

**Actualización sobre el manejo preoperatorio con hemo componentes y otras terapias adyuvantes**

**Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la  
Especialidad en Medicina Interna para optar por el grado y título de  
Especialista en Medicina Interna**

**Estudiante:  
Juan Diego Salazar Borbón**

**Tutor:  
Dr. Juan Ignacio Silesky Jiménez**



**Universidad de Costa Rica  
Sistema de Estudios de Posgrado  
Programa de Posgrado en Especialidades Médicas  
2023**

# Agradecimientos

En primer lugar, gracias infinitas a Dios y a mis padres quienes con su apoyo incondicional han sido un pilar de este logro. También expreso mi gratitud a mi familia quienes me apoyaron en los momentos más agotadores de este proceso académico.

Quisiera expresar mi más profundo agradecimiento al tutor de mi trabajo final de graduación, el Dr. Silesky Jiménez, quien en base a su experiencia me guio en el camino para poder realizar este trabajo. Igualmente agradezco a mis profesores de posgrado quienes aportaron, día a día, la motivación y el aprendizaje para lograr finalizar mi posgrado.

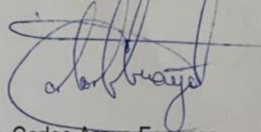
Me gustaría agradecer a la Universidad de Costa Rica, institución que desde el pregrado me acuerpó, me brindó los valores y las oportunidades para crecer como persona y como profesional.

Por último y no menos importante, brindo un sincero agradecimiento a todos mis compañeros de posgrado quienes estuvieron conmigo en los buenos y malos momentos e hicieron más llevadera la residencia en Medicina Interna.

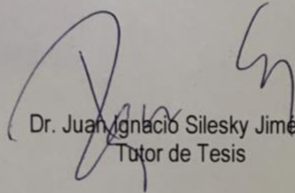
# Dedicatoria

*“A Fabiola, mi mejor amiga, compañera de vida y mi esposa, por no soltar mi mano en todo este camino y por impulsarme a ser mejor cada día”*

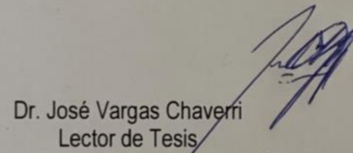
"Este trabajo final de graduación titulado como **Actualización sobre el manejo preoperatorio con hemo componentes y otras terapias adyuvantes** fue aceptado por la subcomisión de la de la Especialidad en Medicina Interna para optar por el grado y título de Especialista en Medicina Interna"



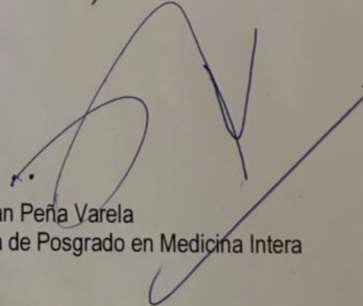
Dr. Carlos Araya Fonseca  
Director del Sistema de Estudios de Posgrado



Dr. Juan Ignacio Silesky Jiménez  
Tutor de Tesis



Dr. José Vargas Chaverri  
Lector de Tesis



Dr. Julián Peña Varela  
Coordinador del Programa de Posgrado en Medicina Intera



Dr. Juan Diego Salazar Borbón  
Sustentante



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

SEP Sistema de  
Estudios de Posgrado

**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Juan Diego Salazar Borbón, con cédula de identidad 115890093, en mi condición de autor del TFG titulado Actualización sobre el manejo preoperatorio con hemo componentes y otras terapias adyuvantes

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## Carta de revisión filológica

San José, 14 de octubre de 2023

Universidad de Costa Rica

Programa de posgrado en especialidades médicas

### Presente

Sirva la presente para saludarlos y expresar que en mi calidad de Licenciado en Filología he revisado la redacción, ortografía y estilo del Trabajo Final de Graduación titulado: “**Actualización sobre el manejo preoperatorio con hemo componentes y otras terapias adyuvantes**”, elaborado por el sustentante Juan Diego Salazar Borbón. Trabajo para optar por el título de Especialista en Medicina Interna. Por lo tanto se puede dar fe del correcto español que este contiene.

Sin otro apartado por indicar, a continuación me suscribo,



**Lic. Jorge Arturo Romero Zúñiga**  
**Número de cédula: 19350779**  
**Filólogo**

# Tabla de contenidos

## Table of Contents

<b>Agradecimientos</b> .....	<b>II</b>
<b>Dedicatoria</b> .....	<b>III</b>
<b>Tabla de contenidos</b> .....	<b>VII</b>
<b>Resumen</b> .....	<b>IX</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>X</b>
<b>Abreviaturas</b> .....	<b>XI</b>
<b>Objetivos de la investigación</b> .....	<b>XII</b>
Objetivo general: .....	<b>XII</b>
Objetivos específicos .....	<b>XII</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>XIII</b>
<b>Marco Teórico</b> .....	<b>XIV</b>
<b>Anemia en el preoperatorio</b> .....	<b>XV</b>
Aspectos fisiopatológicos relevantes de la anemia: .....	<b>XVI</b>
Tamizaje preoperatorio de la anemia .....	<b>XVIII</b>
Terapia transfusional en el manejo de anemia: .....	<b>XVIII</b>
Tratamientos adyuvantes en el manejo de la anemia preoperatoria .....	<b>XXIII</b>
<b>Manejo de plaquetopenia</b> .....	<b>XXVII</b>
Estrategias transfusionales .....	<b>XXVIII</b>
Otras estrategias de manejo: .....	<b>XXX</b>
<b>Manejo de coagulopatía</b> .....	<b>XXXII</b>
Cirugías de alto riesgo de sangrado: .....	<b>XXXII</b>
Plasma fresco congelado .....	<b>XXXIII</b>
Concentrado de complejo protrombínico .....	<b>XXXIV</b>
Crioprecipitados .....	<b>XXXVI</b>
Antifibrinolíticos .....	<b>XXXVIII</b>
Manejo perioperatorio de antiplaquetarios y anticoagulantes orales .....	<b>XXXVIII</b>
Situaciones especiales .....	<b>XLVIII</b>
Uso de pruebas de viscoelásticas en el preoperatorio .....	<b>LI</b>
<b>Reacciones transfusionales</b> .....	<b>LV</b>
Reacciones agudas .....	<b>LVI</b>
Reacciones tardías .....	<b>LX</b>
<b>Anexos</b> .....	<b>LXII</b>
<b>Flujograma 1. Manejo preoperatorio de la anemia en pacientes candidatos a cirugía electiva</b> .....	<b>LXII</b>
<b>Tabla 1. Valores gatillo para la prescripción de transfusión de GRE en diferentes grupos de pacientes candidatos a cirugía de emergencia o de urgencia</b> .....	<b>LXIII</b>
<b>Tabla 2. Dosificación del hierro vía oral según su presentación</b> .....	<b>LXIII</b>

<b>Tabla 3. Dosificación del hierro vía intravenosa según las presentaciones disponibles .....</b>	<b>LXIV</b>
<b>Tabla 4. Cortes para la transfusión de plaquetas previo a procedimientos invasivos y quirúrgicos .....</b>	<b>LXIV</b>
<b>Tabla 5. Reversión de anticoagulantes .....</b>	<b>LXV</b>
<b>Tabla 6. Riesgo de sangrado inherente cada cirugía .....</b>	<b>LXV</b>
<b>Flujograma 2. Manejo de antiplaquetarios en el preoperatorio de cirugía electiva ...</b>	<b>LXVI</b>
<b>Flujograma 3. Manejo de antiplaquetarios en el preoperatorio de cirugía de emergencia o urgencia .....</b>	<b>LXVI</b>
<b>Flujograma 4. Manejo de antiplaquetarios en el preoperatorio de cirugía con alto riesgo de sangrado en el contexto de cirugía de emergencia, urgencia y cirugía de alto riesgo trombótico .....</b>	<b>LXVII</b>
<b>Tabla 7. Principales características y manejo de las reacciones transfusionales</b>	<b>LXVIII</b>
<b><i>Conclusiones</i> .....</b>	<b><i>LXIX</i></b>
<b><i>Referencias:</i> .....</b>	<b><i>LXXI</i></b>

# Resumen

La valoración preoperatoria representa un abordaje dinámico y multidisciplinario con el fin de optimizar múltiples variables previo al acto quirúrgico. Por lo tanto, existen múltiples mitos a lo largo de la historia en cuanto al uso de hemo componentes y otras terapias adyuvantes los cuales, por medio de la presente, revisión se buscan aclarar. Por ejemplo, la anemia es un síndrome frecuente en los pacientes sometidos a cirugía, se debe abordar con tiempo, realizar una búsqueda de la causa y dar el manejo oportuno en situaciones de cirugía electiva, mientras tanto en pacientes no electivos se han determinado cortes actualizados para la respectiva terapia transfusional, favoreciendo una postura restrictiva.

En ese mismo sentido, la trombocitopenia representa un factor de riesgo para el sangrado perioperatorio por lo cual se establecen cortes para disminuir dicho riesgo en base a transfusiones de plaquetas y otras terapias destinadas a patologías específicas. El manejo de situaciones predisponentes a un alto riesgo de sangrado como el uso de anticoagulantes o antiagregantes representa un reto para el médico especialista en Medicina Interna, dado a que estos pacientes son sometidos a intervenciones quirúrgicas en una frecuencia no despreciable. Su manejo se basa en un análisis profundo de los riesgos trombóticos, de sangrado inherentes a la cirugía y el uso de terapias de reversión.

Por otro lado, el uso de plasma fresco congelado cada vez es menos frecuente dadas las nuevas alternativas como el concentrado de complejo protrombínico en la reversión de anticoagulantes orales. Existe una población, los testigos de Jehová, que genera incertidumbre en su manejo dada la poca evidencia existente. El manejo de este grupo religioso está basado en minimizar la pérdida sanguínea, optimizar el balance de entrega y consumo de oxígeno, aumentar la síntesis de hemoglobina y eritropoyesis, por lo tanto, corregir los defectos de la coagulación.

Por último, cada una de estas intervenciones representa un riesgo, en especial con el uso de transfusiones de hemo componentes. Estas reacciones pueden ser de origen infeccioso como no infeccioso, así como agudas o tardías.

# Abstract

The preoperative medical assessment represents a dynamic and multidisciplinary approach in order to optimize multiple variables prior to the surgical procedure. Therefore, there are multiple myths throughout history regarding the use of blood products and other adjuvant therapies which, through this review, we seek to clarify. For example, anemia is a common syndrome in patients undergoing surgery, it must be addressed in time, a search for the cause must be carried out and appropriate management given in situations of elective surgery. Meanwhile in non-elective patients updated transfusion thresholds have been determined, favoring a restrictive approach.

In that same sense, thrombocytopenia represents a risk factor for perioperative bleeding, platelets transfusion thresholds and other specific therapies are established to reduce this risk. The use of anticoagulants or antiplatelets drugs represent a challenge for the Internal Medicine physician, these drugs predispose to a high risk of bleeding, and given that patients using them undergo surgical interventions at a non negligible frequency, the management is based on an in-depth analysis of the thrombotic and bleeding risks inherent to surgery and the use of reversal therapies.

On the other hand, the use of fresh frozen plasma is becoming less frequent given new alternatives such as prothrombin complex concentrate in the reversal of oral anticoagulants. There is a population, Jehovah's Witnesses, that generates uncertainty because of the limited evidence for preoperative management, it is based on minimizing blood loss, optimizing the balance of oxygen delivery and consumption, increasing hemoglobin synthesis and erythropoiesis, therefore, correcting coagulation defects.

Finally, each of these interventions represents a risk, especially with the use of transfusions of blood products. These reactions can be of infectious or non-infectious origin, as well as acute or delayed.

# Abreviaturas

Hb. Hemoglobina  
DO<sub>2</sub>. Entrega de oxígeno  
VO<sub>2</sub>. Consumo de oxígeno  
O<sub>2</sub>. Oxígeno  
GRE. Glóbulos rojos empacados  
pCO<sub>2</sub>. Presión parcial de dióxido de carbono  
EPO. Eritropoyetina  
ESA. Agentes estimulantes de la eritropoyetina  
VO. Vía oral  
IV. Vía intravenosa  
PTI. Púrpura trombocitopénica inmune  
HLA. Antígenos leucocitario humano  
PFC. Plasma fresco congelado  
PCC. Complejo concentrado protrombínico  
HIT. Trombocitopenia inducida por heparina  
HBPM. Heparina bajo peso molecular  
DOAC. Anticoagulantes directos  
AHA. Asociación americana del corazón  
TADP. Terapia doble antiplaquetaria  
AAS. Ácido acetil salicílico  
UCI. Unidad de cuidados intensivos  
TRALI. Lesión pulmonar aguda relacionado a transfusión  
TACO. Sobrecarga de volumen asociada a transfusión  
HPA-1a: antígeno humano plaquetario 1a

# Objetivos de la investigación

## Objetivo general:

1. Realizar una revisión basada en la evidencia del manejo preoperatorio con hemo componentes y otras terapias adyuvantes.

## Objetivos específicos

1. Describir el manejo de la anemia en el preoperatorio basado en la evidencia actual.
2. Revisar el manejo preoperatorio de la trombocitopenia basado en la evidencia actual.
3. Analizar las estrategias de manejo con hemo componentes y terapias adyuvantes de los pacientes con alto riesgo de sangrado secundario al uso de anticoagulantes y antiagregantes en la valoración preoperatoria.
4. Establecer las recomendaciones en el manejo preoperatorio de hemo componentes y otras terapias adyuvantes en situaciones especiales como los pacientes con hepatopatía crónica y los Testigos de Jehová.
5. Enunciar las principales características de las reacciones transfusionales y su manejo.

# Introducción

La idea del presente trabajo surge por la necesidad de realizar un compendio actualizado que abarque tanto la fisiología, las características de los hemo componentes, así como las indicaciones preoperatorias. Con base en ello, la optimización del manejo de estos basado en la evidencia, con el fin de evitar al máximo sus efectos adversos.

Constantemente los especialistas se exponen a pacientes con enfermedades crónicas quienes requieren ser llevados a sala de operaciones, así como pacientes quirúrgicos los cuales requieren de recomendaciones para el correcto manejo de sus hemo componentes y otros productos, a saber el hierro, factores de la coagulación, entre otros.

Por lo tanto, el manejo de hemo componentes se basa en la aplicación a tiempo de la evidencia médica y quirúrgica con tal de mantener estable la concentración de hemoglobina, optimizar la hemostasia y disminuir la pérdida sanguínea en un esfuerzo de mejorar los resultados de la intervención. Con ello derrumba el dogma que pone a la transfusión de glóbulos rojos como la base del manejo y coloca al paciente en el centro de las estrategias implementadas con tal de dar los productos en el tiempo adecuado. Está basado en tres pilares: optimizar el volumen sanguíneo y masa eritrocitaria, minimizar la pérdida sanguínea, así como mejorar la tolerancia a la anemia <sup>1,2,3</sup>.

