Técnicas actuales para la cirugía cardiovascular sin utilizar componentes sanguíneos.

Artículo de Revisión

Autores: Dres. Osvaldo González Alfonso* y Dr. Pedro

Aníbal Hidalgo Menéndez**

Servicio de Anestesiología y Reanimación

Cardiocentro Ernesto Che Guevara de Santa Clara.

- * Especialista de Segundo Grado en Anestesiología y Reanimación. Profesor Auxiliar. Servicio de Anestesiología y Reanimación Cardiocentro Ernesto "Che" Guevara de Santa Clara.
- ** Especialista de Primer Grado en Anestesiología y Reanimación. Servicio de Anestesiología y Reanimación Cardiocentro Ernesto "Che" Guevara de Santa Clara.

RESUMEN

Introducción: Los pacientes tributarios de cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea están bajo un riesgo importante de sangramiento debido a los fenómenos derivados de la cirugía sobre los vasos y cavidades cardiacas y los disturbios de la coagulación por la derivación cardiopulmonar. Para el equipo médico multidisciplinario que debe atenderlos, esto representa un serio problema, particularmente en los pacientes que serán reintervenidos, pues estos tienen una mayor tendencia al sangramiento perioperatorio debido a las adherencias y vasos de neoformación. Objetivos: Hacer una puesta al día e identificar si es posible abordar la cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea sin utilizar hemoderivados en un grupo de pacientes seleccionados. Desarrollo: Se realizó una revisión de la literatura sobre el tema, en la cual se trató la posibilidad de realizar la cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea sin utilizar hemoderivados. **Conclusiones**: Se concluye que es posible abordar en nuestro medio la cirugía cardiovascular con CEC sin utilizar hemoderivados en un grupo de pacientes escogidos. En el futuro la combinación de estas técnicas y estrategias deben generalizarse de modo que permitan la eliminación de la mayor parte de los requerimientos de sangre homóloga.

Palabras claves: antifibrinolíticos, aprotinina, hemodilución hipervolémica, autotransfusión, testigos de Jehová, cirugía cardiaca, técnicas de ahorro sanguíneo, transfusión antóloga.

INTRODUCCIÓN:

En la cirugía cardiaca por su naturaleza son frecuentes los sangramientos importantes en los pacientes, sobre todo en las reintervenciones o reoperaciones donde las adherencias y los vasos de neoformación contribuyen no poco a este fenómeno.

La administración de sangre y hemoderivados era una práctica habitual en los quirófanos. No obstante, su utilización generalizada y en ocasiones festinada ha puesto de manifiesto riesgos que se deben tener en cuenta. Entre ellos destacan por su importancia y gravedad, la transmisión de enfermedades infecciosas (especialmente hepatitis C y SIDA), problemas inmunológicos, errores en su administración (reacciones hemolíticas), trastornos de la coagulación y lesiones agudas al pulmón ligadas mayormente a la poli transfusión. Aunque las normas de seguridad implantadas en los Bancos de Sangre y la utilización de filtros micro poros han disminuido su incidencia a lo largo de los años, los riesgos todavía persisten.

Por otro lado la medicina transfusional es una especialidad que se desarrolla a una gran velocidad y uno de sus postulados mas importantes es "La mejor transfusión es la que no se transfunde". Desde el descubrimiento de los grupos sanguíneos por Landsteiner en 1900, se han realizado grandes adelantos, incluidos los bancos de sangre en las décadas de 1940 y 1950, que hacen de la transfusión un procedimiento cotidiano y seguro; sin embargo, los riesgos aún están presentes y en algunos casos son mortales. En la actualidad el estudio de la sangre para evitar el contagio de enfermedades no es perfecto depende de la ventana de incubación y detección, se pueden transmitir HIV, hepatitis C y la

enfermedad de Creutzfeldt Jacob, por medio de priones y seguramente descubriremos otros patógenos sanguíneos en el futuro ¹.

