se generan estados protrombóticos, ya que estos fármacos podrían agravar o precipitar esas complicaciones.

Uso en hemorragias digestivas. En el tracto digestivo existen sustancias que activan la fibrinólisis, de ahí que los antifibrinolíticos puedan ser de utilidad en el caso de hemorragias a este nivel. Un metaanálisis que engloba a 1.267 enfermos con hemorragia del tracto gastrointestinal alto, úlcera péptica (gastroduodenal) o erosiones gástricas, demostró que el empleo de ácido tranexámico reduce en un 20-30% las pérdidas sanguíneas y, lo que es más relevante, la mortalidad disminuye en un 30-40% en el grupo tratado con el antifibrinolítico. Estos datos, aunque se han conseguido de estudios distintos, utilizando diferentes dosis, etc., sugieren la utilidad hemostática de los antifibrinolíticos en las hemorragias gastrointestinales altas⁶⁵. También han demostrado ser efectivos en el tratamiento de metrorragias primarias⁶⁷.

Uso en cirugía cardíaca. En cirugía cardíaca, los resultados de un metaanálisis reciente⁶⁸ sobre la utilidad de TXA permite concluir que disminuye la proporción de pacientes transfundidos en todos los grupos estudiados (intervenidos por primera vez, reoperados o que han tomado ácido acetilsalicílico hasta el mismo momento de la cirugía). Además, disminuye el número de unidades de sangre transfundidas, no modifica significativamente el número de pacientes reoperados por hemorragia y no modifica la proporción de infarto agudo de miocardio perioperatorio (tabla 1), a pesar de que estos compuestos puedan incrementar el riesgo real de producir episodios tromboembólicos en otras localizaciones (necrosis cortical renal y trombosis de la vena central de la retina). Con EACA existe menos experiencia y los resultados de dos estudios son contradictorios, ya que si bien en ambos se registra un descenso en la hemorragia, tan sólo en uno se consigue disminuir el número de pacientes transfundidos y el número de unidades/paciente^{69,70}.

Uso en el trasplante hepático. Los primeros estudios fueron realizados en 1966 utilizando una dosis de 5 g de EACA al ini-

TABLA 1. Resultados del metaanálisis sobre la utilización de APT, DDAVP y TXA en cirugía cardíaca

	APT			DDAVP			TXA		
	Tratados	Placebo	p	Tratados	Placebo	p	Tratados	Placebo	p
Pacientes transfundidos (%)	47	72	< 0,01	65	55	0,92	34	49	< 0,01
N.º de unidades ahorradas	-1,43		< 0,01	-0,37		0,24	-0,78		< 0,05
Reoperación por sangrado (%)	1,8	5,2	< 0,01	2	2,8	0,83	2,4	2,9	0,84
IAM perioperatorio (%)	8	5,6	0,48	4	1,6	0,19	0,4	1,8	0,3

Número de ensayos clínicos incluidos desde enero de 1996 hasta marzo de 1997: APT 45, DDAVP 12, TXA 12. Dosis habitualmente utilizadas: APT alta o 6 millones (2×10^6 KIU cebado, 2×10^6 KIU en bolo, $0,5 \times 10^6$ KIU/h i.v. infusión), media 4×10^6 KIU y baja 2×10^6 KIU; DDAVP: $0,3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ al final del bypass cardiopulmonar; TXA: $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ bolo + $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ durante 10-12 h. (De Laupacis y Fergusson, 1997).

APT: aprotinina; DDAVP: derivado sintético de la vasopresina; TXA: ácido tranexámico.

cio de la cirugía, seguida de una infusión de 1 g/h, en 3 pacientes que desarrollaron complicaciones hemorrágicas y tromboembólicas graves⁷¹. Sin embargo, estudios posteriores administrando EACA en dosis única (1 g en adultos o 20 mg/kg en niños) a pacientes de trasplante hepático con datos de fibrinólisis grave objetivaron en todos ellos inhibición de la fibrinólisis y disminución de los requerimientos transfusionales, sin desarrollo de complicaciones.

Recientemente, se han publicado tres estudios controlados interesantes sobre el uso de antifibrinolíticos en el trasplante hepático. En el primero⁷², la infusión intravenosa de TXA (40 mg/kg/h, con una dosis máxima de 20 g) produjo una disminución significativa de las pérdidas sanguíneas y del consumo de hemoderivados en el grupo tratado. En el segundo⁷³, se han estudiado los efectos de la infusión continua de EACA (16 mg/kg/h) o TXA (10 mg/kg/h) frente a placebo en 153 trasplantes hepáticos consecutivos, encontrándose una reducción significativa de la fibrinólisis (control tromboelastográfico) y del consumo hemoterápico sólo en el grupo que recibió TXA. Sin embargo, en el tercero de ellos⁷⁴, utilizando una dosis menor de tranexámico (2 mg/kg/h), no se encontraron diferencias en el consumo hemoterápico, aunque sí se objetivó una reducción de la fibrinólisis en el grupo tratado. En ninguno de los estudios se encontró una incidencia aumentada de trombosis.

Uso en cirugía ortopédica. En cuanto al uso del TXA en cirugía ortopédica y traumatológica existen muy pocos estudios que apoyen su empleo. Se puede hacer referencia a dos trabajos en los que se constata una importante reducción del empleo de hemoderivados y de la hemorragia en cirugía de rodilla^{75,76}, aunque estos resultados no han sido corroborados posteriormente con nuevos estudios.

Uso en prostatectomía. Al igual que en cirugía ortopédica, disponemos aún de muy poca información sobre la utilidad de estos fármacos en prostatectomías. Así, en dos estudios en los que se utilizó EACA (50-60 mg/kg i.v. cada 4 h) o TXA (10-15 mg/kg i.v. cada 8 h), si bien se registró una reducción del 50% en la hemorragia, no se objetivaron reducciones de las necesidades de transfusión^{77,78}.

Efectos secundarios

En general, estos fármacos se toleran bien, con la salvedad de una cierta toxicidad gastrointestinal y la posibilidad de algún fenómeno trombótico, aunque no se deben utilizar en el caso de hemorragias cerebrales ya que pueden producir vasoespasmo arterial y favorecer la aparición de procesos isquémicos cerebrales⁶⁶.

Aprotinina

Mecanismo de acción

La aprotinina (APT) es un polipéptido básico de bajo peso molecular que se extrae de pulmón bovino y cuyo mecanismo de acción no está totalmente esclarecido, aunque sabemos que ejerce una acción antiproteolítica (antitripsina, antiguimotripsi- na, etc.), incluyendo inhibición de mediadores de la respuesta inflamatoria (calicreína), fibrinolítica (plasmina), etc.⁷⁹. Teniendo en cuenta el amplio rango de serín-proteasas inhibidas por este compuesto posiblemente estén implicados varios mecanismos además de la inhibición de la fibrinólisis (tabla 2). En este sentido, cuando se administra aprotinina a dosis bajas (dosis inferior a 2-3 millones de unidades inhibidoras de calicreína que origina inhibición de la plasmina) se produce básicamente inhibición de la fibrinólisis.

Aunque se ha descrito activación de la fibrinólisis durante la CEC, su bloqueo por APT no parece ser suficiente para justificar la disminución de la hemorragia posquirúrgica, por lo que posiblemente APT desarrolle a esta dosis un mecanismo complementario como, por ejemplo, proteger los receptores plaquetarios GPIb dañados por la CEC. Por el contrario, cuando se administra APT a altas dosis (5-6 millones de unidades) se produce, además de la inhibición de la fibrinólisis, un bloqueo de la activación del factor XII por inhibición de la calicreína, lo que conduce a una inhibición de la vía intrínseca de la coagulación y el consiguiente ahorro de factores de la coagulación. Paralelamente, la inhibición de la calicreína reduce la respuesta orgánica a la inflamación, disminuyendo la activación de la cascada del complemento, la formación de cininas, la estimulación de polimorfonucleares y la liberación de elastasa granulocítica (la cual favorece la exposición del receptor plaquetario glucoproteína IIb-IIIa). Este último efecto, al impedir la adhesión plaquetaria, contribuye a preservar la función plaquetaria en el postope- ratorio⁷⁹⁻⁸¹.