Este cambio en el paradigma no puede darse sin la colaboración multidisciplinaria de anestesiólogos, cardiólogos, intensivistas, gastroenterólogos, hematólogos y cirujanos que permitan captar a los pacientes de cirugía electivos y optimizar las variables ya descritas de forma oportuna para llevar al paciente al procedimiento quirúrgico de la manera óptima. Y en el caso de cirugías urgentes o de emergencia que se comprenda la evidencia actual acerca del manejo de dichas variables. En caso contrario se continuará con la misma inercia de los últimos años, en otras palabras, la valoración preoperatoria sea vista solo como un requisito y que se sigan suspendiendo cirugías con el daño emocional y físico implicado tanto para el paciente como a la seguridad social <sup>4</sup>.

Cabe resaltar que la mayoría de la literatura se centra en el manejo del paciente con cirugías de urgencia y emergencia. Sin embargo, se incluyen dentro de lo posible las pautas en cirugías electivas.

## **Marco Teórico**

## Anemia en el preoperatorio

La anemia se define como un nivel de hemoglobina (Hb) menor a 13g/dL y 12g/dL en hombres y mujeres respectivamente <sup>5</sup>. Los pacientes hospitalizados **y**, en especial los pacientes críticos**s**, experimentan un descenso de la hemoglobina durante la hospitalización <sup>6</sup>.

En dos estudios en pacientes críticos, el primero de ellos de más de mil pacientes y el segundo de 4892 pacientes, se observó que un 80 % de los pacientes presentan anemia, y hasta un 25 % de los mismos se egresan con niveles de Hb menores a 9g/dL <sup>7, 8</sup>.

En otras poblaciones como por ejemplo los adultos mayores hospitalizados se documentó que hasta un 50 % presentan anemia. Otro grupo de relevancia son las mujeres embarazadas, las cuales en países en vías de desarrollo presentan en un 51 % anemia. Dicha estadística no se escapa de los pacientes quirúrgicos en donde en un estudio de 97 443 pacientes se documentó una prevalencia de 27.8 % de anemia <sup>9, 10, 11</sup>.

Si bien es cierto el mayor descenso de la hemoglobina ocurre en los primeros días de hospitalización, la anemia puede persistir posterior al egreso en un 77 % de los pacientes<sup>6</sup>.

La etiología de la anemia es compleja y en gran cantidad de ocasiones multifactorial <sup>6</sup>. Entre los mecanismos más frecuentes se encuentra la disminución de la producción de glóbulos rojos la cual puede ser secundaria a supresión de la médula ósea por una menor respuesta a la eritropoyetina en estados proinflamatorios, a deficiencia de sustrato como hierro, vitamina B12 y folatos, así como la lesión renal. Otro de los mecanismos es la pérdida sanguínea la cual puede ser secundaria a la enfermedad de fondo o iatrogénica secundaria a procedimientos o flebotomía <sup>12, 13</sup>.

Toda esta evidencia permite contextualizar lo frecuente que es el síndrome anémico de las poblaciones de pacientes objeto de verificación en este estudio, en suma, frecuentemente expuestos.

La anemia se correlaciona con mal pronóstico en especial en pacientes añosos como en pacientes con enfermedades crónicas. A saber, representa un factor de riesgo independiente en cuanto a mortalidad en cirugía cardíaca como no cardíaca <sup>14, 15</sup>.

En los pacientes quirúrgicos hasta un tercio presentan anemia, especialmente en cirugía cardíaca. En dicha población inclusive la anemia leve se correlacionó con un peor pronóstico <sup>16, 1</sup>.

Por su parte, en una cohorte retrospectiva de 227 425 pacientes de pacientes llevados a cirugía no cardíaca, la anemia preoperatoria se asoció con un aumento del 42 % de la mortalidad posoperatoria e inclusive la anemia leve fue asociada, en otro estudio de 23 348 pacientes sometidos a cirugías electivas y laparoscópicas, a infarto agudo al miocardio, eventos cerebrovasculares, lesión renal y muerte a 30 días <sup>17</sup>. <sup>18</sup>. En un estudio retrospectivo multicéntrico de 3500 pacientes sometidos a cirugía cardíaca se documentó que tanto la anemia perioperatoria, así como la terapia transfusional se asoció con efectos adversos. Con respecto a la terapia transfusional la misma se asoció a lesión renal aguda, infección del sitio quirúrgico y mayor estancia hospitalaria <sup>19, 1</sup>.

Esta asociación también se ha identificado en la población sometida a cirugía no cardíaca, correlacionándose tanto a un aumento en el riesgo de transfusiones, como a morbilidad y mortalidad a 30 días <sup>20</sup>.

Por otro lado, la normalización de la hemoglobina se ha asociado con la reducción de morbilidad en ausencia de transfusiones<sup>1</sup>. Lo cual lleva a un dilema, dado a que, como la evidencia lo ha demostrado tanto la anemia como la terapia transfusional se correlacionaron con un peor pronóstico, sin embargo, la normalización de la Hb es beneficiosa. Por ende, en las próximas secciones se describirán algunas opciones disponibles con tal de alcanzar dicho objetivo.

### *Aspectos fisiopatológicos relevantes de la anemia:*

El hematocrito óptimo del ser humano es de (45-48 %) el cual permite mantener un contenido de oxígeno de 20ml/dL. En el momento en que un paciente presenta anemia, se produce una compensación cardiovascular, con un aumento del gasto cardíaco mediado por la disminución de la viscosidad sanguínea y el aumento del tono simpático. Sin duda la viscosidad sanguínea genera una disminución de la resistencia

de la sangre en el torrente sanguíneo y, con ello, un aumento del retorno venoso, mientras tanto el aumento del tono simpático produce un aumento de la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica. Adicionalmente dicha disminución de la resistencia y el aumento del gasto cardíaco ocasionan, a nivel de la microcirculación, una disminución del tiempo de tránsito del glóbulo rojo en los capilares y, en el caso del oxígeno, el cual es un gas limitado por perfusión puede verse afectada la transferencia de oxígeno a la hemoglobina <sup>21, 22</sup>.

La oferta y la demanda de oxígeno son fundamentales para entender las consecuencias de la anemia. La entrega de oxígeno representada como DO<sub>2</sub> proviene del producto de gasto cardíaco y contenido arterial de oxígeno, siendo lo normal 15ml/kg/min. Mientras tanto el consumo de oxígeno proviene del producto del gasto cardíaco y la diferencia arteriovenosa del contenido de oxígeno <sup>21, 23</sup>.

Por consiguiente, la relación fisiológica de los mismos es de 5:1. Sin embargo en pacientes que tienen una disminución de la entrega arterial de oxígeno como sucede en la anemia, dicha relación disminuye, pues el VO<sub>2</sub> se mantiene sin cambios, llevando a un punto clave, a saber, la relación 2:1, en donde se inicia el metabolismo anaerobio<sup>24</sup>.

El hecho de llegar a ese punto crítico dependerá de los mecanismos compensatorios, así como su consumo basal. Tanto los pacientes quirúrgicos como los pacientes con alguna patología médica descompensada pueden tener un aumento del consume basal, por lo cual se necesita una mayor entrega de oxígeno con tal de superar la relación previamente descrita <sup>21</sup>.

Otro aspecto para tomar en cuenta es la tolerancia a la anemia de los pacientes. La anemia crónica compensada es bien tolerada a menos de que exista un aumento en el consumo de oxígeno como lo podría ser el momento quirúrgico.

En la práctica moderna lo ideal es que la indicación de transfundir dependa de una estrategia individualizada y no de cortes predeterminados. Sin embargo, la primera de las estrategias mencionadas tiene dos problemas principales. En primer lugar, los pacientes tienen capacidades distintas de compensar el desequilibrio aporte-demanda. En segundo lugar, los indicadores del desequilibrio, ya descrito, en ocasiones son poco confiables para determinar la presencia de hipoxia tisular. Uno de ellos es la saturación venosa central, la cual resulta la forma más sencilla y rápida de analizar el estado de oxigenación, en el caso que

se encuentre disminuida implica la existencia de una alta extracción de O<sub>2</sub> comparada con el aporte, sin embargo, valores normales o elevados puede estar presente tanto en condiciones en que exista o no exista hipoxia tisular <sup>25, 26</sup>.

Dada la incertidumbre ya descrita se describirán las recomendaciones más actuales en el manejo de la anemia perioperatoria.

### *Tamizaje preoperatorio de la anemia*

En primer lugar, el manejo depende de dos factores como por ejemplo el tiempo con el cual se detecte la anemia y el tiempo en que se realizará la cirugía.

En pacientes llevados a cirugías electivas, entre más temprano, idealmente entre 4 y 6 semanas previo al procedimiento, se identifique la anemia existe una mayor oportunidad de buscar su causa y poder optimizar los valores sin necesidad de tratamiento transfusional, tema que se describirá en las próximas secciones y en el flujograma 1 de los anexos <sup>20</sup>.

Según lo anterior, también se pueden presentar pacientes que requieren de una cirugía de urgencia, emergencia o tiempo sensible que no se pueden someter a un proceso tan estricto de optimización para los cuales existen otras estrategias descritas en las próximas secciones.

### *Terapia transfusional en el manejo de anemia:*

Anualmente en Estados Unidos se transfunden once millones de unidades de glóbulos rojos empacados (GRE). Por tanto, los hemo componentes son recursos escasos que involucran un gasto para los sistemas de salud. A pesar de las pruebas realizadas a la sangre y a los donantes, aun existe un riesgo bajo de transmisión de infecciones, al igual que reacciones hemolíticas como sobrecarga circulatoria, siendo estas últimas dos las principales causas de muerte relacionadas a terapia transfusional. Además, se calcula que el riesgo de muerte es de 1:100 000 transfusiones <sup>27, 28, 1</sup>.

Cada unidad de GRE se preserva en una solución que permite refrigerarlos hasta por 42 días a 4 C. Durante el almacenaje los glóbulos rojos presentan un cambio en su forma y función, además una pérdida de sustancias hacia el líquido extracelular, cambios conocidos como lesión de almacenaje. Estas alteraciones afectan la funcionalidad de los GRE in vitro <sup>6, 29, 1</sup>.

Con respecto al almacenamiento, existen varios efectos teóricos. Los glóbulos rojos van a perder con el tiempo potasio hacia el extracelular, también las reservas de 2,3 difosfoglicerato se disminuyen. Teóricamente esto genera que la curva de disociación de la hemoglobina se disocie hacia la derecha, llevando a una mayor afinidad de la hemoglobina al oxígeno y menor entrega a los tejidos <sup>30</sup>.

Este efecto desaparece en las primeras horas, pero puede ser significativo en el contexto transfusión masiva. Colateralmente, los GRE presentan un aumento de los niveles de amonio, pCO<sub>2</sub> y disminución del pH, aspectos que favorecen la entrega de oxígeno a nivel tisular <sup>21</sup>.

En la práctica clínica dichos efectos teóricos se ven levemente reflejados. Un estudio prospectivo aleatorizado a doble ciego analizó a 2400 pacientes comparando GRE de 8 días vs 22 días en promedio sin diferencias en mortalidad o efectos adversos. Al igual un estudio en pacientes de cirugía cardiaca prospectivo aleatorizado, reunió 1100 pacientes en donde a un grupo se le transfundieron GRE de 10 días y a otro grupo de 21 días, no se encontraron diferencias significativas en mortalidad o eventos adversos, solamente el segundo grupo presentó más hiperbilirrubinemia <sup>31, 32</sup>.

### Metas transfusionales

Cada unidad de GRE tiene un hematocrito de 60 % y teóricamente debe aumentar en 1g/dL la hemoglobina del paciente <sup>6</sup>.

A lo largo de los años, existe una controversia con respecto a las metas transfusionales en los pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas. En especial por prácticas muy arraigadas del siglo XX, específicamente de 1942 en donde se utilizaba la regla 10/30 (10g/dL de hemoglobina y 30 % de

hematocrito) como paradigma para la transfusión de glóbulos rojos. Ahora bien, con el tiempo la evidencia se ha ido acumulando y ha permitido cambiar dichas prácticas <sup>33</sup>.

Las indicaciones para la transfusión de glóbulos rojos en el preoperatorio van a depender de su patología de fondo, por lo cual se discutirán las metas con ejemplos de distintos tipos de poblaciones de pacientes, éstas se resumen en la tabla 1 de los anexos.

**Población general:** en primer lugar, se encuentra la población general. Como anteriormente se describió desde el punto de vista fisiológico los límites de compensación que toleran los pacientes dependen de múltiples factores, por ejemplo sus comorbilidades, la edad, la tasa metabólica basal, los niveles de eritropoyetina (EPO) y su estado nutricional lo cual complica la determinación de una meta transfusional <sup>34</sup>.

En un metaanálisis de 31 estudios que abarcó 12 000 pacientes se comparó la terapia transfusional con valores gatillo para la transfusión de Hb de 7-8g/dL vs 9-10g/dL, en donde se disminuyó en un 43 % la probabilidad de recibir una transfusión de GRE en el primer grupo, sin documentarse diferencias significativas en cuanto a mortalidad a 30 días ni en puntos secundarios como neumonía, evento cerebrovascular, infarto agudo al miocardio y tromboembolismo. Sin embargo, estos hallazgos no se pueden generalizar a todos los subgrupos de pacientes por lo cual se han realizado estudios en algunas subpoblaciones <sup>35,27</sup>.

**Enfermedad Cardiovascular:** con respecto a los pacientes con enfermedad cardiovascular algunos estudios han demostrado beneficio en metas menos restrictivas. Los pacientes llevados a cirugía cardiaca están, entre los pacientes quirúrgicos, más expuestos a transfusiones de GRE. Inicialmente en el estudio TITRe2, realizado en 2007 pacientes adultos llevados a cirugía cardiaca no de emergencia en donde se documentó que el uso de terapia transfusional restrictiva definida como un gatillo para realizar transfusión de GRE menor a 7.5g/dL aumentó la mortalidad a 90 días, sin cambios en la mortalidad de 30 días con respecto a una meta liberal de 9g/dL. En otro metaanálisis de 41 estudios y más de 3000 pacientes con enfermedad cardiovascular tanto aguda como crónica, sin incluir pacientes de cirugía cardiaca se documentó un mayor riesgo de infarto agudo al miocardio, paro cardiaco y síndrome coronario agudo con la estrategia

restrictiva definida como un gatillo para la transfusión de 8g/dL en contra de una estrategia liberal de 10g/dL 34, 36, 37, 38.