La existencia de protocolos desarrollados para el abordaje de cirugías donde existe un sangramiento importante sin el uso de hemoderivados se refleja en los reportes cada vez más numerosos en la literatura ^{2,3}.

Aproximadamente entre 2 y 10 % de los pacientes tributarios de CEC requieren ser reoperados a causa de sangrado excesivo. Esta incidencia puede ser aún mayor en los pacientes se intervienen por segunda vez. Se considera sangrado excesivo la presencia de mas de 500 ml (8 ml/kg) en la primera hora, mas de 400 ml (7ml/kg.) en la segunda hora, mas de 300 ml (6 ml/kg.) en la tercera hora, mas de 5 ml/kg./hora durante cualquier hora posterior, sangrado total mayor de 1000 ml en las primeras 4 horas, mas de 200 m. durante 3 horas consecutivas o incremento brusco del sangrado.

Se han explorado muchas estrategias en un esfuerzo por disminuir la morbilidad asociada con la transfusión de hemoderivados durante las intervenciones quirúrgicas.

Fue nuestro objetivo hacer una puesta al día e identificar si es posible abordar la cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea sin utilizar hemoderivados en un grupo de pacientes seleccionados.

DESARROLLO

El ahorro de sangre o hemoderivados es un concepto global que incluye todas las estrategias médicas, quirúrgicas y farmacológicas para disminuir la pérdida de sangre y el uso de las transfusiones durante la cirugía. Numerosas técnicas han demostrado su eficacia y se pueden utilizar varias al mismo tiempo, según las necesidades del paciente o la disponibilidad real de las mismas. Estas alternativas con los hemoderivados representan una manera diferente y avanzada para tratar a los pacientes, por lo que algunos autores han denominado este campo como prácticas transfusionales avanzadas, creándose la llamada "medicina o cirugía sin sangre", con centros especializados para tratar pacientes sin el uso de hemoderivados en las llamadas "clínicas sin sangre" ^{1,4-7}.

Las prácticas transfusionales avanzadas se basan en tres pilares:

- 1. Incremento de la masa de elementos sanguíneos.
- Disminución de la pérdida de sangre perioperatoria (métodos farmacológicos, anestésicos, quirúrgicos, recuperación de pérdidas intraoperatorias, entre otras).
- 3. Optimización de las técnicas transfusionales.

Para ello, es necesaria la coordinación de un equipo multidisciplinario de profesionales que traten a estos enfermos con el objetivo principal de mantener un adecuado aporte de oxígeno a todos los órganos y tejidos y no una cifra de hemoglobina o hematocrito dado ⁸.

Dentro de las técnicas dirigidas a incrementar la masa de los elementos sanguíneos autólogos disponibles, algunas estimulan la producción de los elementos formes de la sangre como la administración de la eritropoyetina y trombopoyetina humana recombinante y la terapia marcial (hierro, ácido fólico) ⁹ y

otras permiten la recolección y almacenaje diferenciado de la sangre como las diversas técnicas de depósito de sangre crónico o agudo y el pre depósito de plaquetas por aféresis ¹⁰.

Las principales medidas para lograr el incremento de la masa de elementos disponibles se resumen en la tabla 1.

TABLA 1. Medidas para lograr el incremento de la masa de elementos sanguíneos disponibles

| Terapias | Técnicas |
|---|--|
| Eritropoyetina humana recombinante. | Predeposito de sangre crónico. |
| Trombopoyetina humana recombinante | Predeposito de sangre agudo. |
| Terapia marcial (hierro, ácido fólico, vitamina C, entre otros) | Predeposito de plasma por Plasmaféresis. |
| | Predepósito de plaquetas por aféresis. |

Una condición necesaria previa a toda donación de sangre, es partir de una cifra de Hemoglobina aceptable. Muchas veces lograr aumentar la cantidad de la misma sólo con la dieta o la administración de suplementos dietéticos con hierro, vitamina C y ácido fólico resulta un proceso largo y en ocasiones infructuoso. La disponibilidad de la eritropoyetina humana recombinante hace posible lograr cifras hasta de 15 gr./dL en un plazo relativamente breve (3 a 6 semanas) ¹¹.