Indicaciones

Utilización en cirugía cardíaca. En 1960 se publicaron los primeros trabajos que describían cómo la administración de APT en cirugía cardíaca provocaba disminución de la actividad fibrinolítica y de la hemorragia postoperatoria. Estudios posteriores, realizados con dosis más elevadas, han confirmado esta reducción de la hemorragia postoperatoria y una notable disminución en los requerimientos de transfusión, tanto en intervenidos de cirugía cardíaca por primera vez (un 47% de reducción)⁸², como en reintervenidos (un 80%)⁸³. Los resultados de

TABLA 2. Relación entre concentración plasmática de aprotinina e inhibición enzimática de serín-proteas

Concentración plasmática (KIU/ml)	Concentración plasmática ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Enzima inhibida
25	3,5	Tripsina
50	7	Plasmina
125	17,5	Calicreína tisular
200	28	Calicreína plasmática
600	84	Trombina

KIU: unidades inhibidoras de calicreína.

un metaanálisis más reciente (tabla 1)⁶⁸ permiten afirmar que la APT:

- Disminuye el porcentaje de pacientes transfundidos. Este efecto es más eficaz a dosis más elevadas (6 millones de unidades) que a dosis bajas (2 millones de unidades), es independiente de que el paciente haya tomado o no ácido acetilsalicílico y del tipo de operación (primaria o reoperación).
- Disminuye el número de unidades transfundidas.
- Disminuye el porcentaje de reoperaciones por hemorragia. En este estudio se analizaron, además, los resultados de 7 ensayos clínicos (474 pacientes) comparando APT y TXA, no encontrándose diferencia significativa entre ambas sustancias, aunque se describe una tendencia a considerar a la aprotinina más eficaz. En 2 estudios (148 pacientes) que comparan APT y DDAVP, el primer compuesto demuestra ser claramente más eficaz en su efecto ahorrador de sangre⁶⁸.

No obstante estos datos, si bien Mannucci⁶⁶ consideraba la aprotinina como el fármaco de elección en circulación extracorpórea, actualmente persiste el debate entre la utilización de aprotinina o antifibrinolíticos, teniendo en cuenta tanto variables clínicas como económicas⁸⁴.

Administración de aprotinina en cirugía ortopédica instrumentada. El mecanismo de acción de la APT en cirugía ortopédica no está completamente dilucidado y presenta múltiples interrogantes difíciles de responder en la actualidad. Este hecho se debe a que el efecto hemostático de la APT en este tipo de cirugía no puede ser atribuido primariamente a un efecto protector sobre la función plaquetaria y, además, los datos que hacen referencia a la existencia de una alta actividad fibrinolítica en las intervenciones de cirugía ortopédica son controvertidos⁸⁵. Así, cuando se administra ATP en los pacientes intervenidos de artrodesis raquídea, se observa una disminución de la actividad fibrinolítica durante el período intraoperatorio, que no parece persistir a las 24 h del postoperatorio⁸⁶. Por otra parte, a los efectos hemostáticos que acabamos de describir para la APT se ha sumado la descripción de un efecto antiinflamatorio, que sería capaz de reducir la lesión asociada al fenómeno de isquemia-reperfusión y el desarrollo de edema asociado a la agresión traumática o quirúrgica. Este beneficio añadido de la aprotinina no se limita a la cirugía ortopédica y puede alcanzar su mayor expresión en los pacientes politraumatizados.

El análisis de los resultados publicados de la administración de ATP en la cirugía ortopédica presenta algunas limitaciones, fundamentalmente el escaso número de estudios realizados y el número de pacientes incluidos y la falta de criterios unificados en cuanto a recogida de datos o dosificación.

No obstante, en cirugía de cadera, en 5 de los 7 estudios revisados, en los que se compara la eficacia de APT frente a un grupo control o un grupo placebo, se obtienen beneficios significativos en relación con la disminución de la hemorragia⁸⁷⁻⁹¹ y en cuatro en el ahorro de hemoderivados^{87,90-92}. Estos mismos efectos beneficiosos han sido documentados en artrodesis raquídea⁸⁶.

Por el contrario, en cirugía de rodilla, realizada habitualmente bajo isquemia para evitar la hemorragia intraoperatoria y facilitar el trabajo quirúrgico, no existen prácticamente datos al respecto. En el único trabajo publicado sobre el empleo de APT en este tipo de cirugía⁹³, el estudio debió interrumpirse porque un paciente con enfermedad vascular periférica presentó una trombosis arteriovenosa que precisó la amputación del miembro. Ante este hecho, los autores consideran que se debe reevaluar la utilización de APT en situaciones en las que se emplee un torniquete neumático.

Administración de aprotinina en el trasplante hepático. Los espectaculares resultados, respecto a la disminución del gasto hemoterápico, obtenidos por Royston et al⁹⁴, con el uso de ATP en la cirugía cardíaca, sin notables efectos adversos asociados, han estimulado el empleo de dosis altas de APT en la cirugía del trasplante hepático⁹⁵⁻¹⁰¹.

En las primeras comunicaciones sobre el efecto beneficioso de la APT en la reducción de la hemorragia quirúrgica y de las necesidades de hemoderivados en el trasplante hepático se utilizó APT, administrada i.v. en bolos de $0,5 \times 10^6 \text{ U}$, en tres momentos de la cirugía^{95,97,102}. Estos resultados fueron confirmados por otros trabajos en los que se administró un bolo de $2 \times 10^6 \text{ U}$ al inicio de la cirugía, seguido de una infusión continua de $0,2-0,5 \times 10^6 \text{ U}/\text{h}$ hasta el final de la misma^{98,101,103}. Por otra parte, en dos estudios se ha demostrado una reducción de los requerimientos transfusionales con dosis bajas de aprotinina en infusión continua ($0,2 \times 10^6 \text{ U KIU}/\text{h}$ hasta la fase anhepática y posteriormente $0,4 \times 10^6 \text{ unidades KIU}/\text{h}$)^{100,104}. Sin embargo, otros grupos, siguiendo el mismo esquema de dosificación, no evidencian estos efectos beneficiosos^{96,105,106}.

De todo esto se deduce que es necesaria la realización de más estudios multicéntricos aleatorizados para establecer definitivamente la eficacia de los antifibrinolíticos en el trasplante hepático, como es el caso del European Multicenter Study on the use of Aprotinin in Liver Transplantation (EMSALT), que se está llevando a cabo en la actualidad.

Efectos adversos de la administración de aprotinina

Fenómenos alérgicos. La APT no está exenta de efectos adversos; aproximadamente el 3% de los pacientes a los que se les administra el fármaco presentan reacciones alérgicas de intensidad variable⁸⁰ y alrededor de la mitad de pacientes a los que se administra APT desarrollan anticuerpos tipo IgG frente al fármaco^{107,108}. En un estudio multicéntrico en el que se incluyeron 740 pacientes a los que se administró el fármaco por primera vez¹⁰⁹, únicamente se apreciaron un episodio de hipotensión y una erupción cutánea.

El riesgo de alergia aumenta si el fármaco se ha administrado con anterioridad. Como medidas preventivas en estos casos se han propuesto la administración de antihistamínicos y de la llamada “dosis-test” de APT, consistente en una inyección intravenosa de 10.000 U de APT¹¹⁰; una vez administrada la dosis reseñada, debe existir un tiempo de espera hasta la administración de la dosis completa de APT no inferior a 20 min¹¹¹, tras

TABLA 3. Incidencia de reoclusión de injertos tras cirugía de revascularización miocárdica con APT

Referencia bibliográfica	Método diagnóstico	Dosis alta		Dosis baja		Placebo	
		Porcentaje	Ocluidos/total	Porcentaje	Ocluidos/total	Porcentaje	Ocluidos/total
113	Angiografía coronaria	6,2	—	5,55	—	6,7	—
114	Angiografía coronaria	1,4	2/140	0	0/128	0,7	1/138
115	TC ultrarrápida	8	14/176	—	—	4,9	8/163
116	RM	3,8	5/131	—	—	2,9	4/138
117	Angiografía coronaria	15,4	67/436	—	—	10,9	47/434

APT: aprotinina; TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética.

los cuales, si no aparecen reacciones de hipersensibilidad, la administración de APT parece segura. No obstante, se recomienda utilizar esta medida antes de cualquier administración de APT, haya habido exposición previa o no¹¹¹.

Fenómenos trombóticos. Se ha comunicado una hipotética mayor incidencia de oclusión del injerto o infarto agudo de miocardio perioperatorio en pacientes tratados con APT, especialmente con dosis bajas, durante la intervención de revascularización miocárdica¹¹². A estas dosis predomina su efecto antifibrinolítico y protector de plaquetas, lo que podría ejercer un importante papel en el cierre precoz del injerto, especialmente en condiciones de bajo flujo (por bajo gasto cardíaco, hipotensión arterial, problemas técnicos en el lugar de la anastomosis, etc.). No obstante, es difícil establecer la incidencia real ya que existen pocos estudios controlados que hayan analizado este hecho. Un metaanálisis reciente⁶⁸ no ha encontrado diferencias significativas en la incidencia de IAM perioperatorio entre el grupo tratado con APT o placebo. En la tabla 3 se detalla la incidencia de reoclusiones, analizadas por diversas técnicas, comunicadas por 5 estudios¹¹³⁻¹¹⁷.