Sin embargo, no todos los estudios han arrojado resultados similares, en el estudio TRICS III, en una población de 5243 pacientes con EUROSCORE de 6 o más (definidos como moderado-alto riesgo) llevados a cirugía cardíaca, la más grande entre los estudios, se aleatorizaron hacia terapia restrictiva con tal de mantener Hb mayor a 7.5g/dl vs liberal con Hb mayor a 9.5g/dl intraoperatoria y mayor a 8.5g/dl en salón general. En dicho estudio no se documentó ninguna diferencia en la mortalidad, ni en puntos secundarios como infarto agudo al miocardio, eventos cerebrovasculares, lesión renal aguda, reingresos o visitas al servicio de emergencias 39, 40.

Por ende, los autores concluyen que se prefiere mantener una estrategia restrictiva entre 7-8g/dL en paciente de cirugía cardíaca, específicamente, el consenso internacional de manejo de hemo componentes recomienda una meta de 7.5g/dl, con la aclaración que existe incertidumbre en otros grupos como enfermedad coronaria o falla cardíaca 41.

Dada la controversia entre estudios se realizó un metaanálisis que abarcó 37 estudios de más de 19 000 pacientes con enfermedad cardiovascular en donde se determinó que no existía diferencia entre la estrategia transfusional liberal con metas entre 9-10g/dL contra restrictiva con metas entre 7-8g/dL en términos de mortalidad a 30 años, con una disminución en el uso de hemo componentes de 24 %. Con la excepción de un subgrupo de pacientes con infarto agudo al miocardio en donde se demostró un aumento en la mortalidad a 30 días con la estrategia restrictiva 42, 43, 44.

Por su parte, en pacientes con enfermedad arterial coronaria existe una inadecuada compensación para aumentar la entrega de oxígeno de tiempos de estrés como la cirugía, así mismo en la presencia de anemia. El estudio más relevante al respecto es un metaanálisis de 11 estudios en dicha población en donde se comparó una estrategia restrictiva con un gatillo de Hb para la terapia transfusional de 8g/dL en contra de una estrategia liberal de 10g/dL, en el mismo no hubo diferencia significativa en mortalidad a 30 días. Por ende, la recomendación es seguir la meta restrictiva de 8g/dL 38, 34.

**Malignidades hematológicas:** otro grupo corresponde a los pacientes con malignidades hematológicas en donde un metaanálisis de 6 estudios para un total de 240 pacientes, 213 de ellos con leucemia aguda en

quimioterapia, por lo tanto se determinó que una estrategia restrictiva con hemoglobina meta entre 7-9g/dl vs liberal de 8-12g/dl se asocia con disminución de la mortalidad, sangrado, estancia hospitalaria y reduce la exposición a hemo componentes <sup>45</sup>.

**Sepsis:** históricamente se han tenido un manejo predominantemente liberal en cuanto a la transfusión de glóbulos rojos en dicha población, inclusive recomendándose en las guías de supervivencia de la sepsis. Sin embargo, en estudios posteriores, siendo el más grande realizado en 2014, se analizó un total de 988 pacientes de forma aleatorizado controlado ya sea a manejo restrictivo con metas mayores a 7g/dL en contra de metas liberales mayores a 9g/dL. En dicho estudio no hubo diferencia en mortalidad a 90 días y se disminuyó el número de unidades de glóbulos rojos utilizadas, siendo 1 el promedio en el grupo restrictivo en contra de 4 en el grupo liberal. Resultados que han influido y generado cambios en las guías de supervivencia de la sepsis en donde se recomienda un gatillo transfusional de 7g/dL con una meta entre 7-9g/dL <sup>46, 47</sup>.

**Sangrado digestivo alto:** una población que frecuentemente está a cargo de los médicos especialistas en Medicina Interna tanto en hospitalización como en servicios de emergencias corresponde a los pacientes con sangrado digestivo. En tal caso, en pacientes con sangrado digestivo alto que no se encuentren con un estado de inestabilidad hemodinámica, se realizó un estudio controlado aleatorizado de 921 pacientes en donde con el uso de metas restrictivas (7g/dL) en contra de liberaciones (9g/dL) se documentó menor mortalidad a 45 días en el grupo restrictivo, menor resangrado, menores aumentos en gradiente de presión portal y necesidad de transfusiones adicionales. Respaldado en dichos hallazgos el colegio americano de gastroenterólogos recomienda en pacientes con sangrado digestivo alto y bajo una meta de Hb mayor a 7g/dL, a excepción de pacientes con inestabilidad hemodinámica por depleción intravascular <sup>48, 49, 50</sup>.

**Paciente neuro crítico:** otra de las subpoblaciones son los pacientes con una lesión neurológica aguda en especial trauma craneoencefálico y hemorragia subaracnoidea en donde la intención de mejorar la oxigenación cerebral induce al uso indiscriminado de terapia transfusional. Tanto en un estudio aleatorizado de 200 pacientes con TCE, como los pacientes con TCE moderado a severo del estudio TRICC, como un metaanálisis de 311 pacientes se comparó la terapia restrictiva de 7g/dL contra la liberal de 10g/dl sin diferencias en mortalidad o niveles de presión intracraneana. Inclusive en el primer estudio mencionado los pacientes con metas liberales presentaron peor pronóstico funcional y mayores eventos tromboembólicos. Por ende, se recomienda una Hb meta de 7-9g/dL <sup>51, 52, 53, 54</sup>.

**Paciente quemado:** en el paciente quemado también existen estudios. Uno de ellos aleatorizado, controlado, multicéntrico en donde 345 pacientes con un área de superficie corporal quemada de más de 20 % se manejaron ya sea con una estrategia transfusional restrictiva o liberal con gatillos para iniciar la transfusión de Hb menor a 7g/dL vs 10g/dL respectivamente. En dichos pacientes el grupo restrictivo recibió menos transfusiones, 8 contra 16 unidades de hemo componentes y no hubo ninguna diferencia en los resultados como bacteriemias, disfunción órgano blanco, días en ventilación mecánica, tiempo de curación de las heridas o mortalidad a 30 días. Aun así, no existen guías para el manejo transfusional en dicha población <sup>55, 47</sup>.

### *Tratamientos adyuvantes en el manejo de la anemia preoperatoria*

Como anteriormente se describió, cuando se identifica la anemia en el preoperatorio en contextos electivos la corrección de la anemia se debe de hacer dentro de lo posible. Para ello la forma más segura es mediante el uso de hierro e identificación de la causa. Con tal de realizar las intervenciones de forma oportuna se necesita una coordinación temprana entre los servicios quirúrgicos y médicos.

Hierro: el uso de hierro vía oral es barato y fácil de administrar. Existen varias presentaciones disponibles entre ellas el gluconato, el sulfato y el fumarato ferrosos (ver tabla 2 de anexos). Con dosis diarias de 240-720mg, 325-650mg y 325mg respectivamente. Teóricamente promueve la reticulocitosis a los 4-5 días y los

valores de hemoglobina empiezan a mejorar a la segunda semana. Sin embargo, dada su baja biodisponibilidad y tolerancia hacen que los pacientes puedan tardar hasta 3-6 meses para reestablecer sus reservas de hierro haciéndolo poco práctico en la valoración preoperatoria. Existen pocos estudios al respecto. En un estudio aleatorizado controlado de 45 pacientes sometidos a cirugía colorrectal, el uso de sulfato ferroso 200mg tres veces al día VO por 2 semanas generó un aumento de la hemoglobina y disminución del requerimiento transfusional el día de la cirugía. Otros estudios observacionales concordaron al demostrar una disminución en requerimientos transfusionales. En pacientes sometidos a cirugía ortopédica el uso de hierro en conjunto con vitamina C y ácido fólico VO por 30-45 días disminuyó el requerimiento transfusional, la mortalidad a 30 días y la estancia hospitalaria <sup>20, 56, 57</sup>.

Por ende, el uso de hierro vía oral toma un papel en pacientes en donde existe tiempo suficiente previo a la cirugía (6-8 semanas) y tiene datos de ferropenia <sup>58</sup>.

El uso de hierro intravenoso (IV) tradicionalmente se ha utilizado para pacientes intolerantes al hierro VO o que no responden al mismo. Sin embargo, con el tiempo este paradigma ha ido cambiando dada la eficacia de éste y a la mejoría en las formulaciones disponibles, las cuales se pueden consultar en la tabla 2 de anexos. Dentro de las ventajas, genera un aumento más inmediato de la hemoglobina, en comparación con la presentación oral, se presentó este aumento de en un 75 % de los pacientes a los 10-14 días. Igualmente es mejor tolerado lo cual lo hace un elemento idóneo para la optimización rápida del hierro como en el contexto preoperatorio. La mayoría de los estudios han demostrado una disminución en la terapia transfusional, tiempo de estancia hospitalaria y recuperación de la anemia. Un ejemplo de ello es un estudio observacional de 2547 pacientes llevados a cirugía ortopédica en donde se demostró que la administración hasta 5 días preoperatoria de 200-600mg IV de hierro se asoció a la disminución de los puntos ya mencionados. Igualmente, en el estudio PROTECT un estudio aleatorizado controlado a doble ciego, se documentó con el uso de una dosis de 1000mg de isomaltosa de hierro una reducción en la anemia posoperatoria en pacientes llevados a cirugía electiva coronaria. La cantidad requerida de hierro se obtiene por medio de la fórmula modificada de Ganzoni <sup>57, 59, 60, 61</sup>. C

Fórmula modificada de Ganzoni:  $\text{Peso (kg)} \times [15\text{-Hb actual g/dL}] \times 2.4 + 500$

Utilizando dicha fórmula en un total de 4641 pacientes derivados de 7 estudios se documentó que el déficit promedio era de 1500mg y el uso de 1500mg de hierro comparado con 1000mg resultó en una mejoría mayor y más rápida de la Hb <sup>57</sup>.

El hierro IV ha demostrado otros beneficios, por ejemplo, en un estudio aleatorizado controlado de pacientes anémicos con cáncer colorrectal aumentó los puntajes de calidad de vida <sup>62</sup>.

También existe evidencia en pacientes críticos. En el estudio multicéntrico, aleatorizado controlado con placebo denominado IRONMAN el uso de 500mg de carboximaltosa férrica en un total de 140 pacientes críticos con Hb menor a 10g/dL, ferritina menor a 1200 y porcentaje de saturación de transferrina menor a 50 % no disminuyó el número de GRE transfundidos en la hospitalización, sin embargo, se asoció con un mayor nivel de Hb al egreso <sup>63</sup>.

Estos hallazgos se revisaron en un metaanálisis de Cochrane en donde se reiteró que el uso de hierro IV aumentó los niveles de hemoglobina previo a la cirugía, con evidencia débil hacia la disminución de requerimiento transfusional, morbilidad o mortalidad <sup>20</sup>.

Uno de los temores a la hora del uso de hierro IV es su seguridad. Las primeras generaciones de este contienen un centro de dextrano el cual es el responsable de estas sin embargo con las nuevas generaciones como lo es el gluconato de hierro, la sacarosa de hierro, la carboximaltosa y la isomaltosa 1000 han mejorado su seguridad y biodisponibilidad. Otro de los efectos adversos es el aumento teórico del riesgo de infección, pues el hierro es un componente para el crecimiento de patógenos. Sin embargo, en un metaanálisis de 103 estudios con un total de más de 10 000 pacientes tanto en pacientes quirúrgicos como no quirúrgicos, al igual que un estudio en pacientes ortopédicos no se documentó un aumento en el riesgo de infecciones. Con respecto a las reacciones anafilácticas severas las mismas pueden suceder en 1:250 000 administraciones, por lo cual los centros deben estar preparados para el manejo de ellas. La dosis recomendada se basa en la fórmula de Ganzoni como anteriormente descrito y la cantidad de hierro aplicada depende de su presentación <sup>20, 64, 65, 66</sup>.

Análogos sintéticos de la eritropoyetina (ESA): el uso de ESA no se recomienda en pacientes críticos en base a su falta de eficacia y un riesgo indeterminado de daño <sup>67</sup>.

Sin embargo, la evidencia ha ido evidenciando que en ciertas poblaciones de pacientes puede haber un beneficio de dicha intervención, en un metaanálisis se demostró que el uso de EPO aumenta los niveles de hemoglobina y disminuye el requerimiento transfusional en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de rodilla y cadera, al igual que cirugía cardíaca <sup>68, 69</sup>. Aun así la interpretación de estos estudios resulta compleja dado a que las dosis utilizadas, desde 20 000-40 000 U por semana y la duración del tratamiento o desde 4 semanas hasta el día previo a la cirugía, es muy variado.

Inclusive se ha demostrado en estudios de tipo metaanálisis que el uso de hierro IV en conjunto con EPO disminuyen más el requerimiento transfusional al uso de solo hierro IV sin aumento de efectos adversos. Siendo más evidente en pacientes sometidos a cirugía cardíaca y ortopédica y no así a cirugía colorrectal <sup>20</sup>.

Dicho efecto es duradero en el tiempo, como se demostró en un estudio en pacientes de 10006 pacientes sometidos a cirugía cardíaca ya sea con anemia o ferritina menor a 100ug/l en donde el uso de carboximaltosa férrica a 20mg/kg con eritropoyetina alfa 40 000 U un día previo a la cirugía disminuyó el requerimiento transfusional hasta 90 días posoperatorio <sup>70</sup>.

Con respecto a los efectos adversos como lo son el aumento de eventos tromboembólicos, eventos cerebrovasculares y mortalidad los mismos se han documentado en pacientes con altas y prolongadas dosis. Otro problema es el precio de dicha intervención, por lo cual las guías actuales recomiendan individualizar cada paciente y preferir su uso en pacientes con anemia de enfermedad crónica o Testigos de Jehová <sup>71</sup>.

En resumen, el consenso internacional en el manejo de la anemia perioperatoria recomienda el uso de hierro preoperatorio en los pacientes con ferritina menor a 30ug/L, porcentaje de saturación de la transferrina menor a 20 % o ferritina menor a 100ug/L con el objetivo de una hemoglobina mayor a 13g/dL. Sumado a una detección oportuna y una búsqueda de la causa de la ferropenia <sup>57</sup>.

## **Manejo de plaquetopenia**

Las plaquetas son esenciales para la fase inicial de la hemostasis. Posterior a la exposición de los componentes subendoteliales, las mismas se adhieren por medio del factor de von Willebrand y otras proteínas, llevando a la activación y liberación de gránulos que contienen factor V, fibrinógeno, factor de von Willebrand, calcio que son fundamentales en la formación del coágulo por medio de uniones interplaquetarias de fibrinógeno y formación de fibrina por medio de la trombina <sup>30</sup>.

Asimismo, en la base de datos de NSQIP que abarca 3 884 400 pacientes sometidos a cirugía electiva no cardiaca entre 2006-2016 se documentó una incidencia de trombocitopenia de 8.1 %. Además, se demostró un aumento de la mortalidad y transfusiones de hemo componentes en relación con el mayor grado de trombocitopenia <sup>72</sup>.