Existen muchos esquemas para utilizar la EPO y aumentar la masa eritrocitaria prequirúrgica ¹².

En las técnicas de autotransfusión por predepósito, la cantidad extraída suele ser inferior a la exigida en la donación normal, pero es una cifra que no conviene rebasar, pues además que conllevaría un riesgo mucho mayor de efectos adversos, la cuantía de hemoglobina con la que el paciente inicie su cirugía, condicionará en gran medida la posibilidad que haya que transfundirle durante o después de la intervención; sin embargo, un descenso moderado del hematocrito puede ser ventajoso al reducir la viscosidad sanguínea y mejorar los parámetros hemorreológicos, se reduce el sangrado ¹³, mientras que la hipotensión controlada disminuye ulteriormente la cuantía y la hemodilución. Por otro lado, hace que las pérdidas inevitables contengan menos glóbulos y factores de la coagulación¹⁴. La hipotermia inducida permite que los requerimientos de oxígeno (O₂) sean menores y por consiguiente permite mantener un menor flujo hacia los órganos vitales sin daño a los mismos. Estas técnicas se imbrican en un todo durante la circulación extracorpórea que permite sustituir el trabajo cardiopulmonar al tiempo que se recupera, se filtra y reinfunde la sangre que se pierde en el campo operatorio. También se pueden utilizar los cartuchos de hemofiltración insertados en el circuito del paciente para hemoconcentrar la sangre lo que permite utilizar un hematocrito inicial muy bajo durante la misma, o utilizar la ultra filtración modificada que permite seguir concentrando la sangre aún después de detenerse la circulación extracorpórea. Esta es una técnica usada en cirugía cardiaca desde hace muchos años para extraer durante la circulación extracorpórea (CEC) agua y otras sustancias de bajo peso molecular.

A diferencia de los recuperadores sanguíneos, que pueden tener la misma finalidad intraoperatoria, estos últimos desechan, en mayor medida, proteínas que

pueden ser importantes, como fibrinógeno, inmunoglobulinas, entre otras y además, conserva un menor número de plaquetas totales que la ultra filtración⁹.

Los sistemas de recuperación de sangre pueden recuperar la misma durante todo el perioperatorio filtrándola para eliminar los detritus celulares y reinfundiéndolas o bien procesarla para quitarles las enzimas proteolíticas, los factores de la coagulación activados solubles, el potasio, la heparina, la hemoglobina libre y mediadores de la inflamación que la acompañan y hacer paquetes de glóbulos lavados sobre todo cuando hay grandes volúmenes de pérdidas donde el uso del rescate celular redujo la tasa de exposición a la transfusión de glóbulos rojos alogénicos en todo tipo de cirugía entre 40 a 71% en cirugía cardiaca ¹⁴⁻¹⁸.

Las medidas para lograr la disminución de la pérdida de sangre perioperatoria disponibles pueden ser terapias farmacológicas como la administración de aprotinina, ácido epsilón amino caproíco (EACA), ácido tranexámico, desmopresina, sellantes o colas biológicas o químicas, entre otras ¹⁰ y se pueden observar en la tabla2.

TABLA 2. Medidas para lograr la disminución de las pérdidas de sangre perioperatorias

| Terapias | Técnicas | |
|-------------------------------|--------------------------------------|--|
| Aprotinina. | Hemodilución normovolémica | |
| | Intencional. | |
| | Hemodilución hipervolémica | |
| | Intencional. | |
| Ácido epsilón amino caproico. | Hipotensión controlada. | |
| | Hipotermia Inducida. | |
| Ácido tranexámico. | Circulación extracorpórea. | |
| | Sistemas de recuperación de sangre | |
| Desmopresina. | Hemoconcentración por hemofiltración | |
| | Ultra filtración modificada. | |
| Sellantes o colas biológicas. | Disección cuidadosa con electro | |
| | cauterio. | |
| | Bisturí armónico de ultrasonido. | |
| Sellantes o colas químicas. | Coaguladores de emisión de Argón. | |
| | Cuchillos Gamma. | |