Un aspecto que debe recordarse es la necesidad de alcanzar unos valores adecuados de aprotinina en plasma para disminuir el riesgo de aparición de dicha tendencia trombótica, ya que se necesitan concentraciones plasmáticas de 50 U/ml para inhibir la plasmina y de 200 U/ml para inhibir la calicreína¹¹⁸. Por tanto, si la dosis administrada permite una inhibición de la calicreína se bloqueará el sistema de contacto y, por tanto, se inhibirá la vía intrínseca de la coagulación, lo que actuará como protector frente al riesgo de desarrollar una trombosis venosa profunda y de alterar la permeabilidad del implante coronario en su caso⁸³. Sin embargo, en un metaanálisis reciente se ha encontrado que la incidencia de IAM postoperatorio es mayor con dosis altas de APT que con dosis bajas¹¹⁹.

Alteraciones renales. Aunque se ha postulado que la función renal podría verse alterada tras la administración de APT^{120,121}, parece que se trata de un efecto transitorio y reversible, de escasa importancia clínica en aquellos pacientes en los que la función renal está conservada previamente.

Interacciones medicamentosas. Finalmente, habría que considerar que, dada su riqueza en cargas positivas a pH fisiológico, la administración de APT parece incompatible con soluciones de aminoácidos y emulsiones lipídicas utilizadas en nutrición parenteral, corticoides y tetraciclinas⁸³. Es importante, además, destacar la interacción de la APT con tres fármacos utilizados en cirugía cardiovascular, estreptocinasa, inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina y heparina, por ejemplo, potenciando la acción de esta última.

Estrógenos conjugados

Es conocido desde hace tiempo que la administración de estrógenos conjugados acorta o normaliza el tiempo de hemorragia en sujetos con uremia. Aunque se desconoce el mecanismo por el que ejercen su función hemostática, son utilizados, tanto por vía oral (50 mg/día) como intravenosa (0,6 mg/kg, durante 5 días), en la prevención de complicaciones hemorrágicas ante procedimientos quirúrgicos programados potencialmente cruentos en este tipo de pacientes¹²².

Existen pocos estudios sobre el uso de los estrógenos conjugados en cirugía en individuos no urémicos. Así, recientemente Frenette et al¹²³ realizaron un estudio aleatorizado controlado con placebo con el objeto de valorar el efecto de los estrógenos (100 i.v. al comienzo de la cirugía) sobre los requerimientos hemoterapicos en pacientes sometidos a trasplante hepático (15 pacientes en el grupo placebo y 30 pacientes en el grupo control). La administración de estrógenos conjugados disminuyó significativamente el consumo de plaquetas, concentrados de hematíes y plasma fresco congelado.

El efecto hemostático de los estrógenos es prolongado durante unas 2 semanas, a diferencia del DDAVP que mantiene su actividad hemostática durante unas horas. Además, dado que el tiempo de administración de los estrógenos conjugados es corto, no se han descrito efectos adversos relevantes.

Aumento de la capacidad de transporte de oxígeno a los tejidos

La sangre puede considerarse como un tejido complejo cuyas funciones no han sido aún totalmente definidas. Esto hace que sea prácticamente imposible encontrar un sustituto de la misma, aunque sí podemos reemplazar parcial y temporalmente algunos de sus componentes o funciones. Sin embargo, cuando se produce una pérdida de hematíes que compromete el transporte y distribución de oxígeno a los tejidos, la transfusión de concentrados de hematíes es la única alternativa para reposar esta capacidad oxigenadora.

Dado que la terapia transfusional no es totalmente inocua, se ha desarrollado una intensa investigación en busca de transportadores artificiales de oxígeno (TAO) que cumpliesen una serie de requisitos como: eficacia en condiciones fisiológicas, esterilidad, ausencia de toxicidad, de efectos adversos y de capacidad inmunógena, pH, osmolaridad y poder oncótico fisiológicos, presentar una retención vascular adecuada, compatibilidad universal, vida media larga, facilidad de almacenamiento y coste razonable¹²⁴.

Así, impulsado por el descubrimiento de nuevos materiales y

el desarrollo de nuevas técnicas, aunque con el lastre de un conocimiento limitado de la estructura y función de la sangre, se han identificado una serie de sustancias con propiedades fisiológicas potencialmente útiles, si bien sólo unas pocas han demostrado ser clínicamente seguras y efectivas. Las basadas en la hemoglobina y en los perfluorocarbonos son las más estudiadas.

Transportadores artificiales de oxígeno basados en la hemoglobina

Los primeros experimentos realizados con este tipo de soluciones se hicieron con hemoglobina humana, libre de estromas, obtenida a partir de la sangre caducada. La Hb así extraída sigue conservando su capacidad de transporte de oxígeno, aunque las propiedades de la Hb aislada y las de la presente en el interior de los hematíes difieren en algunos aspectos que son en gran parte responsables de los principales problemas que plantean las soluciones de Hb: alta afinidad por el oxígeno, vida media corta, alta presión oncótica (sobrecarga de volumen), oxidación a carboxihemoglobina, interferencias en las pruebas de laboratorio, insuficiencia renal y alteraciones de la coagulación¹²⁴.

Hasta la fecha se ha intentado por diferentes métodos el desarrollo de soluciones de Hb con menor afinidad por el oxígeno. Dado que la Hb muestra una pobre reactividad interespecies, el primer intento se centró en la Hb bovina que presenta una afinidad por el oxígeno muy similar a la Hb humana, pero esta afinidad no es controlada por el 2,3 BPG sino por el ion cloruro, presente en grandes cantidades en el plasma, lo cual permite que la curva de disociación no se modifique fuera del hematíe¹²⁵. En contrapartida, la utilización de este compuesto incrementa el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas interespecies como la encefalitis espongiforme, aunque este riesgo puede verse minimizado por la selección de sangre tratada contra virus por medio de radiación, ultrafiltración o pasteurización¹²⁶.

Modificaciones de la hemoglobina. Para superar las dificultades asociadas al uso de Hb fuera del entorno de los hematíes, se han descrito en la bibliografía una amplia variedad de modificaciones con fines específicos: piridoxilación (disminución de la afinidad para el oxígeno)¹²⁷⁻¹³¹, polimerización (reducción de la presión oncótica de las soluciones de Hb)¹³², estabilización interna de la molécula tetramérica, conjugación o microencapsulación (reducir la disociación de la molécula de Hb, incrementando el tiempo de retención intravascular)¹³³⁻¹³⁷, formación de microesferas (la capacidad de transporte de oxígeno es superior a la de la sangre y su degradación es mínima, tras 6 meses de almacenamiento a 4 °C).

Hemoglobinas recombinantes. El uso de la tecnología de ADN recombinante ha hecho que sea posible la producción de Hb humana funcionante en bacterias¹³⁸, levaduras¹³⁹ y plantas¹⁴⁰. La ingeniería genética ofrece la ventaja de que ciertas características funcionales de la Hb resultante pueden ser modificadas por sustituciones de aminoácidos específicos que ocurren en otras especies. Recientes estudios han demostrado la potencialidad de esta tecnología. Por ejemplo, en cocodrilos, la afinidad del oxígeno es modulada por bicarbonato en lugar de 2,3 BPG. La acumulación de iones bicarbonato como productos finales del metabolismo reduce la afinidad del oxígeno y aumenta la fracción de oxígeno liberado a los tejidos. El sitio de unión del bicarbonato a la molécula de Hb puede ser locali-

zado y esta secuencia insertada en la Hb humana; las características de la Hb resultante en cuanto a su unión al oxígeno no difieren de la Hb original de cocodrilo¹⁴¹. Probablemente, ésta sea una herramienta que aportará nuevos avances en este campo.

Seguridad y eficacia de los preparados de hemoglobina. La seguridad y eficacia de la Hb puede estudiarse a través de la toxicología básica y estudios de seguridad en animales. De la investigación de estos compuestos en animales han surgido algunos datos toxicológicos importantes¹⁴²⁻¹⁴⁴:

- Es capaz de actuar como recaptador de óxido nítrico y producir vasoconstricción e incrementar la adhesión plaquetaria.
- La Hb y sus productos de degradación (hemo y hierro) pueden incrementar el daño causado por radicales libres.
- Activa las células mononucleares e incrementa la liberación de citocinas y factores tisulares.
- Es neurotóxica.
- Puede potenciar infecciones bacterianas.