Los pacientes con conteos reducidos de plaquetas se encuentran en mayor riesgo de sangrado perioperatorio. Por otro lado, el uso de transfusiones de plaquetas implica riesgos. El uso liberal de plaquetas se ha asociado a peor pronóstico en pacientes críticos, sin embargo, existen pocos estudios de calidad en el perioperatorio <sup>73</sup>.

Según lo anterior, la trombocitopenia se define como conteos menores a 150 000/uL y representa uno de los hallazgos más comunes de laboratorio en el paciente sometidos a cirugía <sup>74</sup>.

Por su parte, los mecanismos contribuyentes más frecuentes en el perioperatorio son pseudotrombocitopenia, hemodilución, consumo plaquetario, disminución de la producción plaquetaria, secuestro plaquetario y destrucción autoinmune. El conocimiento de los diversos mecanismos es fundamental, pues el tratamiento de la enfermedad subyacente reduce la mortalidad y mejora el conteo plaquetario <sup>73</sup>.

Entre las etiologías más frecuentes en el contexto perioperatorio **y, en especial,** en el paciente crítico está sepsis, cirrosis, trastornos de la médula ósea, microangiopatías trombóticas, trastornos inducidos por el embarazo como la preeclampsia, el síndrome de HELLP, el desprendimiento de placenta, inducidos por drogas como la ampicilina, la vancomicina, la piperacilina, la heparina y los quimioterapéuticos <sup>73</sup>.

Además, tanto en cirugía ortopédica, cardíaca, vascular y abdominal la cirugía por si sola puede generar una disminución en el conteo plaquetario entre el día 2 y 4 secundario a la pérdida sanguínea y el proceso inflamatorio causado por el daño a los tejidos, volviendo a normalidad entre los días 5 y 7 posquirúrgicos <sup>73</sup>.

Existe otra entidad por tomar en cuenta que se presenta de forma más frecuente con respecto a la trombocitopenia en el paciente preoperatorio y es la disfunción plaquetaria <sup>75</sup>. Entre las causas se encuentra la sepsis, la coagulopatía por trauma, el uso de antiplaquetarios, causas metabólicas como la uremia y causas hereditarias no diagnosticadas de previo como la enfermedad de von Willebrand, para las cuales es fundamental indagar en la historia de sangrado de los pacientes <sup>73, 76</sup>.

### *Estrategias transfusionales*

Los concentrados de plaquetas se preparan por medio de la unión de plaquetas derivadas de la sangre total de varios donantes o por medio de aféresis de un mismo donante, lo cual varía según cada región. Todas las unidades corresponden al mismo grupo sanguíneo. Un "pool" de plaquetas se conforma por medio de 4 a 6 unidades de plaquetas. Cada unidad aumenta en aproximadamente 7000/uL de plaquetas a un adulto de 70kg. Por ende, cada unidad de plaquetas contiene 60ml aproximadamente de plasma y pequeños números de GRE y leucocitos. En el caso de los concentrados de plaquetas obtenidos por aféresis se componen de 4-6 unidades del mismo donante y contienen de 200 a 400ml de plasma <sup>30, 73</sup>.

Los concentrados de plaquetas usualmente contienen entre  $2-6 \times 10^{11}$  plaquetas y tiene una vida media corta de 4-7 días a temperatura ambiente <sup>77</sup>.

Colateralmente, el tiempo de almacenaje influye en el aumento plaquetario en el paciente, pero no en puntos duros como sangrado o mortalidad. Por lo tanto, una de las nuevas técnicas de almacenaje se basa en mantenerlas a 4 C con tal de reducir el crecimiento bacteriano y prolongar el tiempo de este, sin embargo, existe poca información acerca de su seguridad y eficacia <sup>73, 78</sup>.

La transfusión de plaquetas debe ser en la medida de lo posible ABO compatibles con tal de evitar reacciones transfusionales por anticuerpos Anti-A-B en el plasma del donante que se unan a los glóbulos rojos del paciente. El aumento del conteo plaquetario en paciente quirúrgicos y críticos es menor secundario al aumento del consumo de estas. En otras poblaciones como los pacientes poli transfundidos o mujeres multíparas pueden existir anticuerpos anti-antígenos leucocitarios humanos (HLA) clase I, por lo cual el aumento del conteo es menor. Una población para tomar en cuenta son los pacientes con plaquetopenia inducida por mecanismos autoinmunes como la purpura trombocitopénica inmune (PTI) o drogas, en los cuales la transfusión solamente se realiza en situaciones de emergencia <sup>73, 79</sup>.

Si bien es cierto la trombocitopenia es un factor de riesgo para el sangrado e idealmente se debe buscar la causa y corregirla en pacientes electivos, esto no siempre es posible previo a las cirugías, especialmente, si son de urgencia o emergencias, por ello se ha buscado establecer protocolos de transfusión. Aun así, no existe evidencia sólida para determinar cortes seguros con un bajo riesgo de sangrado en intervenciones invasivas, los cuales se resumen en la tabla 4 de anexos. Siendo la mayoría de las recomendaciones dadas por consenso de expertos. De forma similar, no existe una correlación lineal entre los conteos plaquetarios y el sangrado, pues según la patología pueden existir alteraciones funcionales de las plaquetas. Un claro

ejemplo es la PTI en donde los conteos plaquetarios son bajos, pero con plaquetas con una función aumentada por lo cual el riesgo de sangrado es bajo aun con conteos de 20 000 a 30 000/uL <sup>80, 81</sup>.

Un corte mayor a 50 000/uL plaquetas es aceptable para la mayoría de las cirugías, mientras tanto para la cirugía de sistema nervioso central y retiniana se prefieren cortes mayores a 70-100 000/uL dadas las consecuencias de un sangrado en dicho sitio. Para otros procedimientos, como la punción lumbar, requiere un corte mayor a 40 000 /uL, el catéter epidural mayor a 80 000/uL, broncoscopia mayor a 50 000/uL <sup>80</sup>. Ahora bien, con respecto a los catéteres venosos centrales en un estudio reciente de no inferioridad aleatorizado de 373 pacientes se documentó dos veces más riesgo de sangrado en los pacientes con trombocitopenia severa en rango de 10 000 a 50 000 no transfundidos en contra de los transfundidos profilácticamente <sup>82</sup>. En caso de pacientes con consumo excesivo plaquetario, por ejemplo en casos de choque hemorrágico por trauma, se recomienda la transfusión masiva y mantener niveles plaquetarios mayores a 100 000/uL <sup>83</sup>.

#### *Otras estrategias de manejo:*

En casos en donde el tiempo lo permite, a saber en las cirugías electivas, se pueden planificar otras estrategias según la patología subyacente.

Esteroides: son la primera línea en pacientes con purpura trombocitopénica autoinmune, en un metaanálisis de 9 estudios con 1198 pacientes se documentó que el uso de dexametasona 40mg al día por 4 días permite un aumento de la trombocitopenia más rápido comparado con la prednisona, este aumento plaquetario ocurre en los primeros 2-5 días con un pico entre el día 7-28 <sup>84</sup>.

Inmunoglobulina intravenosa: constituye otra alternativa al tratamiento de PTI, en este caso permite un aumento más rápido del conteo plaquetario siendo importante en procedimientos urgentes. La dosis usual es de 1mg/kg, la cual genera un aumento del conteo entre las 24-48h, sin aumento en los eventos trombóticos <sup>85</sup>.

Análogos del receptor de trombopoyetina: representa otro producto que puede ser utilizado, estos Análogos generan un aumento de aproximadamente 50 000/uL plaquetas en 5 días con un pico entre 12 a 14 días. Uno de ellos denominado eltrombopag, por su parte en un estudio aleatorizado de 92 pacientes se

XXX

documentó que es no inferior a la IVIG, llevando al 78 % de los pacientes a las metas de conteo plaquetario en pacientes con PTI, pero con mayor riesgo de trombosis <sup>80, 86</sup>.

Además estos medicamentos también se utilizan en pacientes con cirrosis hepática. Tanto el avatrombopag, eltrombopag como el lusutrombopag están aprobados para dicho uso. Ante todo se deben iniciar entre 10-14 días previo a la cirugía. Un metaanálisis de 8 estudios controlados aleatorizados y más de 1200 pacientes con cirrosis hepática confirmó su eficacia aumentando los conteos plaquetarios preoperatorios a valores mayores a 50 000/uL, por lo tanto disminuyó la transfusión de hemo componentes y el sangrado peri-procedimiento sin aumento en el riesgo de trombosis <sup>87</sup>.

Desmopresina: es un análogo de vasopresina que actúa, principalmente, a nivel plaquetario induciendo la liberación de multímeros del factor de von Willebrand. La misma se aplica por vía nasal, intravascular, subcutánea y se ha utilizado tanto en pacientes con hemofilia A como la enfermedad de von Willebrand. En pacientes urémicos también mejora la función plaquetaria, pero sin beneficio demostrado en estudios aleatorizados. A pesar de la falta de evidencia sólida, se utiliza como un agente en pacientes trombocitopénicos asociados con uremia o refractariedad a las transfusiones. Entre sus efectos adversos está la hiponatremia y la taquifilaxia secundaria a la depleción del factor de von Willebrand a nivel endotelial <sup>88, 89</sup>.

Antifibrinolíticos: tanto el ácido amino caproico como el ácido tranexámico son dos análogos sintéticos del aminoácido lisina, los cuales se unen al plasminógeno e interfieren su interacción con la fibrina, al mismo tiempo disminuye la lisis del coágulo. Estos agentes han demostrado, en paciente no trombocitopénico, una mejoría de la hemostasis, por un lado en pacientes sometidos a cirugía cardiaca y ortopédica, por otro lado como se explicará más Adelante en detalle. Sin embargo, la evidencia es escasa en pacientes trombocitopénicos, con mejoría en una pequeña cohorte de pacientes con PTI. Por ello la indicación es utilizarlo en pacientes refractarios a otros tratamientos o en los cuales la transfusión de hemo componentes no sea aceptada como los testigos de Jehová <sup>88, 90, 91</sup>.

## **Manejo de coagulopatía**

### *Cirugías de alto riesgo de sangrado:*

Como médicos especialistas en Medicina Interna hay que estar familiarizados con el conocimiento de los procedimientos, cirugías con alto riesgo de sangrado y como se ha visto previamente, es fundamental a la hora de tomar decisiones en la valoración preoperatoria, ver tabla 6 de anexos.

Entre las más frecuentes se encuentra el paciente politraumatizado y los pacientes llevados a cirugía cardiaca. Con respecto al paciente traumatizado, las lesiones de extremidades pueden tener tanto alto como bajo riesgo de sangrado, entre estas se asocian con mayor riesgo las fracturas de cadera, pelvis y acetábulo. Se han desarrollado varios modelos de predicción, siendo el mejor de ellos el puntaje de hemorragia severa asociada al trauma desarrollado para pacientes con trauma contuso, por lo tanto con base en dicho puntaje se documentó que el 90 % de los pacientes con un puntaje mayor a 16 requirió de una transfusión masiva <sup>92, 93</sup>.

En los pacientes llevados a cirugía cardiaca el mayor riesgo de sangrado se presenta en reoperaciones, cirugía aórtica, tiempos de bomba extracorpórea prolongada, implantación de dispositivos de asistencia ventricular y trasplante cardiaco <sup>94</sup>.

Igualmente, otros factores, en cualquier tipo de procedimiento, que aumentan, considerablemente, el riesgo de sangrado son la edad mayor a 75 años, la enfermedad renal, hepática, cáncer activo, trombocitopenia y procedimientos de emergencia <sup>93</sup>.

En la actualidad, en los pacientes coagulopáticos y, especialmente, los que se someterán a una intervención quirúrgica, entre ellos el paciente con poli trauma el plan de manejo, se basa en el uso de transfusiones alogénicas y la transfusión de productos que contengan factores de la coagulación, ya sea con plasma fresco congelado (PFC) o concentrados de los mismos. El uso de concentrados que contengan los factores de la coagulación ha tomado un mayor auge, pues permite transfundirlos a una mayor concentración y utilizando, específicamente, los factores faltantes, además permite el menor uso de volumen en las transfusiones. Sin embargo, aun la cantidad de evidencia para dicha práctica está en desarrollo <sup>93, 95</sup>.

### *Plasma fresco congelado*

Uno de los hemo componentes, utilizado a lo largo de la historia, es el plasma fresco congelado. Una unidad de plasma fresco congelado se obtiene de una unidad de sangre total, se debe congelar en las primeras 8 horas de recolectado y contiene todos los factores de coagulación en concentraciones normales, albúmina e inmunoglobulinas. Está libre de GRE, leucocitos y plaquetas, cada unidad contiene, aproximadamente, de 200 a 250ml y debe ser ABO compatible. Dado a que está libre de leucocitos, el riesgo de transmisión de citomegalovirus y enfermedad injerto contra huésped es mínima <sup>30, 96</sup>.

Por otra parte, existen múltiples mitos con respecto a la transfusión de plasma. El plasma representa el segundo hemo componente más transfundido, en ocasiones aplicándose a dosis infra terapéuticas. Se estima que hasta un 55 % de pacientes con INR menor a 2 reciben dosis menores a 2 unidades. En un estudio se modeló el efecto de las transfusiones de plasma sobre el INR, se demostró que entre mayor sea el INR mayor el efecto del plasma sobre el mismo. Adicionalmente se documentó que el uso de 2 unidades de plasma no es suficiente para la corrección del INR, esto sucede dado a que el INR propio del PFC varía entre 0.9-1.3, siendo la dosis recomendada de 15-20ml/kg. Otro aspecto tomado en cuenta es que la relación entre INR y factores de la coagulación no es lineal, en este caso el valor de INR 1.7 es más representativo, pues se correlaciona con una concentración de factores de la coagulación mayor del 30 % y una adecuada hemostasis<sup>97</sup>.

Por otra parte, altos volúmenes de plasma no son tolerados por algunos pacientes, por ello algunos desarrollan sobrecarga circulatoria asociada con la transfusión y, por su parte la lesión pulmonar aguda asociada con la transfusión <sup>96</sup>. Por ende, constituye un hemo componente útil para la corrección de coagulopatías secundarias a la deficiencia de factores como en pacientes con hepatopatías, defectos congénitos de la coagulación, anticoagulación farmacológica. Sin embargo, con el tiempo se han ido buscando otras alternativas.