El objetivo de la hipotermia inducida es reducir la temperatura hasta 30 -32°C, pues con estos valores se logra bajar el consumo de oxígeno hasta 48 %, generándose además una desviación de la curva de disociación de la oxihemoglobina a la izquierda, lo que aumenta la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y disminuye la liberación hística, sin generar hipoxia. La elevación de la viscosidad sanguínea provocada por la hipotermia se contrarresta con la hemodilución normovolémica, no obstante este fenómeno de la viscosidad en la hipotermia cuando esta no es no controlada es un factor muy peligroso porque genera coagulopatías. La experiencia en cirugía de control de daños revela que los pacientes con hipotermia (temperatura menor de 35°C), tienen alteraciones en todos los procesos de la coagulación ⁶.

No menos importante es la contribución de la técnica quirúrgica y de los nuevos instrumentos que generan un corte limpio, preciso y sin efusión de sangre. También es posible disponer de sellantes para contener el sangramiento en tejidos friables, de la cera hemostática en el hueso esponjoso expuesto o hemostáticos de celulosa oxidada regenerada que es un hemostático fibrilar absorbible que se adhiere fácilmente a las superficies hemorrágicas y conforma un sello temporal que facilita los procesos de cicatrización y no requiere ser extraído, ya que se absorbe en 1 o 2 semanas ¹⁹.

Otras terapias importantes para lograr la disminución de las perdidas lo constituyen las alternativas farmacológicas como los antifibrinolíticos ^{5, 20-22}. Entre ellos destaca por su eficiencia la aprotinina aunque rara vez se informaron reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia durante la cirugía en pacientes sin exposición previa (0.1 %) ²³.

En nuestra experiencia personal esta situación puede ser muy importante ²⁴⁻²⁶. En casos de reexposición a la droga se informó que la incidencia de reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia alcanzó valores que oscilaron entre 2.8 -5 % ²⁷.

Un factor a tener en cuenta cuando se usa este fármaco es que la aprotinina prolonga el tiempo de coagulación activado (TCA) de la sangre heparinizada cuando se determina con el método del Celite u otros métodos de activación de superficie similares ²⁸ por lo que los pacientes necesitarán dosis adicionales de heparina para mantener el TCA por encima de 800 segundos ²⁹.

Por último y no por ello menos importante es lograr la conciencia en todo el equipo multidisciplinario para optimizar las técnicas transfusionales. Para ello se han propuesto diversas guías y algoritmos ^{5, 12, 30-33} pero todos parecen coincidir en la

importancia del análisis clínico de la oferta, transportación y demanda del oxígeno, en lo que el mantenimiento de la volemia juega un papel fundamental.

Para ello existen varios tipos de fluidos (tabla 3) que por sus características tienen una duración de su acción sobre la volemia, influencia sobre la coagulación, efectos colaterales diferentes y se usan en combinación con otras técnicas ya descritas aquí.

TABLA 3. Medidas para lograr la optimización de las técnicas transfusionales.

| Terapias | Técnicas | |
|------------------------------------|-------------------------------------|--|
| Soluciones cristaloides. | | |
| Soluciones de gelatinas sintéticas | Ecuaciones de Bourke y Smith para | |
| Dextranos. | estimar la Hemodilución Permisible. | |
| Almidones. | | |
| Soluciones Transportadoras de | | |
| Oxígeno Basadas en la | | |
| Hemoglobina | | |
| Soluciones Transportadoras de | Anemia Normovolémica Permisible | |
| Oxígeno Basadas en las | | |
| Emulsiones Perfluoroquímicas | | |
| (PFC) | | |