Cada uno de estos efectos debe considerarse como una seria limitación en el uso de transportadores de oxígeno basados en la Hb, además de las limitaciones farmacodinámicas ya comentadas.

Transportadores artificiales de oxígeno basados en los perfluorocarbonos

Composición química y capacidad transportadora de oxígeno. Los perfluorocarbonos (PFC) son compuestos derivados de la fluoración de hidrocarburos cíclicos o alifáticos que se utilizan como transportadores de oxígeno en forma de emulsiones. Son inertes en sistemas fisiológicos, gracias al fuerte enlace entre el flúor y el carbono, y a diferencia con la Hb disuelven fácilmente los gases ($\text{CO}_2 > \text{O}_2 > \text{N}_2$) pero no reaccionan químicamente con el oxígeno, por lo que el contenido en oxígeno de una emulsión de PFC depende directamente de la pO_2 . Esto hace que la tasa de extracción de oxígeno por los tejidos cuando están bañados por una emulsión de PFC sea mucho mayor que cuando el transportador de oxígeno es la hemoglobina. Además, diversos estudios han demostrado que, en presencia de un PFC circulante, la mayor parte del oxígeno consumido es liberado por el PFC antes de que se libere el oxígeno unido a la hemoglobina, evitando una desaturación precoz de la misma¹⁴⁵. Además, se ha sugerido que los PFC podrían mejorar el paso del oxígeno a través de las barreras endoteliales facilitando su difusión, incluso en ausencia de un aumento en la concentración de oxígeno inspirado¹⁴⁶.

Limitaciones. A pesar de que el oxígeno es altamente soluble en los compuestos de perfluorocarbonos (40-50% cuando se equilibran con oxígeno al 100% a presión atmosférica y 37 °C), presentaban limitaciones muy importantes para su uso, como las dificultades de su emulsión que limitan la concentración de los mismos, eliminación rápida y dependiente del peso molecular del PFC, naturaleza no inerte del emulgente que puede dar lugar a reacciones anafilácticas, interferencias en la quimiotaxis de los neutrófilos, activación del sistema del complemento o inducción de la agregación plaquetaria^{147,148}.

Muchos de estos inconvenientes están siendo resueltos gracias a los progresos en las técnicas de emulsión que han dado lugar a una segunda generación de PFC. En éstos se utilizan como emulgentes

los fosfolípidos de yema de huevo, cuya seguridad ha quedado demostrada en su empleo rutinario en nutrición parenteral, lo que permite disponer de soluciones de hasta el 90% de PFC listas para usar, menos viscosas y más estables y con mínimos efectos adversos. Estos últimos se limitan a episodios febriles o disminución transitoria del recuento de plaquetas cuando se administran a dosis elevadas, por lo que su uso clínico se ha de realizar a dosis bajas.

Tipos de emulsiones de perfluorocarbonos. Entre las emulsiones de perfluorocarbonos, que están actualmente aprobadas o sometidas a investigación clínica para su aplicación en cirugía, podemos destacar Oxygent y Oxyfluor.

El Oxygent es una emulsión de perfluoro-octil-bromide (Perflubron) al 90% p/v en fosfolípidos de yema de huevo que parecen interferir menos con el surfactante pulmonar que los perfluorocarbonos de primera generación. Con este emulgente se consigue un producto menos viscoso y estable a temperatura ambiente durante un año. Su elevada concentración de PFC hace que el oxígeno sea más soluble en este producto que en cualquier otro, por lo que se está evaluando clínicamente su utilización durante la hemodilución normovolémica aguda¹⁴⁹.

Por su parte, el Oxyfluor es una emulsión de perfluorodiclooctano que ha demostrado ser muy efectiva en la eliminación de microembolismos gaseosos en perros¹⁵⁰. Esto ha propiciado que esté en fase de ensayo clínico en pacientes sometidos a circulación extracorpórea, en los que estas microburbujas pueden ocasionar problemas neurológicos y psiconeurologicos¹⁵¹. Además, este PFC de segunda generación no parece inducir una activación del sistema del complemento cuando se añaden en el cebado del circuito de circulación extracorpórea¹⁵².

Aplicaciones clínicas de los transportadores artificiales de oxígeno

El abanico de sus posibles aplicaciones clínicas es muy amplio y, en el campo concreto de la cirugía, podríamos citar el tratamiento de hemorragias graves y de la pérdida perioperatoria de sangre¹⁵³, la hemodilución aguda normovolémica^{154,155}, el aporte de oxígeno a tejidos isquémicos y evitar el síndrome de isquemia/reperfusión¹⁵⁶ o la prevención del embolismo aéreo en circulación extracorpórea y del síndrome de descompresión^{152,157,158}.

No obstante, aunque la investigación sobre sustitutos de los glóbulos rojos ha recibido mucha atención en los últimos tiempos y algunos de ellos se encuentran ya en la fase II/III de ensayo clínico, fundamentalmente para conocer su seguridad y la ausencia de efectos colaterales, aún habrá que esperar varios años antes de que estén disponibles en el mercado^{159,160}.

Rreposición de la volemia

Cuando se produce una pérdida hemática, podemos recuperar la volemia mediante la administración de sustitutos del plasma, ya sean éstos soluciones cristaloides (salina isotónica, Ringer lactato, etc.) o soluciones de coloides naturales (álbumina) o sintéticos (dextrans, gelatinas, hidroxietil almidón). En general, se acepta que se inicie el tratamiento con cristaloides y, si las pérdidas continúan, añadir soluciones coloides, antes de pasar al uso de sangre.

La reposición de volumen con coloides o cristaloides durante la pérdida hemática induce una dilución de eritrocitos, plaquetas y factores de coagulación (al igual que en la hemodilución

intencional), por lo que se asume que este procedimiento da lugar a una coagulopatía dilucional. Este hecho preocupa a cirujanos y anaestesiólogos, máxime si se tiene en cuenta que aún no se dispone de métodos para determinar intraoperatoriamente el estado de coagulación del paciente de una manera rápida y fácil y que las determinaciones que se realizan *in vitro* pueden tener muy poca correlación con el cuadro clínico.

Sin embargo, esta asunción puede no ser necesariamente correcta. Así, se ha demostrado *in vitro*, mediante tromboelastografía, que diluciones del 25-30% con cristaloides pueden acelerar la coagulación^{161,162}, hecho que también se ha observado *in vivo* y que puede estar correlacionado con una reducción desproporcionada de antitrombina III¹⁶³.

Por el contrario, cuando se utilizan coloides para la reposición isovolémica de la pérdida sanguínea, se ha detectado un cierto grado de alteración de la coagulación en la mayoría de los estudios realizados, aunque la magnitud de alteración es diferente según el coloide utilizado. Así, el dextrans 70 no parece aumentar la hemorragia quirúrgica ni inducir cambios significativos en la coagulación¹⁶⁴. Por su parte, las gelatinas ejercen efectos moderados, similares a los producidos por la albúmina humana, o incluso pueden acelerar la coagulación^{161,162,165,166}. De este modo, en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, cuando la reposición de volumen se hace combinando gelatinas y Ringer lactato, se observan en la hemostasia cambios similares a los registrados en pacientes no hemodiluidos^{161,167}.

Por el contrario, las soluciones de hidroxietil almidón (HEA) producen alteraciones significativas de la coagulación, siendo esta alteración mayor con los HEA de peso molecular alto (450-480 kD) que con los de peso molecular medio (200 kD)^{162,165,168}. En este sentido, en un estudio reciente realizado en pacientes intervenidos de cirugía urológica, la administración de HEA de peso molecular medio produjo un aumento del tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA), aunque este hecho no se asoció con una mayor hemorragia quirúrgica ni con un aumento de los requerimientos transfusionales¹⁶⁹.

Por tanto, con los datos disponibles en la actualidad, parece difícil extraer conclusiones definitivas, tan sólo decir que la hemodilución puede causar un cierto grado de coagulopatía, aunque ésta no parece tener importancia clínica. Se necesitan, pues, más estudios para clarificar los efectos de los distintos fluidos que se utilizan para reponer la volemia tanto en hemorragias como en hemodilución normovolémica intencional.