### *Concentrado de complejo protrombínico*

Una de estas alternativas es conformada por los concentrados del complejo protrombínico. Se componen de los factores II, IX y X para el de 3 factores y el de 4 factores del II, VII, IX, X y las proteínas C y S. El primero de ellos indicado en pacientes con hemofilia B, en donde si bien es cierto permite mantener niveles de factor IX, la administración repetitiva genera acumulación de factor II y X y, con ello un aumento de eventos tromboembólicos. Además los mismos son liofilizados y contienen los factores dependientes de vitamina K. En suma tienen la ventaja con respecto al PFC que pueden ser administrados rápidamente con volúmenes bajos de 20 a 100ml <sup>96, 98, 99</sup>.

Por otra parte, el PCC de 4 factores se desarrolló para la reversión urgente de los antagonistas de vitamina K. En un metaanálisis de 18 estudios con 654 pacientes adultos mayores se demostró el PCC que contiene 4 factores revierte los efectos de la warfarina en 92 % de los pacientes y el de 3 factores en un 75 % de las veces <sup>100</sup>. La dosificación fue probada en el estudio multicéntrico aleatorizado de Kcentra en donde en paciente tratados con Warfarina e INR mayor a 2 que iban a procedimientos quirúrgicos o invasivos, los tratados con Kcentra alcanzaron una mayor hemostasia clínica e INR menores a 1.3 comparado con PFC. Se recomienda en caso de INR de 2-3.9 el uso de 25U/kg, en caso de INR de 4-5.9 el uso de 35U/kg y en caso de INR mayor a 6 el uso de 50U/kg. Además, el tiempo de reversión es de 30 minutos comparado con PFC que es de 3 horas <sup>96,101</sup>.

Con el paso del tiempo, el uso de estos concentrados se ha popularizado dadas sus ventajas desde un punto de vista farmacológica, sin embargo su evidencia aun es escasa en el perioperatorio o en trauma. En un estudio de pacientes llevados a cirugía cardiaca que requirieron corrección de su coagulopatía con factores de la coagulación, los mismos se aleatorizaron a uso de PCC o PFC. A su vez, en el grupo de los tratados con PCC el requerimiento de una nueva intervención hemostática en las siguientes horas fue de un 20 %, mientras tanto en el otro grupo de un 32 % con una diferencia significativa. El número de unidades transfundidas en las primeras 24h fue de 6 contra 14 en el grupo que requirió PFC. Otros dos estudios aleatorizados controlados y uno caso control demostró en pacientes llevados a cirugía cardiaca y aórtica que el uso protocolizado de PCC basado en parámetros de pruebas viscoelásticas redujo los requerimientos transfusionales <sup>92, 102,103,104</sup>.

Ciertamente, en paciente politraumatizados se realizó un metaanálisis de 3 estudios con un total de 840 pacientes en donde el uso de PCC asociado con PFC comparado con el uso de PFC mejoró sobrevida, recuperación clínica y redujo la cantidad de terapia transfusional, sin aumentar los eventos tromboembólicos <sup>105, 106</sup>.

Por ello, tanto la asociación americana del corazón como la asociación americana de eventos cerebrovasculares recomendaron el uso de PCC de 4 factores sobre el PFC en pacientes sobre anticoagulados con hemorragia intracerebral <sup>93</sup>.

Uno de los riesgos del uso de PCC son los eventos tromboembólicos. En un metaanálisis que abarcó 27 estudios y 1032 pacientes incluyendo PCC de 3 y 4 factores para la reversión de antagonista de vitamina K, el riesgo fue de 1.43% <sup>107</sup>. El uso de PCC está contraindicado en coagulación intravascular diseminada, pues al aumentar los niveles de protrombina y factor X se puede inducir un estado procoagulante <sup>96</sup>.

Otro elemento tomado en cuenta es la existencia de trazas de heparina de aproximadamente 4-75U por cada 10ml de PCC, por lo tanto hay un riesgo teórico de HIT <sup>96</sup>.

### *Crioprecipitados*

El fibrinógeno es otro de los factores tomados en cuenta a la hora de plantear el manejo preoperatorio de pacientes coagulopáticos o con riesgo de desarrollarlo según sus factores de riesgo o cirugía. El mismo constituye uno de los factores hemostásicos más críticos para la formación del coágulo. Además, es el primer factor en alcanzar niveles críticos en presencia de sangrado <sup>108</sup>. Los niveles normales son de 200-400mg/dl y mayores de 400mg/dl en pacientes embarazadas en III trimestre <sup>93</sup>.

Los crioprecipitados representan el hemo componente en disposición para la reposición de este. Los mismos se preparan por medio de plasma y contienen fibrinógeno, factor de von Willebrand, factor VIII, factor XIII y fibronectina. El prototipo de los crioprecipitados data de 1956 cuando un producto llamado fracción I-O fue extraído del plasma en la presencia de glicina. De este modo, esa fracción con tal de evitar altas dosis de PFC era utilizada para tratar la deficiencia de fibrinógeno y la hemofilia A <sup>96, 109</sup>. En 1964 se desarrolló el método actual de separación de los crioprecipitados. El mismo se administra en bolsas, cada una derivada de una unidad de sangre total y se suspende en plasma. Se debe mantener en temperatura ambiente por meses y la concentración de fibrinógeno es 10 veces más que en el plasma <sup>110</sup>.

La hipofibrinogenemia se asocia con el sangrado por varios mecanismos. Consecuentemente, en la hemostasis primaria el fibrinógeno es crucial para estabilizar las interacciones entre las plaquetas, resultando el déficit de este en trombos inestables. En la hemostasia secundaria la plaqueta estabilizada por fibrinógeno provee una superficie catalítica para la generación de trombina <sup>111</sup>. De forma paradójica la hipofibrinogenemia se asocia con complicaciones tromboembólicas <sup>96</sup>.

Así pues, la concentración de fibrinógeno plasmática puede caer en patologías como la coagulación intravascular diseminada o posterior a la terapia de recambio plasmático. La presencia de hipofibrinogenemia aislada es rara y debe corregirse solo en casos de sangrado o realización de procedimientos con un corte menor a 100mg/dL. En las guías europeas transfusionales se recomienda un corte de 150-200mg/dL <sup>112</sup>. Se ha asociado dicho valor sérico con resultados de otras pruebas como una amplitud a los 10mm en el ROTEM <sup>96</sup>.

Sin duda, la eficacia hemostática del fibrinógeno depende de procesos enzimáticos como la activación plaquetaria, la generación de trombina y la polimerización activada por el factor XIII, estos mecanismos se conservan en etapas tempranas del sangrado sin embargo posteriormente se pierden. Es por ello que, en ocasiones, aunque esté indicado la transfusión de fibrinógeno es insuficiente en presencia de coagulopatía avanzada <sup>96, 108, 113</sup>.

Cada 5 bolsas o unidades de crioprecipitados en un paciente de 70kg puede aumentar la concentración de fibrinógeno en 35-45mg/dL. La transfusión recomendada es de 3-4 g de concentrado de fibrinógeno, 1 unidad de crioprecipitados cada 5kg de peso o 10U de crioprecipitados hasta 15-20 U de crioprecipitados en los pacientes con sangrado activo <sup>30, 93</sup>.

El uso profiláctico de fibrinógeno ha sido estudiado. En un estudio pequeño aleatorizado controlado, 61 pacientes llevados a cirugía de aorta torácico o toracoabdominal el uso de fibrinógeno con una meta de firmeza del coágulo por ROTEM mayor a 22mm se comparó a placebo, el uso de este disminuyó el requerimiento transfusional. En otro estudio unicéntrico aleatorizado controlado fueron analizados 116 pacientes con cirugía cardíaca de alto riesgo en donde el uso de fibrinógeno también disminuyó la tasa transfusional y el sangrado posoperatorio. Aun así, en algunos estudios dicho efecto no se ha observado, en el estudio REPLACE que abarcó 519 pacientes sometidos a cirugía cardiovascular, el uso de fibrinógeno aumentó el requerimiento transfusional de 3 unidades en el grupo placebo contra 5 unidades en el grupo que recibió fibrinógeno <sup>114, 115</sup>.

Dentro de las contraindicaciones al uso de fibrinógeno se encuentra la historia de reacciones anafilácticas previas, sospecha de trombosis o infarto agudo al miocardio. Entre las reacciones adversas más comunes están la fiebre y la cefalea <sup>96</sup>.

### *Antifibrinolíticos*

Por último, se ha planteado el uso de antifibrinolíticos en estos casos de alto riesgo de sangrado. Por ejemplo, el ácido amino caproico a una dosis de 100mg/kg en bolo y, posteriormente, de 1g por hora durante la cirugía se ha comparado con placebo en estudios aleatorizados controlados tanto en cirugía cardíaca como en reemplazo total de rodilla previo a liberación del torniquete y trasplante hepático, demostrando una disminución en el requerimiento perioperatorio transfusional. Por otro lado, el ácido tranexámico con una dosis variable de 500mg a 1g en bolo y posteriormente en infusión continua de 200-250mg/h durante la cirugía también ha demostrado una disminución en el requerimiento transfusional perioperatorio de cirugía cardíaca y ortopédica, sin aumento en el riesgo trombótico <sup>3</sup>.

### *Manejo perioperatorio de antiplaquetarios y anticoagulantes orales*

Las enfermedades cardiovasculares, a saber los eventos cerebrovasculares, enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica, fibrilación atrial, eventos trombóticos como tromboembolismo venoso periférico y pulmonar constituyen patologías prevalentes en la población de hoy día. Los antiplaquetarios y las anticoagulantes son dos clases de medicamentos frecuentemente utilizados en pacientes encontrados tanto en salones de hospitalización como en la consulta externa <sup>116</sup>.

Conforme la población se vuelve más añosa, el escenario clínico, en el cual uno de estos pacientes debe someterse a un proceso quirúrgico, se vuelve cada vez más frecuente. Se estima que en pacientes con fibrilación auricular un 10-15 % va a requerir la interrupción anual por una cirugía electiva o un procedimiento invasivo <sup>117, 118</sup>.

### Manejo preoperatorio de pacientes con antagonistas de vitamina K

Los antagonistas de vitamina K o también llamados cumarínicos son la terapia base de la anticoagulación en pacientes protésicas mecánicas, mientras tanto, en otras patologías su uso ha sido desplazado por anticoagulantes directos. Aun así, en este medio es el anticoagulante más frecuentemente disponible.

La biodisponibilidad de estos fármacos es, prácticamente, de un 100 %, actúan bajo la inhibición de la enzima epóxido reductasa, la cual es necesaria para el reciclaje de la vitamina K oxidada a un estado reducido, por lo tanto es necesaria para la producción hepática de los factores II, VII, IX, X. Por su parte, tiene varios factores que hacen que su efecto y duración de este sea variable. Entre ellos su inicio de acción toma varios días. La vida media es de 36h para la Warfarina y de 72h para el Fenprocumon. Su metabolismo es hepático lo cual lo hace susceptible a interacciones farmacológicas <sup>119</sup>.

El manejo preoperatorio, como se ha detallado en múltiples ocasiones, depende del tiempo y el tipo de cirugía. En pacientes que serán llevados a cirugía no cardíaca se recomienda la suspensión entre 3-5 días prequirúrgicos, reiniciando en las primeras 24 horas. Además, es recomendable el control de INR previo a la cirugía, debido a la gran variabilidad del efecto del fármaco <sup>120</sup>.

Las recomendaciones para los pacientes llevados a cirugía cardíaca son similares a las anteriores. Por tanto, se recomienda la suspensión entre 3-5 días previo a la cirugía con una meta de INR menor a 1.5 – 1.7. En consecuencia, el uso de puenteo con otros fármacos no presenta una evidencia sólida y se discutirá en las próximas secciones <sup>121</sup>.

En pacientes en los cuales se utilizará anestesia regional se deben suspender los anticoagulantes tipo antagonistas de vitamina K 3-5 días antes. Se puede proceder a procedimientos de anestesia neuro axial con INR menor a 1.5 e inclusive según opinión de expertos con INR entre 1.5-3, sin embargo, se debe tener una retroalimentación por parte del personal de anestesia. En efecto, los bloqueos de nervios superficiales no tienen contraindicación de realizarse con INR mayor a 1.5 <sup>122, 123</sup>.

En caso de llevar a sala de operaciones a pacientes anticoagulados con cumarínicos, teóricamente los mismos pasan entre 10-15 días sin las dosis óptimas de dichos tratamientos, por ende, surge la duda de estudiar si es necesario utilizar otros anticoagulantes en dicho periodo. Para ello, recientemente se han realizado estudios que buscan esclarecer si se debe traslapar los cumarínicos con otros fármacos y cómo hacerlo <sup>124, 125</sup>.

En el estudio BRIDGE el cual es un estudio aleatorizado, doble ciego de aproximadamente 1800 pacientes con fibrilación o aleteo auriculares, los pacientes se aleatorizaron a traslape con uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) o placebo. Se documentó que no hubo diferencia en el riesgo de trombosis arterial, tromboembolismo venoso o infarto agudo al miocardio, con un aumento en el riesgo de sangrado en el grupo que uso HBPM. Sin embargo, en el estudio no se incluyeron pacientes con alto riesgo trombótico como un puntaje CHADS2 mayor a 5 o eventos cerebro vasculares recientes. Además, en dicho estudio se documentó que el esquema de puenteo con menor tasa de sangrado se basa en el uso de HBPM con la última dosis aplicada 24h pre-procedimiento y resumiendo la misma 24h posquirúrgico en caso bajo riesgo de sangrado o 48-72h en caso de alto riesgo de sangrado. Otro aspecto importante es que los pacientes retomaron un INR mayor a 2 en un promedio de 8 días posquirúrgico. Por ende, la recomendación es en la mayoría de pacientes con fibrilación auricular, sin duda, no presenten alto riesgo trombótico diferir del uso de traslape con HBPM y en caso de utilizarla es preferible el esquema asociado con menor riesgo de sangrado <sup>125</sup>.

Por consiguiente, uno de los grupos de alto riesgo trombótico constituye los pacientes con válvulas cardíacas mecánicas que serán sometidos a cirugía, en donde la evidencia es escasa. En general se acepta el concepto que el traslape es necesario en paciente con dicha patología. Asimismo, algunos estudios observacionales sugieren que podría no ser necesario en paciente con válvulas aórticas mecánicas bivalvas <sup>120</sup>.

A su vez, en pacientes con reciente colocación de una válvula mecánica quienes se encuentran en el posoperatorio inmediato, se realizó un metaanálisis con 9534 pacientes en donde el uso de traslape con HBPM en el posoperatorio redujo el riesgo de tromboembolismo, pero aumentó el riesgo de sangrado, ambos de forma significativa. Además, en otro estudio observacional de 1777 pacientes con reciente colocación de válvula mecánica el uso de HBPM a dosis profiláctica en contra de dosis terapéutica no generó mayor diferencia en las tasas de tromboembolismo, pero si menor tasa de sangrado. Dicho manejo requiere mayor validación, sin embargo puede llegar a ser una alternativa <sup>126, 127</sup>.