Recientemente, se están desarrollando los mal llamados sustitutos sanguíneos que en realidad son fluidos con cierta capacidad de transporte de oxígeno, la mayoría de ellas en fase de experimentación. Algunas aprobadas por la FDA para su uso en animales, otras en diferentes fases de ensayos clínicos en humanos ³⁴, en dos vertientes principalmente las soluciones de Hemoglobina y las soluciones Perfluoroquímicas (tabla 4) son moléculas hidrocarbonadas de 8 a 10 moléculas de carbono donde los átomos de hidrógenos fueron sustituidos por flúor,

insolubles en agua por lo que se usan como emulsiones y con el doble de su densidad. Son capaces de disolver diez veces más oxígeno en el mismo volumen lo que constituye un fluido cuasi coloidal transportador de oxígeno que puede suplementar temporalmente el transporte cuando existe una cierta escasez de eritrocitos, en las cardioplejias, para las técnicas de hemodilución ³⁵.

TABLA 4. Estadio de desarrollo de los sutitutos sanguineos derivados los compuestos perfluorocarbonados

| Producto | Laboratorio | Composición | Estadíos de desarrollo |
|------------|----------------------------|---|---|
| Perftoran | OJSC SPC | Perfluorodecalina + Perfluorometilciclohexil piperidina | Aprobada en Rusia 1996 para uso en radioterapia |
| Fluosol | Green Cross | 14g Perfluorodecalina + 6g Perfluorotripropilamina % | Aprobada en Europa 1990 |
| Pher-O2 | Sanguine Co. | Perfluorodecalina | Fase de laboratorio. |
| Oxigent | Alliance Pharmaceutical | Perfluoro-octil bromuro (perflubron) al 60 % | Completada fase III Europa |
| Oxyflour | ¿? | Fluorocarbono no | Aprobado en EEUU |
| Supercytes | ¿ ? | publicado en aceite de alazor | Aprobado en EEUU |

Mientras que las soluciones basadas en la hemoglobina humana o bovina, libre o encapsulada parecen estar más cercana a la utilización clínica, en la tabla No 5 se enumeran las principales formas comerciales y el estadio de desarrollo en que se encuentran.

TABLA 5. Estadio de desarrollo de los sustitutos sanguíneos derivados de la Hemoglobina

| Producto | Laboratorio | Composición | Estadíos de desarrollo |
|----------|-------------|----------------------------|---|
| OxyVita | IPBL Pharma | Humana conjugada | Preclínica |
| r-Hb 2.0 | Baxter | Recombinante | Preclínica |
| HemoTech | HemoBiotech | Bovina conjugada | Preclinica |
| Hemopure | Biopure | Bovina Polimerizada | Aprobada en Sudáfrica Fase III en EEUU |
| Hemolink | Hemosol | Humana Polimerizada | Fase III Canada Cir. Card. |
| PolyHeme | Northfield | Humana Polimerizada | Fase II/III en EEUU- trauma |
| Hemospan | Sangart | Humana conjugada | Fase Ib/II en Suecia |
| HemoZyme | Synzyme | Polinitroxil polimerizada | Preclínica |
| PHP | Curayte | Humana modif.superficie | Fase III en EEUU-sepsis |

Es muy importante que todo el equipo multidisciplinario tenga siempre presente las necesidades fisiológicas de transporte de oxígeno y no una cifra de Hemoglobina. La eritropoyetina sigue actuando aún después de la intervención. Siempre que el cuadro clínico del paciente lo permita debemos consentir una "anemia" que no afecte a la seguridad del paciente, pues el transporte de oxígeno permanece relativamente constante con el hematocrito entre 28 y 45 %. Existen pocas razones para transfundir glóbulos a pacientes con hematocrito dentro de este rango, con el propósito de incrementar el transporte de oxígeno ³¹.