Bibliografía

- Klein HG. Allogenic transfusion risks in the surgical patient. Am J Surg 1995; 170 (Supl): 21-26.
- Nielsen HJ. Detrimental effects of perioperative blood transfusion. Br J Surg 1995; 82: 582-587.
- Farías F, Muñoz M, García-Vallejo JJ, Ruiz MD, Morell M. Inmunodepresión inducida por transfusión de sangre homóloga. Sangre 1998; 43: 213-217.
- Lemos MJ, Healy WL. Blood transfusion in orthopaedic operations. J Bone Joint Surg 1996; 78 (Supl A): 1260-1270.
- Spence RK. Emerging trends in surgical blood transfusion. Sem Hematol 1997; 34 (Supl 2): 48-53.
- Keating EM. Current options and approaches for blood management in orthopaedic surgery. J Bone Joint Surg 1998; 80 (Supl A): 750-762.
- Nelson CL, Fontenot HJ, Flahiff C, Stewart J. An algorithm to optimize perioperative blood management in surgery. Clin Orthop 1998; 357: 36-42.
- García-Caballero M, García-Vallejo JJ, Muñoz M. Medidas no farmacológicas para la coagulopatía dilucional. Rev Esp Cir Ortop Traumatol 1999; 43: 11-16.

- cológicas de ahorro de sangre en cirugía. *Cir Esp* 1999; 66: 250-255.
9. Spivak JL, Hogans BB. Clinical evaluation of a radioimmunoassay (RIA) for serum erythropoietin (EPO) using reagents derived from recombinant erythropoietin (rEPO). *Blood* 1987; 70 (Supl 1): 143.
 10. Erslev AJ, Wilson J, Caro J. Erythropoietin titers in anemic nonuremic patients. *J Lab Clin Med* 1987; 109: 429-433.
 11. Krantz SB. Erythropoietin. *Blood* 1991; 77: 419-434.
 12. Jelkman W. Erythropoietin: estructure, control of production and function. *Physiol Rev* 1992; 72: 449-489.
 13. Porter DL, Goldberg MA. Regulation of erythropoietin production. *Exp Hematol* 1993; 21: 399-404.
 14. Sowade O, Messinger D, Franke W, Sowade B, Scigalla P, Warke H. The estimation of efficacy of oral iron supplementation during treatment with epoetin beta (recombinant human erythropoietin) in patients undergoing cardiac surgery. *Eur J Haematol* 1998; 60: 252-259.
 15. Shimpo H, Mizumoto T, Onoda K, Yuasa H, Yada I. Erythropoietin in pediatric cardiac surgery: clinical efficacy and effective dose. *Chest* 1997; 111: 1565-1570.
 16. D'Ambra M. Perioperative epoetin alfa reduces transfusion requirements in coronary artery bypass graft surgery. *Semin Hematol* 1997; 33 (Supl 2): 73.
 17. Rosenblum N, Levine MA, Handler T, Lepor H. The role of pre-operative epoetin alfa in men undergoing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2000; 163: 829-833.
 18. Monk TG, Goodnough LT, Brecher ME, Colberg JW, Andriole GL, Catalona WJ. A prospective randomized comparison of three blood conservation strategies for radical prostatectomy. *Anesthesiology* 1999; 91: 24-33.
 19. Rohling RG, Haers PE, Zimmermann AP, Schanz U, Marquetand R, Sailer HF. Multimodal strategy for reduction of homologous transfusions in crano-maxillofacial surgery. *Int J Oral Maxillofac Sur* 1999; 28: 137-142.
 20. Heiss MM, Tarabichi A, Delanoff C, Allgayer H, Jauch KW, Hernandez-Richter T et al. Perisurgical erythropoietin application in anemic patients with colorectal cancer: a double-blind randomized study. *Surgery* 1996; 119: 523-527.
 21. Braga M, Gianotti L, Gentilini O, Vignali A, Corizia L, Di Carlo V. Erythropoiesis after therapy with recombinant human erythropoietin: a dose-response study in anemic cancer surgery patients. *Vox Sang* 1999; 76: 38-42.
 22. Braga M, Gianotti L, Gentilini O, Vignali A, Di Carlo V. Erythropoietic response induced by recombinant human erythropoietin in anemic cancer patients candidate to major abdominal surgery. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 6856-690.
 23. Kettelhack C, Hones C, Messinger D, Schlag PM. Randomized multicentre trial of the influence of recombinant human erythropoietin on intraoperative and postoperative transfusion need in anemic patients undergoing right hemicolectomy for carcinoma. *Br J Surg* 1998; 85: 63-67.
 24. Qvist N, Boesby S, Wolff B, Hansen CP. Recombinant human erythropoietin and hemoglobin concentration at operation and during the postoperative period: reduced need for blood transfusions in patients undergoing colorectal surgery-prospective double-blind placebo-controlled study. *World J Surg* 1999; 23: 30-35.
 25. Canadian Orthopedic Perioperative Erythropoietin Study Group. Effectiveness of perioperative recombinant human erythropoietin in elective hip replacement. *Lancet* 1993; 341: 1227-1232.
 26. De Andrade 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; 25: 533-542.
 27. Faris PM, Ritter MA, Abels RI. The effects of recombinant human erythropoietin on perioperative transfusion requirements in patients having a major orthopaedic operation. The American Erythropoietin Study Group. *J Bone Joint Surg* 1996; 78A: 62-72.
 28. 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; 25: 544-552.
 29. Stowell CP, Chandler H, Jove M, Guilfoyle M, Wacholtz MC. An open-label, randomized study to compare the safety and efficacy of perioperative epoetin alfa with preoperative autologous blood donation in total joint arthroplasty. *Orthopedics* 1999; 22 (Supl 1): 105-112.
 30. Goodnough LT, Rudnick S, Price TH, Ballas SH, Collins ML, Crowley JP et al. Increased preoperative collection of autologous blood with recombinant human erythropoietin therapy. *N Engl J Med* 1989; 321: 1163-1168.
 31. Goodnough LT, Price TH, Rudnick S, Soegiarso RW. Preoperative red cell production in patients undergoing aggressive autologous blood phlebotomy with and without erythropoietin therapy. *Transfusion* 1992; 32: 441-445.
 32. Graf H, Watzinger U, Ludvik B, Wagner A, Hocker P, Zweymüller KK. Recombinant human erythropoietin as additive treatment for autologous blood donation. *Br Med J* 1990; 300: 1627-1628.
 33. Hochreiter J, Nietsche D, Oswald J, Jakubek H, Michlmayer G, Hohenwallner W. Preoperative autologous blood collection under erythropoietin stimulation. Preliminary results in patient selection, erythropoietin dosage and administration. *Zeitschr Orthop Grenzgeb* 1992; 130: 519-523.
 34. Mercuariali F, Zanella A, Barosi G, Inghilleri G, Biffi E, Vinci A et al. Use of erythropoietin to increase the volume of autologous blood donated by orthopaedic patients. *Transfusion* 1993; 33: 55-60.
 35. Mercuariali F, Gualteri G, Sinigaglia L, Inghilleri G, Biffi E, Vinci A et al. Use of recombinant human erythropoietin to assist autologous blood donation by anemic rheumatoid arthritis patients undergoing major orthopedic surgery. *Transfusion* 1994; 34: 501-506.
 36. Mercuriali F, Gualteri G, Biffi E, Inghilleri G, Colotti MT, Vinci A et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study with recombinant human erythropoietin to facilitate autologous blood donation in low hematocrit patients undergoing total hip replacement. *Br J Anaesth* 1995; 74 (Supl 1): 63.
 37. Tryba M, Kindler D, Schulte-Tambrun A. Preoperative use of recombinant human erythropoietin (epoetin alfa) in patients scheduled for orthopaedic surgery to facilitate autologous blood donation. *Br J Anaesth* 1995; 74 (Supl 1): 63.
 38. Tryba M. Epoetin alfa plus autologous blood donation in patients with low hematocrit scheduled to undergo orthopedic surgery. *Sem Hematol* 1997; 33 (Supl 2): 22-24.
 39. Price TH, Goodnough LT, Vogler W, Sachet R, Hellman R, Johnston M et al. Effect of recombinant human erythropoietin (epoetin alfa) administration on allogeneic blood use during orthopaedic surgery. *Br J Anaesth* 1995; 74 (Supl 1): 64.
 40. Lefevre P, Tryba M, Fourcal JJ, Gaguenel C, Poisson D, Dabout D et al. Recombinant human erythropoietin in nonanemic patients scheduled for elective surgery to facilitate presurgical autologous blood donation combined with normovolemic haemodilution. *Br J Anaesth* 1995; 74 (Supl 1): 64.
 41. Cazenave JP, Irrmann C, Wallen C, Sondag D, Beudoux E, Genetel B et al. Epoetin alfa facilitates presurgical autologous blood donation in non-anemic patients scheduled for orthopaedic or cardiovascular surgery. *Eur J Anesthesiol* 1997; 14: 432-442.
 42. Kiyama H, Ohshima N, Imazeki T, Yamada T. Autologous blood donation with recombinant human erythropoietin in anemic patients. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1652-1656.
 43. Walpot B, Galliker B, Spirig P, Haeberli A, Rosemimud A, Althaus U et al. Use of epoetin alfa in autologous blood donation programs in patients scheduled for elective cardiac surgery. *Semin Hematol* 1997; 33 (Supl 2): 75-76.
 44. Gombozi H. Subcutaneous epoetin alfa as an adjunct to autologous blood donation before elective coronary artery bypass graft surgery. *Semin Hematol* 1997; 33 (Supl 2): 69-70.
 45. Bregeon YF, Grouille D, Roussanne A, Lathelize M, Feiss P. Prescribing and performing autologous blood transfusion: experience at a University Medical Center. *Can Anesthesiol* 1995; 43: 199-204.
 46. Shionozuka N, Koyama I, Arai T, Numajiri Y, Watanabe T, Nagashima N et al. Autologous blood transfusion in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Am J Surg* 2000; 179: 42-45.
 47. Goya N, Toda F, Nishino S, Tokumoto T, Iguchi Y, Kobayashi H et al. Autotransfusion supported by erythropoietin therapy in transurethral resection of the prostate. *Scand J Urol Nephrol* 1998; 32: 383-387.
 48. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Gentilini O, Servida P, Bordignon C et al. Evaluation of recombinant human erythropoietin to facilitate autologous blood donation before surgery in anaemic patients with cancer of the gastrointestinal tract. *Br J Surg* 1995; 82: 1637-1640.
 49. Price TH, Goodnough LT, Vogler WR, Sacher RA, Hellman RM, Johnston MF et al. The effect of recombinant human erythropoietin on the efficacy of autologous blood donation in patients with low hematocrits: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Transfusion* 1996; 36: 29-36.
 50. Anders MJ, Lifeso RM, Landis M, Mikulsky J, Meinking C, McCracken K. Effect of preoperative donation of autologous blood on deep-vein thrombosis following total joint arthroplasty of the hip or knee. *J Bone Joint Surg* 1996; 78 (Supl A): 574-580.