Inclusive existen ciertos procedimientos en donde se ha documentado que la continuación de los antagonistas de vitamina K no aumenta el riesgo de sangrado periprocedimiento <sup>128, 129</sup>.

En el estudio BRUISE-CONTROL se aleatorizaron 681 pacientes sometidos a colocación de marcapasos permanentes a traslape perioperatorio contra continuación de cumarínicos, en este estudio no hubo diferencias significativas en cuanto a muerte, taponamiento cardiaco o tromboembolismo, por el contrario, en el grupo que continuó el uso de cumarínicos disminuyó la tasa de hematomas de bolsillo. Lo mismo se demostró en el estudio COMPARE de pacientes anticoagulados con cumarínicos sometidos a ablación del nodo atrio ventricular, en el mismo se analizaron 1584 pacientes con mayor cantidad de eventos tromboembólicos en los pacientes que se traslaparon con HBPM sin diferencias en el riesgo de sangrado <sup>129, 130</sup>.

En otros procedimientos de bajo riesgo existe evidencia a favor de dicha conducta, entre los procedimientos están gastroscopía, intervenciones endovasculares, cirugía de cataratas, extracciones dentales y artroscopías. Asociándose la interrupción innecesaria a un aumento de eventos cerebrovasculares durante el reinicio de los tratamientos anticoagulantes <sup>130</sup>.

#### Manejo preoperatorio de pacientes con anticoagulantes directos (DOAC):

Existe otro grupo de anticoagulantes denominados anticoagulantes directos los cuales actúan inhibiendo tanto el factor X activado como el II activado. El uso de estos es cada vez más común dada su ventaja farmacocinética, menor interacción con otras drogas, comida y menor necesidad de monitoreo.

La vida media de los mismos es de aproximadamente 9-14 horas, 18-24h horas para el dabigatrán en caso de disfunción renal. Las recomendaciones se basan en el estudio PAUSE en donde se incluyeron 3000 pacientes tratados con apixabán, rivaroxabán y dabigatrán por fibrilación auricular y sometidos a cirugía no cardiaca. Según dicho estudio se recomienda la suspensión un día entero previo a la cirugía en pacientes de bajo riesgo de sangrado, en casos de alto riesgo de sangrado se recomienda la suspensión dos días enteros previo a la cirugía. El reinicio de estos en el posoperatorio sigue los mismos plazos, también en un estudio prospectivo de 541 pacientes anticoagulados con dabigatrán la suspensión como antes descrita resultó en un bajo riesgo de sangrado (1.8 %) y de tromboembolismo (0.6 %) <sup>131, 132</sup>.

En el estudio PAUSE previamente descrito el 90-95 % de los pacientes con suspensión del tratamiento por 48h prequirúrgicas alcanza un nivel de anticoagulantes menor a 30ng/ml con lo cual es seguro proceder a cirugías de alto riesgo de sangrado <sup>131</sup>.

En pacientes llevados a cirugía cardíaca no existe evidencia sólida. Las recomendaciones de expertos en este caso de la EAC-TAIS describe que es una cirugía de alto riesgo de sangrado, por lo tanto se debe suspender el uso de DOAC 48h previo a la cirugía electiva. En casos de disfunción renal o hepática se recomienda la toma de niveles de anticoagulantes prequirúrgicos con un rango meta menor a 30ng/ml o suspender 4-5 días previo a la cirugía electiva con tal de abarcar 10 vidas medias del fármaco <sup>133</sup>.

En situaciones especiales como el uso de anestesia regional neuro axial en donde pueden existir complicaciones hemorrágicas devastadoras se recomienda según consenso de expertos esperar al menos 5 vidas medias del fármaco, en general para el rivaroxabán y apixabán, 72 horas. En pacientes con dabigatrán y función renal normal aplica el mismo lapso. Sin embargo, en pacientes con dabigatrán y aclaramiento menor a 30ml/min se prefiere diferir el uso de dicha técnica <sup>122</sup>.

Con respecto al uso de traslape con HBPM, no se recomienda dada su vida media. En un estudio observacional de pacientes tratados con dabigatrán el uso del traslape aumentó significativamente el sangrado mayor, sin diferencias en eventos tromboembólicos, lo anterior fue confirmado en el registro Dresden en donde el 21 % de los pacientes recibió traslape y se asoció a un mayor riesgo de sangrado <sup>134</sup>,  
<sup>135</sup>.

Manejo de anticoagulación en situaciones de emergencia: en pacientes en donde no existe el tiempo necesario para suspender los anticoagulantes en el plazo ya descrito previamente, a saber las cirugías de urgencia y emergencias, en este caso se debe optimizar lo más posible la condición del paciente y de la forma más rápida.

En estos pacientes, un INR menor a 1.5 es seguro. Ahora bien, si el valor es mayor el manejo va a depender de la urgencia de la cirugía y la presencia de sangrado mayor. En caso de que se pueda retrasar 8-12 horas o el paciente no presente sangrado mayor se puede administrar 10mg IV de vitamina K, sin embargo, cuando no hay tiempo para dicha intervención el uso de concentrado de complejo protrombínico es lo más indicado con dosis de 25-50UI/kg <sup>117</sup>.

El uso de plasma fresco congelado es un agente hemostático utilizado como segunda línea en pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K dadas las altas dosis requeridas (15-30ml/kg).

Por otra parte, el uso de agentes específicos para la reversión de pacientes anticoagulados con DOAC con sangrado mayor ya ha sido aprobado con agentes como el idarucizumab y el andexanet alfa. En el contexto perioperatorio de emergencia, en el estudio de cohorte prospectivo, multicéntrico denominado REVERSE-AD un total de 202 pacientes anticoagulados con dabigatrán llevados a cirugía abdominal en un 24 %, ortopédica en un 22 %, vascular en un 16 % se trataron con idarucizumab el cual es el antídoto del dabigatrán con una dosis por vía intravenosa de dos viales de 2.5g separados por 15 minutos. Además, se documentó en este estudio que el 91 % de los pacientes presentaron una hemostasia normal en sala de operaciones, con una normalización del tiempo de trombina en un 95 % de los pacientes.

Por otro lado, el uso de andexanet alfa se limita a reportes de caso sin una evidencia clara, a un costo económico alto. Con respecto al uso de concentrado de complejo protrombínico en pacientes anticoagulados con DOAC que serán llevados a cirugía de emergencia existe muy poca experiencia y no existe una evidencia clara <sup>117, 136, 137</sup>.

Ante las limitaciones actuales para la reversión de estos agentes en situaciones de emergencia, se ha planteado el uso de terapias extracorpóreas que se encuentran en investigación. La hemo adsorción es una terapia utilizada para reducir los niveles excesivos de mediadores inflamatorios, consiste en un cartucho integrado a circuitos extracorpóreos como la terapia de reemplazo renal continua, la membrana de oxigenación extracorpórea o la bomba de circulación extracorpórea. Posteriormente en estudios in vitro se ha documentado que remueve las moléculas de rivaroxabán y ticagrelor. El uso de esta técnica ha sido evaluado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca de bypass coronario de emergencia, ya sea bajo el uso de ticagrelor o rivaroxabán y en un posterior estudio en pacientes sometidos a cirugía de disección aórtica aguda. En ambos redujo el tiempo quirúrgico, el uso de hemo componentes, las reintervenciones y el sangrado transoperatorio.

Inclusive se ha utilizado con éxito en pacientes con doble antiagregación y rivaroxabán. Desde el punto de vista de costo-efectividad en un estudio realizado en Reino Unido, en situaciones de cirugía cardíaca de emergencia disminuye el costo de la atención dada la reducción de productos sanguíneos, reintervenciones y estancia hospitalaria <sup>136</sup>.

El resumen de la dosificación de medicamentos utilizados para la reversión de los anticoagulantes orales se plasma en la tabla 5 de anexos.

#### Manejo preoperatorio de pacientes con antiplaquetarios:

Los antiplaquetarios reducen el riesgo de trombosis coronaria, cerebral y arterial periférica. Por otro lado, la aspirina aumenta el riesgo de sangrado en 1.4 veces comparado con la población normal y la adición de los antagonistas de P2Y12 duplican dicho riesgo. Por lo tanto, resulta fundamental entender la evidencia existente en el perioperatorio de dichos pacientes con tal de evitar complicaciones como el infarto agudo al miocardio tipo 4b. El uso de aspirina constituye uno de los principales tratamientos en prevención secundaria de eventos cardiovasculares. La misma ejerce un efecto por medio de la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa-1 anulando la conversión del ácido araquidónico a tromboxano A2, el cual funciona como un activador de las plaquetas. Por otro lado, principalmente en pacientes intervenidos con endoprótesis coronarias, entre otras patologías, el uso de dos tipos de antiplaquetarios es la norma con tal de disminuir la trombosis de estos. Entre estos medicamentos llamados inhibidores de P2Y12 se encuentra el clopidogrel, el prasugrel y el ticagrelor, el último de ellos con unión reversible a las plaquetas <sup>73, 117, 138</sup>.

En el contexto de la cirugía no cardíaca los pacientes tratados con aspirina por prevención primaria presentan un riesgo bajo de eventos isquémicos por lo que se debe suspender el uso de esta previo a la cirugía. Al analizar el uso de la aspirina en prevención secundaria, en el estudio POISE-2, un estudio aleatorizado controlado de 10 010 pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o elevado riesgo cardiovascular se documentó que la suspensión de ésta en el periodo perioperatorio no aumentó el riesgo de muerte eventos cerebrovasculares o infarto agudo al miocardio en cirugía no cardíaca, sin embargo la continuación se asoció con un aumento en el riesgo de sangrado mayor 1.2 veces comparado con placebo. Este aumento de las tasas de sangrado al continuar la aspirina no ha se ha documentado en múltiples estudios observacionales. En un análisis post hoc de 470 pacientes (menor a 5 % de la muestra inicial) sometidos a angiografía coronaria, el uso de la aspirina perioperatoria se asoció con una reducción significativa de la variable combinada de muerte o infarto al miocardio como en el infarto al miocardio solo sin cambios en el riesgo de hemorragia mayor. Por ende, las guías europeas recomiendan la continuación de esta, excepto en cirugías de alto riesgo hemorrágico como la cirugía neuroaxial u oftalmológica posterior en donde se recomienda la suspensión al menos 7 días previo a la intervención <sup>139, 140, 141</sup>.

Con respecto al uso de la doble antiagregación, no existen estudios los cuales evalúen de forma sistemática el impacto del tiempo en que se suspende la terapia antiplaquetaria. La frecuencia de cirugía no cardíaca mayor durante el primer año tras la angiografía coronaria es de aproximadamente 4 % y el riesgo de eventos cardiovasculares perioperatorios es de 2-8 %, siendo dos veces mayor al riesgo de pacientes sin endoprótesis coronarias. Los principales factores de riesgo para estos eventos adversos son el tiempo entre la colocación de las endoprótesis y la cirugía, los pacientes con un infarto agudo al miocardio con elevación del ST como patología primaria, la anatomía coronaria, la suspensión del tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) y la urgencia <sup>141</sup>.

Las guías de la asociación americana del corazón (AHA) se basan en opinión de expertos y recomiendan en pacientes con endoprótesis coronarias medicados al menos 6 meses de doble terapia con antiplaquetarios, en especial en cirugía electiva pudiendo reducirse a 3 meses según la necesidad de realizar la cirugía. Inclusive se describen endoprótesis de nueva generación las cuales son menos trombogénicas y permiten reducir el tiempo de doble antiagregación a 1 mes. En el caso de endoprótesis no medicadas la recomendación es de mantener la doble antiagregación al menos por 30 días antes de realizar un procedimiento.

Los pacientes con cirugía de urgencia deben esperar al menos 4-6 semanas de doble antiagregación posterior a la colocación de endoprótesis medicadas, antes de considerar llevarse a sala de operaciones. En el caso de endoprótesis no medicadas en cirugía de urgencia, igualmente la recomendación es de mantener la doble antiagregación al menos 30 días antes de realizar un procedimiento. En caso de suspender los inhibidores de P2Y12 se debe realizar de 5-7 días previo al procedimiento <sup>117, 141</sup>.

En situaciones de emergencia, la cirugía no cardíaca debe realizarse, aunque esté bajo el efecto de ambos antiplaquetarios asumiendo el mayor riesgo de sangrado <sup>117</sup>. Al igual con respecto a la aspirina se recomienda en estos casos mantenerla durante el perioperatorio <sup>141</sup>. En pacientes sometidos a neurocirugía el riesgo de un sangrado perioperatorio es inaceptable. Por lo cual se han implementado protocolos con tal de disminuir dicha posibilidad al mínimo. En estos se recomienda retrasar la cirugía por 12-24 horas posterior a la última toma de los fármacos antiplaquetarios, transfundir 2 pool de plaquetas profilácticas. En el posoperatorio reiniciar la aspirina y los antiagregantes en 12 y 24 horas respectivamente <sup>142, 143</sup>.

En pacientes sometidos a cirugía cardíaca las diversas guías recomiendan la continuación de la aspirina en el perioperatorio. Dicha recomendación se basa en un metaanálisis que evaluó 12 estudios aleatorizados controlados y 28 estudios observacionales con 4000 y 30 000 pacientes respectivamente sometidos a cirugía de bypass coronario. La continuación de la aspirina (AAS) se asoció con menor mortalidad, lesión renal e infarto agudo al miocardio. Sin embargo, en otros estudios dicho resultado no se pudo demostrar, a saber en el estudio ATACAS, un estudio aleatorizado controlado de 2100 pacientes sometidos a cirugía de bypass coronario en donde la continuación de aspirina a dosis de 100mg no disminuyó mortalidad, infarto agudo al miocardio o eventos cerebrovasculares a 30 días y un año, ni aumentó el riesgo de sangrado en comparación con placebo <sup>144, 145</sup>.

Con respecto al uso de doble antiagregación, en pacientes con cirugía electiva cardíaca se recomienda suspender el inhibidor de P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> 5-7 días previo al procedimiento. Dicha recomendación se basa en un metaanálisis de más de 22 000 pacientes llevados a cirugía cardíaca en donde la continuación de dichos fármacos aumentó el sangrado perioperatorio y la mortalidad <sup>117</sup>. Con respecto al ticagrelor inclusive existe evidencia que recomienda la suspensión de este 3 días previo a la cirugía de bypass coronario, ya que un estudio derivado de la base de datos de la cohorte europea multicéntrica de bypass coronario se documentó que el tiempo de suspensión del ticagrelor, el cual aumentó el riesgo de sangrado y transfusiones de plaquetas perioperatorias, fue de menos de 2 días preoperatorio <sup>146</sup>.