Se concluye que es posible abordar en nuestro medio la cirugía cardiovascular con CEC sin utilizar hemoderivados en un grupo de pacientes escogidos mediante la utilización de las técnicas y medidas terapéuticas disponibles a nuestro alcance conformando un protocolo en el que interviene un equipo multidisciplinario conformado por cirujanos, anestesiólogos, perfusionistas, intensivistas y

cardiólogos, entre otros. En el futuro la combinación de estas técnicas y estrategias deben generalizarse de modo que permitan la eliminación de la mayor parte de los requerimientos de sangre homóloga, sustituyéndolos con procedimientos tales como donación preoperatoria de sangre autóloga, recuperación intraoperatoria de sangre, eritropoyetina recombinante, nuevas soluciones transportadoras de oxígeno y la hemodilución normovolémica, entre otras, que parecen ser las alternativas más prometedoras.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Jiménez J C E. Recomendaciones medicoquirúrgicas para disminuir el uso y pérdida de derivados sanguíneos. Citado el 10 de julio del 2006 en la http://www.encolombia.com/medicina/cirugia/Ciru20205. htm 2005.
- 2. De Rossi RL, Juaneda E M, Campos G J, Díaz H O. Reoperación para reemplazo valvular mitral en un niño Testigo de Jehová: realidad de la cirugía cardiaca pediátrica sin sangre. Rev. Fed. Arg. Cardiol., 2005. 34: p. 407-408.
- 3. Induni L E, Alvarado M, Méndez E. Autotransfusión y terapia de Componentes sanguíneos autológos en cirugía cardiaca: consideraciones generales y experiencia en el Hospital México. Rev Costarric. Cardiol 2003. 5(1): p. 9-18.
- Cortés B A. Alternativas farmacológicas a las transfusiones de sangre y componentes. Colombia Médica, 1994. 25: p. 73-82.
- Beltrán H J, Trujillo R M E. Criterios actuales sobre el uso de la sangre autóloga en cirugía. UNIV DIAG, 2002. 2(1): p. 37-51.
- 6. Fragozo C. Cirugía Cardiovascular sin sangre 2005. Citado el 12 de junio del 2006. http://www.ladosis.com/clientes/valle_lili/carta/carta_new.php
- 7. Viteri OM. Uso de hemoderivados y técnicas de conservación de sangre. Rev Venez Anest 2002; 7(2): 215-224.
- 8. Baño R A., Domingo PF, Fernández PL, Gómez GR. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en el postoperado de cardiopatía congénita. Rev Esp Cardiol, 2000. 53(11): p. 1496 1526.
- Salas J. Transfusión y cirugía cardiovascular. Cirugía Cardiovasc 2003; 10(1):
 7-16.

- Cardemil HG. Cirugía, perioperatorio y sangre. Rev. Chilena de Cirugía, 2003.
 55(3): p. 216-224.
- 11. Rizzo DJ, Lichtin E A, Woolf H S, Seidenfeld J. Use of Epoetin in Patients With Cancer: Evidence-Based Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematologys24 H. Journal of Clinical Oncology 2002:20(19); 4083-4107.
- 12. Jiménez JCE. Recomendaciones medicoquirúrgicas para disminuir el uso y pérdida de derivados sanguíneos 2005. Citado el 13 de abril del 2006 en: www:http://www.encolombia.com/medicina/cirugia/Ciru20205-recomendaciones.htm.
- 13. Ladrón Y, Carrascosa A I, Rández M, Bregua J. Hemodonación Predepósito en cirugía programada en el Hospital de Tudela. Anales@cjnavarra.es, 2003.
 Citado el 14 abril del 2006 Disponible en:
 http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol26/n3/cartas1.html.
- Bernabé S M, Calderón AM, Sánchez VLD. Recuperación sanguínea intraoperatoria. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int, 2002. 16(1): p. 12-15.
- Aetna A. Autotransfusers. Clinical Policy Bulletins, Citado el 13 de abril del 2006 en la www: http://www.aetna.com/cpb/data/CPBA0639.html 2005.
- 16. Carless PA, Moxey AJ, O'Connell DL, Fergusson DA. Rescate celular para disminuir la transfusión perioperatoria de sangre alogénica (Revisión Cochrane traducida). : La Biblioteca Cochrane Plus, número 1, 2006. Oxford, Update Software, 2006(1).