51. De Andrade JR, Frei D, Guilfoyle M. Integrated analysis of thrombotic/vascular events occurrence in epoetin alfa treated patients undergoing major, elective orthopedic surgery. *Orthopedics* 1999; 22 (Supl 1): 113-118.
52. Chun TY, Martin S, Lepor H. Preoperative recombinant human erythropoietin injection versus preoperative autologous blood donation in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology* 1997; 50: 727-732.
53. Wannamethee G, Perry II, Shaper AG. Haematocrit, hypertension and the risk of stroke. *J Intern Med* 1994; 235: 163-168.
54. Kannel WB, Gordon T, Wolf PA, McNamara P. Hemoglobin and the risk of cerebral infarction: the Framingham study. *Stroke* 1972; 3: 409-420.
55. Eriksson G, Thaulow E, SandviL, Stormorken H, Eriksson J. Haematocrit: a predictor of cardiovascular mortality? *J Intern Med* 1993; 234: 493-499.
56. Manucci PM. Desmopressin (DDAVP) for treatment disorders of hemostasis. *Prog Hemost Thromb* 1986; 8: 19-45.
57. Rocha E, Hidalgo F, Llorente R, Melero JM, Arroyo JL, Paramo JA. Randomized study of aprotinin and DDAVP to reduce postoperative bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *Circulation* 1994; 90: 921-927.
58. Manucci PM, Carlsson S, Harris AS. Desmopressin, surgery and thrombosis. *Thromb Haemostas* 1994; 71: 154-155.
59. Zuazu-Jausoro I, Vicente V, Oliver A, Fontcuberta J. DDAVP: efecto biológico y utilidad clínica. *Sangre* 1994; 39: 121-125.
60. Lens XM, Casals J, Oliva JA, Pascual R, Carrión J, Mallafré JM. Trastornos de la coagulación en la insuficiencia renal: modificaciones por la desamino-8D-arginina vasopresina. *Med Clin (Barc)* 1988; 90: 603-606.
61. Di Michele DM, Hathaway WE. Use of DDAVP in inherited and acquired platelet dysfunction. *Am J Hematol* 1990; 33: 39-45.
62. Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraud RM. Treatment with acetate to reduce blood loss after cardiac surgery. A double-blind randomized trial. *N Engl J Med* 1986; 314: 1402-1406.
63. Kobrinsky NL, Gerrard JM, Watson CM. Shortening of bleeding time by 1-deamino-8-D-arginine vasopressin in various disorders. *Lancet* 1984; 1: 1145-1148.
64. Lethagen S. Desmopressin B a haemostatic drug: state-of-the-art review. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14 (Supl 14): 1-9.
65. Fremes SE, Wong BI, Lee E, Mai R, Christakis GT, McLean RF et al. Metaanalysis of prophylactic drug treatment in the prevention of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1580-1588.
66. Manucci M. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998; 339: 245-253.
67. Bonnard J, Sheppar BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. *Br Med J* 1996; 313: 579-582.
68. Laupacis A, Fergusson D. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. *Anesth Analg* 1997; 85: 1258-1267.
69. Van der Salm TJ, Kaur S, Lancey RA, Okike ON, Pezzella AT, Stahl RF et al. Reduction of bleeding after heart operations through the prophylactic use of epsilon-aminocaproic acid. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1098-1107.
70. Rubio J, Sierra J, Durán D, Rubio C, Ocampo M, García JB. Profilaxis del sangrado tras circulación extracorpórea con épsilon amino caproico. En: Muñoz M, editor. Autotransfusión y otras alternativas al uso de sangre homóloga en cirugía. Málaga: SPICUM, 1999; 574-579.
71. Von Kaulla KN, Kaye H, Von Kaulla E, Marchioro TL, Starzl TE. Changes in blood coagulation before and after hepatectomy on transplantation in dogs and man. *Ann Surg* 1966; 92: 71-79.
72. Boylan JF, Klinck JR, Sandler AN. Tranexamic acid reduces blood loss, transfusion requirements and coagulation factor use in primary orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology* 1996; 85: 1043-1048.
73. Dalmau A, Sabaté A, Acosta F, García-Huete L, Kao M, Reche M et al. Comparative study of antifibrinolytic drugs in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31: 2361-2362.
74. Kaspar M, Ramsey MAE, Nguyen AT, Cogswell M, Hurst G, Ramsay KJ. Continuous small-dose tranexamic acid reduces fibrinolysis but not transfusion requirements during orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 1997; 85: 1-6.
75. Benoni G, Frodin 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; 78: 434-440.
76. Hiippala ST, Strid LJ, Wennerstrand MI, Arvela JV, Niemelä HM, Mántilá SK et al. Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1997; 84: 839-844.
77. Miller RA, May MW, Hendry WF, Whitfield HN, Wickman JE. The prevention of secondary haemorrhage after prostatectomy: the value of antifibrinolytic therapy. *Br J Urol* 1980; 52: 26-28.
78. Stefanini M, English HA, Taylor AE. Safe and effective, prolonged administration of epsilon aminocaproic acid in bleeding from the urinary tract. *J Urol* 1990; 143: 359-361.
79. Vestrate M. Clinical applications of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs* 1985; 29: 236-261.
80. Levy JH. Hemostatic agents and their safety. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; 13: 6-11.
81. Bruda NL, Hurlbert BJ, Hill GE. Aprotinin reduces nitric oxide production *in vitro* and *in vivo* in a dose-dependent manner. *Clin Sci (Colch)* 1998; 94: 505-509.
82. Van Oeveren W, Van Oeveren B, Wildevuur CRH. Anticoagulation policy during use of aprotinin in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 210-211.
83. Royston D. High-dose aprotinin therapy: a review of the first five years experience. *J Cardiothorac Anesth* 1992; 6: 76-100.
84. Royston D. Aprotinin versus lysine analogues: the debate continues. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 9-19.
85. Lentschener C, Benhamou D. The blood sparing effect of aprotinin should be revisited. *Anesthesiology* 1998; 89: 1598-1599.
86. Lentschener C, Cottini P, Bouaziz H, Mercier FJ, Wolf M, Aljabi Y et al. Reduction of blood loss and transfusion requirement by aprotinin in posterior lumbar spine fusion. *Anesth Analg* 1999; 89: 590-597.
87. Janssens M, Joris J, David JL, Lemaire L, Lamy M. High-dose aprotinin reduces blood loss in patients undergoing total hip replacement surgery. *Anesthesiology* 1994; 80: 23-29.
88. Murkin JM, Shannon NA, Bourne RB, Rorabeck CH, Cruicksahn M, Wyile G. Aprotinin decreases blood loss in patients undergoing revision or bilateral total hip arthroplasty. *Anesth Analg* 1995; 80: 343-348.
89. Hayes A, Murphy DB, McCarroll M. The efficacy of single-dose aprotinin 2 million KIU in reducing blood loss and its impact on the incidence of deep venous thrombosis in patients undergoing total hip replacement surgery. *J Clin Anesth* 1996; 8: 357-360.
90. Compостella FA, Marcante P, Marcante S, Dosso P. High dose aprotinin in elective total hip replacement surgery: effects on bleeding and renal function. *Br J Anaesth* 1997; 78 (Supl 1): A217.
91. Llau JV, Aguilar G, Soliveres J, Mínguez MF, Sanz T, Belda FJ. Aprotinin administration reduces blood loss and transfusion requirements in patients undergoing total hip arthroplasty. *Br J Anaesth* 1998; 80 (Supl 1): 271.
92. García-Enguita MA, Ortega JP, Gómez C, Rasal S, Pascual A, Urieta-Solanás A. High dose aprotinin in complex total hip arthroplasty. *Br J Anaesth* 1998; (Supl 1): 270.
93. Thorpe CM, Murphy WG, Logan M. Use of aprotinin in knee replacement surgery. *Br J Anaesth* 1994; 73: 408-410.
94. Royston D, Bïdstrup B, Taylor KM, Sapsford RN. Effect of aprotinin on needs for blood transfusion after repeat open heart surgery. *Lancet* 1987; 2: 1289-1291.
95. Neuhaus P, Bechstein WO, Lefebvre B, Bumhard TG, Slama K. Effect of aprotinin on intraoperative bleeding and fibrinolysis in liver transplantation. *Lancet* 1989; 2: 924-925.
96. Hunt BJ, Cottams S, Segal H, Ginsburg R, Potter D. Inhibition by aprotinin of t-PA mediated fibrinolysis during orthotopic liver transplantation. *Lancet* 1990; 336: 381.
97. Mallet SV, Cox D, Burroughs AK, Rolles K. Aprotinin and reduction of blood loss and liver requirements in orthotopic liver transplantation. *Lancet* 1990; 336: 382.
98. Gross H, Lobbes W, Frambach M, Ringe B, Barthels M. Influence of high-dose aprotinin on hemostasis and blood requirement in orthotopic liver transplantation. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19: 302-305.
99. Patrassi GM, Viero M, Sartorig G. Aprotinin efficacy on intraoperative bleeding and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation. *Transfusion* 1994; 34: 507-511.
100. Marcel RJ, Stegall WC, Suit CT. Continuous samll-dose aprotinin controls fibrinolysis during orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 1996; 82: 1122-1125.
101. Llamas P, Cabrera R, Gómez-Arnau J, Fernández MN. Hemostasis and blood requirements in orthotopic liver transplantation with and without high-dose aprotinin. *Haematologica* 1998; 83: 338-346.