En casos de cirugía de urgencia la evidencia es menor, se recomienda en la medida de lo posible posponer entre 2-3 días la cirugía con tal de disminuir el sangrado perioperatorio masivo el cual es más frecuente que la trombosis de las endoprótesis. En un estudio de 334 pacientes doble anti agregados llevados a cirugía de bypass coronario con prasugrel, ticagrelor o clopidogrel más aspirina se documentó un mayor sangrado perioperatorio si la suspensión se realiza con menos de 72 horas en el caso de los primeros dos y en menos de 24h en el caso del clopidogrel<sup>146</sup>.

En un estudio de 181 pacientes tratados con doble antiagregación que fueron llevados a cirugía no cardíaca de urgencia se documentaron 22 sangrados relacionados a la cirugía llevando a 12 reintervenciones y ninguna trombosis de la endoprótesis coronaria. En 72 pacientes llevados a neurocirugía descompresiva no se documentaron trombosis de las endoprótesis coronarias con un riesgo de resangrado del 26.4% <sup>73</sup>. En casos de uso de anestesia neuro axial, se debe suspender el clopidogrel y prasugrel 7-10 días previo al procedimiento y el ticagrelor 5-7 días previo <sup>117</sup>.

En pacientes con alto riesgo tromboembólico surge la pregunta si existe la posibilidad de realizar un traslape con otros fármacos, para lo cual se necesitan más estudios. Sin embargo, se ha valorado el uso de cangrelor el cual es un antagonista de P2Y12, intravenoso de vida media corta aproximadamente menor a 10 minutos, el cual puede suspenderse con menor tiempo previo a la cirugía. En un estudio de 92 pacientes del mundo real, con un promedio de 2 endoprótesis, en promedio colocadas 80 días previo a la cirugía el uso de cangrelor a dosis de 0.75ug/kg/min, suspendiéndose 6 horas preoperatorio no se asoció con eventos isquémicos ni sangrado masivo o fatal <sup>147</sup>.

Otro aspecto por tomar en cuenta es el manejo de un sangrado perioperatorio o la inhibición rápida de este tipo de fármacos en situaciones de emergencia o urgencia. Para lo cual la opción es la transfusión de plaquetas la cual es efectiva en pacientes con prasugrel, sin embargo en pacientes con ticagrelor su efecto es parcial. Siendo la reversión de 50 % en 10 horas y de 90 % en 24 horas <sup>117</sup>.

En este tema aun quedan muchos cabos sueltos, pues existen varios factores que influyen en el riesgo de sangrado como de trombosis como por ejemplo la indicación, el riesgo inherente de sangrado de la cirugía y las consecuencias de este, el tiempo desde la colocación de la endoprótesis coronaria, el tipo de endoprótesis coronaria, la anatomía coronaria. En estos casos se deben valorar con un equipo multidisciplinario que coloque en una balanza el riesgo y beneficio de cada intervención <sup>117</sup>.

El resumen de las recomendaciones de manejo preoperatorio de los antiagregantes según el tipo de cirugía se resume en los flujogramas 2, 3 y 4 de anexos.

## *Situaciones especiales*

Hepatopatía crónica: una de las poblaciones con las que frecuentemente estamos en contacto son los pacientes con hepatopatías ya sea agudas como crónicas, los cuales no están exentos a procedimientos. Esta población toma suma importancia dado a que tanto los factores prohemostáticos y anti hemostáticos se sintetizan en el hígado, además se interpone una creencia de que estos pacientes se consideran como pacientes anticoagulados.

Como ya se mencionó tanto factores prohemostáticos como anti hemostáticos se disminuyen en esta población y otros factores derivados del endotelio como el factor de von Willebrand como el factor VIII los cuales son prohemostáticos aumentan. Adicionalmente se produce una reducción en los niveles de plasminógeno y de las proteínas C y S las cuales son anticoagulantes. Con base a estos datos tanto el riesgo de sangrado como trombótico se encuentran aumentados. Esto se ve reflejado en el aumento de trombosis de la porta en pacientes cirróticos, la cual ocurre en un 26 % de los pacientes <sup>148, 149</sup>.

El balance hemostático tanto en falla hepática crónica como aguda depende de la etiología ya sea colestásica o no. Se describe que los cambios son menores en patologías como colangitis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria comparado con enfermedades del parénquima hepático. Otro factor por tomar en cuenta es la trombocitopenia desarrollada por estos pacientes, junto a la disfunción plaquetaria secundaria a la disminución de ácido araquidónico y niveles de ADP. Con respecto a los factores de la coagulación dependientes de vitamina K los mismos disminuyen un 25-70 %, además de una disminución en la producción del fibrinógeno <sup>150</sup>.

Dentro de los predictores de sangrado en esta población está la hemoglobina, el conteo plaquetario, el INR, la creatinina y la albúmina. Existen puntajes que incluyen dichos parámetros, uno de ellos es el índice de McCluskey que con un puntaje mayor a 5 indica un aumento en los requerimientos transfusionales. Otros estudios sugieren al MELD mayor a 25 como un predictor <sup>150</sup>.

Las pruebas tradicionales de la coagulación, como se ha descrito previamente, no son buenas predictoras del riesgo hemorrágico. El uso de pruebas viscoelásticas tiene poca evidencia en este contexto <sup>150, 151</sup>.

Según lo anterior, el uso de antifibrinolíticos se ha estudiado en paciente que serán llevados a trasplante de hígado en donde el uso profiláctico de ácido amino caproico no disminuyó los requerimientos transfusionales, mientras el uso de ácido tranexámico si disminuyó el sangrado transoperatorio <sup>150</sup>.

Testigos de Jehová: esta población representa un desafío en el manejo del presente tema. Aproximadamente existen 7.8 millones de miembros de los testigos de Jehová, los cuales son un movimiento cristiano proselitista. Los mismos creen que la sangre humana es sagrada y un potencial vector del pecado. Ellos separan la misma en cuatro componentes glóbulos rojos, leucocitos, plaquetas y plasma los cuales no deben ser consumidos. Sin embargo, los avances en la medicina transfusional han generado ciertos cambios. Entre las últimas creencias, los mismos aceptan a las fracciones de la sangre como las proteínas plasmáticas y la bilirrubina, pues las mismas pasan de forma natural entre la madre y el feto <sup>152, 153</sup>.

El hecho que un paciente testigo de Jehová sea llevado a sala de operaciones va a depender del tipo de cirugía y los recursos del lugar en donde se encuentre. En el caso de cirugías de emergencia o urgencia existen casos de pacientes con Hb de 2-5g/dL que han sobrevivido, en estos casos las recomendaciones son de optimizar el estado hemodinámico con el uso de oxígeno, vasopresores, inotrópicos y hemodilución. En el caso de cirugías electivas, esta procede solo si se tienen los elementos para el manejo de ésta. Estos elementos se basan en minimizar la pérdida sanguínea, optimizar la entrega de oxígeno y el consume, aumentar la síntesis de hemoglobina y eritropoyesis, y, por último, corregir los defectos de la coagulación <sup>152, 154</sup>.

Con respecto a la disminución de la pérdida sanguínea, dicha pérdida aumenta la morbilidad y una pérdida mayor a 500ml aumenta la mortalidad sin importar la hemoglobina basal <sup>155</sup>. Dentro de las técnicas preoperatorias recomendadas se encuentra el uso de jeringas pediátricas para la toma de muestras sanguíneas, uso de protección gástrica, así como control preoperatorio del sangrado uterino anormal con progesterona <sup>152</sup>.

Con respecto a la optimización de la tolerancia de la anemia, se propuesto el uso de hipotermia con tal de disminuir el consumo de oxígeno sin embargo aumenta la pérdida sanguínea <sup>156</sup>. Igualmente se ha propuesto el uso de cámara hiperbárica en estos pacientes sin embargo no está ampliamente disponible, es muy costosa y no hay una evidencia clara <sup>152</sup>. El uso de sustitutos de los glóbulos rojos como la hemoglobina

humana y bovina ha sido utilizado sin embargo genera vasoconstricción y se asocia con infarto agudo al miocardio, así como un aumento de mortalidad <sup>152</sup>.

Dado a que las intervenciones ya descritas son controversiales y no hay evidencia para el uso de éstas, la optimización de la anemia toma gran importancia. Se ha documentado que a partir de una concentración de Hb menor a 5g/dL existe un aumento exponencial de la mortalidad <sup>152</sup>.

En casos de anemia ferropénica con ferritina menor a 30ng/ml, saturación de transferrina menor a 20 %, se puede utilizar, preferiblemente, hierro intravenoso, dado a que genera un aumento más rápido de las reservas de hierro y no se ve afectado por proceso inflamatorios concomitantes que disminuyen la absorción de hierro. Su efecto inicia en 1 semana y alcanza su efecto máximo en 22-28 días. Además, se valora si existen datos de deficiencia de vitamina B12 y ácido fólico. Aunque en todo caso se pueden administrar dichos tratamientos inocuos ante las pocas alternativas presentes <sup>157, 158</sup>.

El uso de eritropoyetina recombinante estimula la proliferación y diferenciación de los precursores con el fin de aumentar la producción eritroide, la liberación de eritrocitos y la producción de hemoglobina, además tiene efectos activadores plaquetarios. En ocasiones la presentación de la EPO incluye albúmina, por lo tanto se debe revisar dicho aspecto en conjunto con el paciente. Con este fármaco se ha documentado un aumento en el conteo reticulocitario en tan solo 10 días y un aumento en la eritropoyesis en 1-6 semanas. La dosis utilizada va desde 300ug/kg a 600ug/kg semanal por 4 semanas preoperatorias <sup>152</sup>. El beneficio del uso de EPO se ha documentado en otras poblaciones aumentando la concentración de hemoglobina preoperatoria y disminuyendo la necesidad de transfusiones alogénicas en el perioperatorio <sup>152, 159</sup>.

Por último, el tratamiento de la coagulopatía y la promoción de la hemostasis depende del tiempo en que se realizará la cirugía, siendo más agresivo en cirugías de urgencia. Tanto en cirugías electivas como urgentes se debe guiar dicha corrección con pruebas de laboratorio o viscoelásticas.

Previo a la cirugía se debe hacer un plan para la suspensión de los tratamientos antiplaquetarios o anticoagulantes. En pacientes anticoagulados con antagonistas de Warfarina se puede utilizar tanto PCC como vitamina K. El PCC ha demostrado ser útil en pacientes testigos de Jehová, siempre y cuando se tenga claro si el mismo no contiene albúmina como es el caso del Octaplex. Asimismo, ha sido planteado el uso de desmopresina a una dosis de 0.3ug/kg de 30 a 45 minutos prequirúrgico. Sin embargo, en un

metaanálisis de Cochrane de 2004, que incluyó 19 estudios y 1387 pacientes de la población general llevados a cirugía no cardíaca de urgencia, se documentó que efectivamente disminuye la pérdida sanguínea transoperatoria, pero no genera ningún impacto clínico <sup>152, 160</sup>.

Entre los factores de la coagulación, el uso del factor VIII y IX es una opción para los pacientes que rechacen el uso de los crioprecipitados y el PFC, lo cual mejora la formación del coágulo y la activación plaquetaria <sup>152</sup>.

El factor VIIa también puede ser utilizado sin embargo a pesar de que ha disminuido el sangrado en cirugía cardíaca, hemorragia posparto y sangrado intestinal, su uso no se asocia con la mejoría a largo plazo, más bien se asocia con eventos tromboembólicos <sup>161-163</sup>.

*Uso de pruebas de viscoelásticas en el preoperatorio*

Las pruebas tradicionales de la coagulación como por ejemplo el tiempo de protrombina, el tiempo parcial de tromboplastina, el INR, el tiempo de coagulación activado, los niveles de plaquetas y de fibrinógeno tienen el inconveniente de que son pruebas estáticas y no predicen el sangrado transoperatorio. Además, tienen un tiempo de procesamiento largo de 30-90 minutos el cual no es óptimo ante situaciones de urgencia o emergencia. Por ende, se han desarrollado pruebas para comprender la dinámica del proceso de formación del coágulo llamadas pruebas viscoelásticas como el TEG y el ROTEM. Esto permite analizar el estado de los factores de la coagulación, acción del fibrinógeno, función plaquetaria y fibrinólisis <sup>93, 96</sup>.

Entre las complicaciones principales de los pacientes quienes requieren intervención quirúrgica por trauma es la hemorragia y la trombosis. La primera de ellas asociada con la coagulopatía inducida por trauma que se presenta en un 25 % de los pacientes. En dicho escenario el uso de pruebas dinámicas y más comprehensivas permiten una mejor visión de la coagulopatía, predecir mortalidad y un impacto positivo en el control de esta <sup>164, 165</sup>.

Evidentemente, las pruebas viscoelásticas son una forma de análisis hemostático basado en el estudio de la transición de la sangre total del estado líquido a sólido como ocurre durante la coagulación. Un coágulo se compone de fibrina, polímeros de plaquetas y células sanguíneas atrapadas, las interacciones descritas contribuyen a la rigidez estructural y la resistencia de éste a la deformación por las fuerzas de fricción. El estudio de estas fuerzas y las características del coágulo se realiza mediante dos sistemas, saber el ROTEM y el TEG <sup>165</sup>.

El ROTEM, por su parte, utiliza sangre total y activadores de la coagulación los cuales se agregan a una copa a temperatura de 37 C. Un pin se suspende en la copa, el cual oscila e interactúa con la muestra, conforme se forma el coágulo la oscilación de este disminuye y se refleja dicha interacción en una gráfica en donde se obtienen varios datos. El tiempo de coagulación (CT) refleja la duración para la formación inicial del coágulo y refleja la actividad de los factores de la coagulación o la presencia de inhibidores como la heparina. Posteriormente, se grafica la tasa de formación del coágulo llamada CFT que refleja la actividad principalmente del fibrinógeno y en menor medida de las plaquetas.

Al formarse el coágulo, la oscilación del pin se vuelve mínima y se documenta el tiempo máximo de formación del coágulo (MCF) que refleja la actividad plaquetaria y de la fibrina. Y, por último, la fibrinólisis se representa como la reducción en la amplitud del MCF a los 30 y 60 minutos (CLI30, CLI60) <sup>165</sup>.

Cada prueba tiene sus reactivos que permiten estudiar otros aspectos de la coagulación. En el caso del ROTEM se divide en cuatro plataformas principales como el INTEM que representa la vía intrínseca, el EXTEM que representa la vía extrínseca de la coagulación, además el HEPTEM utiliza heparinasa con tal de sustraer el efecto de la heparina del estudio y el FIBTEM el cual simula la inhibición de la función plaquetaria permitiendo evaluar la acción individual del fibrinógeno. A grandes rasgos las deficiencias de factores de la coagulación se representan como un CT prolongado ya sea en el INTEM o EXTEM según los factores involucrados. En caso de asociar un CT prolongado en el HEPTEM representa que esa alteración de los factores de la coagulación persiste a pesar de eliminar el efecto de la heparina. Un CFT prolongado o una amplitud (MCF) disminuida es resultado de una disminución del fibrinógeno o actividad plaquetaria, asimismo en caso de asociar una amplitud disminuida en el FIBTEM representa que la poca firmeza del coágulo persiste a pesar de eliminar la actividad plaquetaria, siendo el principal responsable la actividad del fibrinógeno <sup>165</sup>.