- 17. Pofger KC. Cell savers 2005 Citado el 13 de abril del 2006 en http://www.perfusion.com.au/CCP/Details%20in%20perfusion%20technique/A utotransfusion.htm.
- Pontón C A, Díaz D B. Autotransfusión de la sangre recuperada del drenaje mediastínico en cirugía cardiaca. ARCH MED, 2005. 1(1): p. 7.
- 19. Editorial, Alternativas a la Terapia Transfusional. Medunab, 2000. 3(8).
- 20. de la Parte PL. Valor del ácido épsilon aminocaproico en anestesia cardiovascular pediátrica. Rev Cubana Cir, 2005. 44(1).
- 21. León VAR, Martínez GL, Orizondo PSA. Uso del ácido epsilón aminocaproico en cirugías de tórax. Rev Cubana Cir, 2001. 40(2): p. 112-8.
- 22. Pérez-Barrero PG, Martínez C, Bueno A B, Casado A. Tratamiento con desmopresina (DDAVP) previo a la analgesia epidural del parto a una paciente con enfermedad de von Willebrand tipo I. Rev. Esp. Anestesiol. Reanim., 2003(50): p. 526-529.
- 23. Rivero L. Aprotinina Rivilina Hemostático Antifibrinolitico. Hoja Informativa, Citado el 13 de abril del 2006 en la www: http://www.rivero.com.ar/rivilina/ 2005.
- 24. González A O, Hidalgo M PA, Mesa H J C, Lorenzo C J A. Reacción anafiláctica a la Aprotinina con dosis de prueba negativa. Informe de dos pacientes. Revista Cubana de Anestesiología. SCAR, 2003. 2(1).
- 25. López ALF, Lima P, Cañas A, Calleja M. Fatal anaphylactoid reaction after primary exposure to aprotinin. Interact CardioVasc Thorac Surg, 2006. 5: p. 25-26.

- 26. Mota V. F. M., Bara O.B., Reacción anafiláctica post-administración de aprotinina. 2005. Citado el 13 de abril del 2006 en la www: http://www.acmcb.es/societats/farmcl/casclin/cas16.htm
- Beierlein W, Scheule A M, Wulf D, Ziemer G. Forty Years of Clinical Aprotinin
 Use: A Review of 124 Hypersensitivity Reactions. Ann Thorac Surg, 2005. 79:
 p. 741-748.
- 28. Jones K, Nasrallah F, Darling E, Clay N. Los efectos in vitro de la aprotinina en 12 pruebas de ACT diferentes. Revista Latinoamericana de Tecnologia Extracorpórea 2004. XI(4): p. 51-57.
- 29. Aprotinine. Pharmacyservices Index. Citado el 13 de abril del 2006 en la www: http://www.musc.edu/pharmacyservices/Drugs/A/Aprotinin.htm .2005
- 30. Howie JC, Tansey P J. Editorial II Blood transfusion in surgical practice -- matching supply to demand. Br J Anaesth, 2002(6): p. 215 16.
- 31. Cardemil H G, Rodríguez M F, Baeza G F, Reyes O D. Resultados del programa de atención Médico-Quirúrgica sin uso de sangre ni hemoderivados del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Rev. Chilena de Cirugía, 2004. 56(3): p. 232-236.
- 32. Wautier JL. Indications des transfusions de produits sanguins labiles.

 Transfusion Clinique et Biologique, 2005(12): p. 56–58.
- Nuttall A G, Stehling C L, Beighley M C, Faust J R. Transfusion Practices of Members of the American Society of Anesthesiologists. Anesthesiology, 2003.
 99(6): 1433 - 43.
- 34. Spahn RD, Waschke F K, Standl T, Motsch J. Use of Perflubron Emulsion to Decrease Allogeneic Blood Transfusion in High-blood-loss Non-Cardiac

Surgery Results of a European Phase 3 Study. Anesthesiology, 2002(97): p. 1338–49.

35. Temper KK. Perfluorochemical "red blood cell substitutes": The continued search for an indication. ANESTHESIOLOGY, 2002(97): p. 1333–4.