103. Suárez M, Sangro B, Herrero JII. Effectiveness of aprotinin in orthotopic liver transplantation. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19: 292-296.
104. Gerlach H, Rossaint R, Slama M. No requirements for cryoprecipitate or platelet transfusion during liver transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 1813-1816.
105. Grob J, Welte M, Azad SC, Forst H, Pratschke E, Kratzer MAA. Does aprotinin affect blood loss in liver transplantation? *Lancet* 1992; 340: 173.
106. García-Huete L, Domenech P, Sabaté A, Martínez-Brotóns F, Jaurrieta E, Figueras J. The prophylactic effect of aprotinin on intraoperative bleeding in liver transplantation: a randomized clinical study. *Hepatology* 1997; 26: 1143-1148.
107. Phannschmidt J, Steed D, Juger TF. Routine intraoperative application of high-dose aprotinin in open heart surgery in adults: antibody formation after first exposure. *Curr Med Res Opin* 1995; 13: 282-284.
108. Weipert J, Jochum M, Dietrich W, Sebening F. Long time follow-up of aprotinin specific antibodies after cardiac surgery [resumen]. *Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 43: 132.
109. Lemmer JH, Dilling EW, Morton JR, Rich JB, Robicsek F, Bricker DL et al. Aprotinin for primary coronary artery bypass grafting: a multicenter trial of three dose regimens. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1659-1668.
110. Dietrich W, Spath P, Ebell A, Richter JA. Prevalence of anaphylactic reactions to aprotinin: analysis of two hundred forty-eight reexposures to aprotinin in heart operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 194-201.
111. Llau JV, García-Pérez M. Increased safety in the administration of aprotinin: Need for a test-dose. *Anesth Analg*. En prensa.
112. Van der Meer J, Hillege HL, Ascoop CAPL, Dunseman PH, Mulder BJ, Van Ommen GV et al. Aprotinin in aortocoronary bypass surgery: increased risk of vein graft occlusion and myocardial infarction? Supportive evidence from a retrospective study. *Thromb Haemostas* 1996; 75: 1-3.
113. Havel M, Grabenwöger F, Schneider J, Laufer G, Wollenek G, Owen A et al. Aprotinin does not decrease early graft patency after coronary artery bypass grafting despite reducing postoperative bleeding and use of donated blood. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 807-810.
114. Kalangos A, Tayyareci G, Pretre R, Di Dio P, Sezerman O. Influence of aprotinin on early graft thrombosis in patient undergoing myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8: 651-656.
115. Lemmer JHJ, Stanford W, Bonney SL, Breen JF, Chomka EV, Eldredge WJ. Aprotinin for coronary bypass operations: efficacy, safety, and influence on early saphenous vein graft patency. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 543-553.
116. Bidstrup BP, Underwood SR, Spasford RN, Streets EM. Effect of aprotinin (Trasylol) on aorta-coronary bypass graft patency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 147-152.
117. Alderman EL, Levy JH, Rich JB, Nili M, Vidne B, Schaff H et al. Analyses of coronary graft patency after aprotinin use: results from the international multicenter aprotinin graft patency experience (IMAGE) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 716-730.
118. Quedreux JF, Journois D. Aprotinine et chirurgie cardiaque. *Sang Thrombose Vésseaux* 1994; 6: 253-259.
119. Levi M, Cromheecke ME, De Jonge E, Prins MH, De Mol BJ, Briet E et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant end points. *Lancet* 1999; 354: 1940-1947.
120. Sundt TH, Kouchoukos NT, Saffitz JE, Murphy SF, Wareing TH, Stahl DJ. Renal dysfunction and intravascular coagulation after use of aprotinin in thoracic aortic operations employing hypothermic cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1418-1424.
121. Cosgrove DMD, Heric B, Lytle BW, Taylor PC, Novoa AR, Golding LA et al. Aprotinin therapy for reoperative myocardial revascularization: a placebo-controlled study. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 1031-1036.
122. Frenette L, Cox J, McArdle P, Eckhoff D, Bynon S. Conjugates estrogen reduces transfusion and coagulation factor requirements in orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 1998; 86: 1183-1186.
123. Frietsch T, Lenz C, Wasche KF. Artificial oxygen carriers. *Eur J Anesthesiol* 1998; 15: 571-584.
124. Vlahakes GJ, Lee R, Jacobs EE, LaRaia PJ, Austen WG. Hemodynamic effects and oxygen transport properties of a new blood substitute in a model of massive blood replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 379-388.
125. Cherfas J. Mad cow disease: uncertainty rules. *Science* 1990; 249: 1492-1493.
126. Benesch R, Benesch RE. Preparation and properties of hemoglobin modified with derivatives of pyridoxal. *Methods Enzymol* 1981; 76: 147-159.
127. Benesch R, Benesch RE. Bis-pyridoxal polyphosphates: a new class of specific intramolecular crosslinking agents for hemoglobin. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 156: 9-14.
128. Benesch R, Benesch RE, Kwong S, Acharya AS, Manning JM. Labeling of hemoglobin with pyridoxal phosphate. *J Biol Chem* 1982; 257: 1320-1324.
129. Benesch RE, Kwong S. Bis-pyridoxal polyphosphates: a new class of specific intramolecular crosslinking agents for hemoglobin. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 156: 9-14.
130. Keipert PE, Adeniran AJ, Kwong S, Benesch RE. Functional properties of a new crosslinked hemoglobin designed for use as a red cell substitute. *Transfusion* 1989; 29: 768-773.
131. Manning LR, Morgan S, Beavis RC, Chait BT, Manning JM, Hess JR. Preparation, properties and plasma retention of human hemoglobin derivatives: comparison of uncrosslinked carboxymethylated hemoglobin with crosslinked tetrameric hemoglobin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 3329-3333.
132. Gould SA, Sehgal LR, Rosen AL, Sehgal HL, Moss GS. The development of polymerized pyridoxilated hemoglobin solution as a red cell substitute. *Ann Emerg Med* 1986; 15: 1416-1419.
133. Tam SC, Mlumenstein J, Wong JT. Soluble dextran hemoglobin complex as a potential blood substitute. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73: 2128-2131.
134. Yabuki A, Yamaji K, Ohki H, Yawashita Y. Characterization of a pyridoxalated hemoglobin-polyoxyethylene conjugate as a physiologic oxygen carrier. *Transfusion* 1990; 30: 516-520.
135. Schmidt K. Polyvinylpyrrolidone-fixed hemoglobin as an oxygen carrying blood substitute. *Klin Wochenschr* 1979; 57: 1169-1175.
136. Rudolph AS. Biomaterial biotechnology using self-assembled lipid microstructures. *J Cell Biochem* 1994; 56: 183-187.
137. Chang TM. Recent and future developments in modified hemoglobin and microencapsulated hemoglobin as a red blood cell substitute. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 1997; 25: 1-24.
138. Hoffman SJ, Looker DL, Roehrich JM, Cozart PE, Durfee SL, Tedesco JL et al. Expression of fully functional tetrameric human hemoglobin in *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 8521-8525.
139. Wagelbach M, O'Rourke K, Vitez L, Wieczorek A, Hoffman S, Durfee S et al. Synthesis of wild type and mutant human hemoglobin in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biotechnology* 1991; 9: 57-61.
140. Dieryck W, Pagnier J, Poyart C, Marden MC, Gruber V, Bournat P et al. Human haemoglobin from transgenic tobacco. *Nature* 1997; 386: 29-30.
141. Komiyama N, Tame J, Nagai KA. A hemoglobin-based blood substitute: transplanting a novel allosteric effect of crocodile hemoglobin. *Biol Chem* 1996; 377: 543-548.
142. Biro GP, Ou C, Ryan-McFarlane C, Anderson PJ. Oxyradical generation after resuscitation of hemorrhagic shock with blood or stroma-free hemoglobin solution. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotech* 1995; 23: 631-645.
143. Sadzadeh SM, Anderson DK, Panter SS, Hallaway PE, Eaton JW. Hemoglobin potentiates central nervous system damage. *J Clin Invest* 1987; 79: 662-664.
144. Griffiths E, Cortes A, Gilbert N, Stevenson P, MacDonald S, Pepper D. *Lancet* 1995; 345: 158-160.
145. Tremper KK, Anderson ST. Perfluorochemical emulsion oxygen transport fluids: a clinical review. *Ann Rev Med* 1985; 36: 309-313.
146. Faithfull NS, Cain SM. Critical oxygen delivery levels during shock following normoxic and hyperoxic haemodilution with fluorocarbons or dextran. *Avd Exp Med Biol* 1987; 215: 79-87.
147. Vercellotti GM, Hammerschmidt DE, Craddock PR, Jacob HS. Activation of plasma complement by perfluorocarbon artificial blood: probable mechanism of adverse pulmonary reactions in treated patients and rationale for corticosteroid prophylaxis. *Blood* 1982; 59: 1299-1304.
148. Virmani R, Warren D, Rees R, Fink LM, English D. Effects of perfluorochemical on phagocytic function of leukocytes. *Transfusion* 1983; 23: 512-515.
149. Wahr JA, Trouwborst A, Spence RK, Henny CP, Cernaiau AC, Grizziano GP et al. A pilot study of the effects of a perflubron emulsion, AF 0104, on mixed venous oxygen tension in anesthetized surgical patients. *Anesth Analg* 1996; 82: 103-107.
150. Taylor KM, Arnold JV, Fleming J, Bird AC, Woronowicz AW, Tool

- KA. Cerebral protection during CPB using perfluorocarbon: a preliminary report. En: Conference Proceedings of the Second International Conference on the Brain and Cardiac Surgery, Key West, FL, EE.UU., 1992.
151. Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NE, French JM, Heavside D, Julian DG et al. Neurologic and neuropsychological morbidity following major surgery: comparison of coronary artery bypass and peripheral vascular surgery. *Stroke* 1987; 18: 700-707.
 152. Rosoff JD, Soltow LO, Vocelka CR, Schmer G, Chandler WL, Cochran RP et al. A second-generation blood substitute (perfluorodichlorooctane emulsion) does not activate complement during an *ex vivo* circulation model of bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998; 12: 397-401.
 153. Keipert PE, Fairthfull NS, Roth DJ, Batra S, Jochelson P, Flain KE. Supporting tissue oxygenation during acute surgical bleeding using a perfluorochemical-based oxygen carrier. *Ad Exp Med Biol* 1996; 388: 603-609.
 154. Sakas DE, Whittaker KW, Crowell RM, Zervas NT. Perfluorocarbons: recent development and implications for neurosurgery. *J Neurosurg* 1996; 85: 248-254.
 155. Habler O, Kleen M, Messmer K. Clinical potential of intravenously administered perfluorocarbons. *Acta Anestesiol Scand* 1997; 111 (Supl): 256-258.
 156. Gennaro M, Mohan C, Ascer E. Perfluorocarbon emulsion prevents eicosanoid release in skeletal muscle ischemia and reperfusion. *Cardiovasc Surg* 1996; 4: 399-404.
 157. Spruill RD, Ferguson ER, Clymer JJ, Vicente WV, Murrah CP, Holman WL. *ASAIO J* 1995; 41: M636-M641.
 158. Spiess BD, Cochran RP. Perfluorocarbon emulsion and cardiopulmonary bypass: a technique for the future. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 83-89.
 159. Klein HG. The prospects for red-cell substitutes. *N Engl J Med* 2000; 342: 1666-1668.
 160. Goodnough LT, Scott MG, Monk TG. Oxygen carriers as blood substitutes. Past, present, and future. *Clin Orthop* 1998; 357: 89-100.
 161. Ruttman TG, James MF, Viljoen JF. Haemodilution induces a hypercoagulable state. *Br J Anaesth* 1996; 76: 412-414.
 162. Egli GA, Zollinger A, Seifert B, Popovic D, Pasch T, Spahn DR. Effect of progressive haemodilution with hydroxyethylstarch, gelatin and albumin on blood coagulation. An *in vitro* thromboelastography study. *Br J Anaesth* 1997; 78: 684-689.
 163. Ruttman TG, James MF, Aronson I. *In vivo* investigation into the effects of haemodilution with hydroxyethylstarch (200/0.5) and normal saline on coagulation. *Br J Anaesth* 1998; 80: 612-616.
 164. Rosberg B. Blood coagulation during and after normovolemic hemodilution in elective surgery. *Ann Clin Res* 1981; 13 (Supl 33): 84-88.
 165. Mortelmans YJ, Vermaut G, Verbruggen AM, Arnout JM, Vermylen J, Van Aken H et al. Effects of 6% hydroxyethylstarch and 3% modified fluid gelatin on intravascular volume and coagulation during intraoperative hemodilution. *Anesth Analg* 1995; 81: 1235-1242.
 166. Karoutsos S, Nathan N, Lahrimi A, Grouille D, Feiss O, Cox DJ. Thromboelastogram reveals hypercoagulability after administration of gelatin solution. *Br J Anaesth* 1999; 82: 175-177.
 167. Hobisch-Hagen P, Wirleitner B, Mair J, Luz G, Innerhofer P, Frischut B et al. Consequences of acute normovolaemic haemodilution on haemostasis during major orthopaedic surgery. *Br J Anaesth* 1999; 82: 503-509.
 168. Strauss RG, Stanfield C, Henriksen RA, Villhauer PJ. Pentastarch may cause fewer effects on coagulation than hetastarch. *Transfusion* 1988; 28: 257-260.
 169. Voght N, Bothner U, Brinkmann A, De Petroni R, Georgieff M. Peri-operative tolerance to large-dose 6% HES 200/0.5 in major urological procedures compared with 5% human albumin. *Anesthesia* 1999; 54: 121-127.