En el TEG a diferencia del ROTEM, la copa con la muestra de sangre total rota generando el desplazamiento del pin central conforme se forma el coágulo. Los parámetros de CT, CFT, MCF, CLI30 y 60 se representan como tiempo R, ángulo alfa, MA, LY30 y 60 respectivamente. A pesar de los cambios en la nomenclatura los principios son los mismos <sup>165</sup>. Basado en este análisis se puede desde el punto de vista teórico plantear la reposición de los hemo componentes que, sospechosamente, son necesarios en el paciente.

A partir del desarrollo de las pruebas viscoelásticas y una visión más fisiopatológica de la coagulopatía del paciente, se ha ido acumulando experiencia del uso de la tecnología en el preoperatorio.

Con el uso de las pruebas viscoelásticas se ha reducido el uso de productos sanguíneos, la estancia en unidades de cuidados intensivos (UCI) y hospitalaria. Además de una mejoría de mortalidad en grupos como fracturas pélvicas, traumas no penetrantes y paciente quemado <sup>164, 166</sup>.

Por otro lado, en estudios retrospectivos, principalmente, se ha demostrado su validez en protocolos de transfusión masiva, generando una proporción de hemo componentes transfundidos individualizada. En otro estudio como el ITACTIC, un estudio controlado aleatorizado de 396 pacientes politraumatizados en donde el uso de pruebas viscoelásticas no mostró mayor beneficio en cuanto a mortalidad o transfusiones masivas

definidas como la transfusión de 10 o más GRE, en comparación con pruebas tradicionales de coagulación <sup>167, 168</sup>.

En pacientes embarazadas los resultados no han sido tan alentadores y se mantiene inferior a las pruebas de coagulación tradicionales prediciendo la coagulopatía y pérdida sanguínea <sup>169</sup>.

En pacientes ortopédicos específicamente en cirugía de columna se ha documentado como un predictor para pacientes con hipofibrinogenemia. Además, permite un mejor monitoreo de los pacientes anticoagulados o con estrategias profilácticas <sup>164, 170</sup>.

La sepsis es un estado que favorece el sangrado como la trombosis, por ende el uso de estrategias viscoelásticas toma importancia para la optimización de dichos pacientes en cirugías urgencia y emergencia. Se ha documentado que el uso de TEG es predictor de duración en UCI, ventilación mecánica, estancia hospitalaria y eventos tromboembólicos <sup>171</sup>.

En cirugía cardíaca el uso de pruebas viscoelásticas redujo el uso de hemo componentes, sin embargo, no se asoció con una reducción de la mortalidad o la estancia en UCI, esto se ve reflejado en un estudio de 1098 pacientes en donde el uso de un protocolo guiado por TEG no redujo la mortalidad, pero sí el uso de hemo componente. En otro estudio de 7402 pacientes llevados a cirugía cardíaca con protocolos de manejo basados en pruebas viscoelásticas se documentó una disminución en los requerimientos de GRE, plaquetas y sangrado mayor. En otro grupo de pacientes llevados a cirugía cardíaca el uso ROTEM, con EXTEM-CT prolongado mayor a 80s como corte para la transfusión de PCC o PFC en contra de un INR mayor a 1.4 disminuyó el uso de transfusiones de plasma<sup>93, 172</sup>

La predicción de sangrado trans y posoperatorio con el uso de pruebas viscoelásticas es controversial. En un estudio prospectivo observacional de 50 pacientes japoneses, en un 36 % llevados a cirugía de bypass coronario o valvular, en un 36 % a trasplante cardíaco o inserción de dispositivos de asistencia ventricular y en un 12 % a cirugía aórtica el uso de TEG no predijo la pérdida sanguínea, mismo resultado obtenido en otros cinco estudios <sup>173</sup>.

El uso de pruebas viscoelásticas permite predecir la coagulopatía de los pacientes sometidos a trasplante tanto renal como hepático sin embargo el uso de terapia transfusional guiada por dicho método no ha disminuido las pérdidas sanguíneas intraoperatorias <sup>164</sup>.

Con respecto a otros aspectos, el uso de pruebas viscoelásticas permitió la disminución del tiempo estancia hospitalaria en algunos estudios, sin diferencias en mortalidad o función del injerto. La reducción de transfusiones sanguíneas se documentó en el uso de plasma fresco congelado <sup>164</sup>.

En pacientes sometidos a cirugías abdominales el uso de pruebas viscoelásticas se ha documentado como un buen predictor de sangrado, al igual que el uso de transfusiones guiadas por el mismo ha disminuido el uso de productos sanguíneos <sup>174</sup>. Por otro lado, en un estudio que abarca 60 pacientes con hepatopatías con INR mayor a 1.8, el uso de TEG disminuyó el uso de productos sanguíneos en dicha población <sup>175</sup>.

Por último, en pacientes neuroquirúrgicos también hay evidencia de que los parámetros de las pruebas viscoelásticas permiten predecir el riesgo de sangrado intraoperatorio y disminuir la transfusión de productos sanguíneos <sup>164</sup>.

## **Reacciones transfusionales**

Si bien es cierto este tema es sumamente amplio, se resumirán los aspectos más relevantes con el afán de comprender el hecho de que las transfusiones no son un tratamiento inocuo y poder manejar sus complicaciones.

Aproximadamente un 1 % de las transfusiones sanguíneas presentan algún tipo de efecto adverso. Las mismas se dividen en infecciosas o no infecciosas, las no infecciosas en agudas o tardías <sup>176</sup>.

### *Reacciones agudas*

Las reacciones agudas ocurren en las primeras 24 horas, dentro de ellas se encuentran la reacción hemolítica aguda, las reacciones febriles no hemolíticas, las alérgicas o anafilácticas, la lesión aguda pulmonar asociada con transfusiones (TRALI), la sobrecarga hídrica asociada a transfusiones (TACO) y las reacciones hipotensoras <sup>176</sup>.

Reacciones agudas hemolíticas: ocurren minutos a horas después de la transfusión de GRE en pacientes con incompatibilidad ABO, Rh u otros anticuerpos. Aunque también puede suceder durante la transfusión de plasma. Inclusive se han documentado en transfusiones de plaquetas de donante tipo O con receptor tipo A. Se presentan con una frecuencia de 1 cada 70 000 transfusiones, siendo la mayoría de veces secundarios a errores del servicio que las solicita o transfunde y, en menor medida, por parte del banco de sangre. Al transfundir GRE incompatibles los anticuerpos del receptor anti A y anti-B que son de tipo IgM, generan hemólisis intravascular, vasoconstricción, liberación de citoquinas que resultan en coagulopatía, disfunción circulatoria y lesión renal. Igualmente, otros mecanismos no inmunes están involucrados como el almacenaje de los GRE, la ruptura mecánica por el sistema de administración. Con respecto al diagnóstico el paciente presenta fiebre, orina de color rojo-café, escalofríos, hipotensión, lumbalgia y hemólisis. Para el manejo se debe suspender la transfusión, notificar al banco de sangre, revisar el equipo de administración y proveer soporte con fluido terapia, vasopresores si fuese necesario y vigilancia de coagulopatías como CID <sup>176, 177, 178</sup>.

Reacciones febriles no hemolíticas: son el tipo de reacción más común transfusional ocurriendo 1 cada 200 transfusiones. Durante el almacenaje de los hemo componente los leucocitos liberan citoquinas que al ser transfundidas inician dicha reacción. Otro mecanismo son anticuerpos del receptor en contra de los

leucocitos y plaquetas del donador. Por su parte, el paciente se presenta con fiebre y escalofríos, los mismos son autolimitados de una duración de 4h aproximadamente. El manejo de estos se basa en el uso de antipiréticos como acetaminofén. La prevención se basa en el uso de leuco reducción de los productos sanguíneos lo cual disminuye en un 50 % la acumulación de citoquinas <sup>176, 179</sup>.

Reacciones alérgicas: representa la segunda causa más frecuente de reacciones transfusionales. Siendo la transfusión de plaquetas y plasma fresco congelado las más relacionadas. Su mecanismo no se comprende por completo, sin embargo se describe que se debe a la liberación del receptor de anticuerpos tipo IgE secundario a la presencia de alérgenos y detritos celulares en la sangre del donante. Sus manifestaciones pueden ir desde leves como prurito y urticaria hasta anafilaxia. Dentro del manejo si la reacción es leve se continua después de una pausa para la administración de antihistamínicos. En caso de anafilaxia se debe dar el manejo de ésta con esteroides, epinefrina y en caso de ser necesario manejo de la vía aérea. Cabe destacar que el uso de premedicación con antihistamínicos de rutina pre-transfusional no tiene mayor evidencia <sup>180, 181</sup>. Dentro de la prevención se pueden utilizar estrategias para disminuir la cantidad de plasma sobre la cual se diluyen las plaquetas con el uso de soluciones como la solución PAS <sup>176</sup>.

Reacciones hipotensoras transfusionales: son muy poco frecuentes. Se caracterizan por el inicio súbito de hipotensión que resuelve al suspender la transfusión. Las mismas son secundarias a la bradiquinina circulante del receptor como en pacientes con uso de inhibidores del sistema angiotensina aldosterona o la acumulación en los productos sanguíneos durante el leuco reducción o el almacenaje. Asimismo, los pacientes presentan los síntomas dentro de la primera hora posterior a la transfusión, con un descenso de 30mmHg de la presión arterial sistólica, taquicardia, disnea y dolor abdominal. La interrupción inmediata de la transfusión resuelve el cuadro. Dentro de la prevención el lavado de los hemo componentes permite la disminución de la bradiquinina circulante <sup>182</sup>.

## TACO y TRALI

La presencia de reacciones transfusionales se describe desde 1930. En 1930 se describió el primer caso de sobrecarga circulatoria asociada con transfusión también denominado TACO. Hasta 1990 fue que el TACO se describió como una entidad clínica, siendo actualmente la complicación pulmonar más frecuente

secundaria a transfusiones y un predictor de mortalidad y morbilidad <sup>183</sup>. Aproximadamente un 1 % de los pacientes transfundidos presentan TACO, sin embargo, en adultos mayores aumenta a un 8 % y en pacientes críticos hasta 11 % <sup>184, 185</sup>.

La lesión pulmonar aguda relacionada a transfusiones (TRALI) fue descrita por primera vez por Barnard en 1951, en un paciente con leucemia aguda quien falleció posterior a una transfusión sanguínea. Fue hasta 1983 que se describió como una entidad clínica secundaria a la transferencia pasiva de anticuerpos anti-leucocitos. La misma es responsable de un 4 % de las muertes relacionadas a transfusiones <sup>183, 186, 187</sup>.

Ambas reacciones transfusionales presentan algunas manifestaciones clínicas similares haciendo difícil la diferenciación de ambas. Tanto el TACO como el TRALI presentan un inicio 6 horas posterior a la transfusión y asocian infiltrados bilaterales. Por lo tanto, algunos datos al examen físico pueden diferenciar ambas patologías, en el caso del TACO los pacientes presentan ingurgitación yugular, un tercer ruido cardiaco y aumento de la presión arterial, mientras tanto en el TRALI los pacientes frecuentemente están febriles <sup>183</sup>.

El uso de otros parámetros como el NTproBNP se debe valorar con cautela, si bien es cierto los pacientes con TACO lo presentan aumentado, también los pacientes críticos con TRALI lo pueden tener <sup>183</sup>.

En la actualidad, los criterios diagnósticos más recientes en TACO son del 2016 y se describe como la presencia de 3 o más de los siguientes criterios: deterioro respiratorio agudo, evidencia de balance positivo de fluidos, elevación del BNP, evidencia radiográfica de edema pulmonar, evidencia de falla cardiaca y elevación de presión venosa central <sup>183</sup>. En el caso del TRALI se describe como un paciente sin evidencia de lesión pulmonar aguda previo a la transfusión quien asocia en las primeras 6 horas posteriores a la transfusión de hemo componentes los cuales contengan plasma, el desarrollo de lesión pulmonar <sup>188</sup>.

La fisiopatología no se comprende por completo. Por el momento se describe un modelo de dos pasos o también denominado “hit” en inglés. En el caso del TACO, el primer “hit” se representa por la presencia de elementos que favorecen una mala adaptación a la sobrecarga de volumen como la falla cardiaca, cardiomegalia, uso de diuréticos pretransfusionales, hipertensión arterial, lesión renal aguda, enfermedad renal crónica, edad mayor a 70 años, balances positivos o cirugías de emergencia <sup>189, 190</sup>. El segundo “hit” está compuesto por la velocidad de infusión y el manejo de fluidos peri transfusionales <sup>190</sup>.

Todo esto resulta en un aumento de las presiones hidrostáticas de la circulación pulmonar y en edema pulmonar hidrostático. En los últimos estudios, se ha documentado que factores inflamatorios como las citoquinas presentes en el producto sanguíneo pueden estar involucrados en la fisiopatología <sup>183</sup>.

En el caso del TRALI el primer “hit” se debe a factores como etilismo crónico, choque, cirugía de hígado, tabaquismo activo, balances positivos, disminución de niveles de IL-10 e inflamación sistémica, relacionado, principalmente, con la proteína C reactiva <sup>183</sup>. El segundo “hit” es secundario a los anticuerpos anti-leucocitos como el anti HNA y los anti HLA I y II presentes en el producto sanguíneo en un 80 % de las ocasiones. En el otro 20 % de los casos se describen mediadores lipídicos, vesículas extracelulares y células sanguíneas en hemo componentes almacenados por mayor tiempo <sup>183, 191</sup>.

En este caso la interacción de factores proinflamatorios como los anticuerpos ya descritos y el componente celular del receptor integrado por neutrófilos y macrófagos producen la liberación interleucinas proinflamatorias como la IL-6, IL-8 y con ello se aumenta la permeabilidad capilar induciendo un edema pulmonar no cardiogénico <sup>183</sup>.

El tratamiento actualmente es de soporte. En pacientes con TACO se recomienda el uso de diuréticos y manejo de oxigenoterapia o intubación si fuese necesario. En el TRALI igualmente soporte utilizando oxígeno, manejo de vía aérea, balances negativos o neutros y optimización hemodinámica en caso de requerirlo. Sin embargo, también existen estrategias preventivas aplicadas a pacientes con factores de riesgo como la búsqueda de anticuerpos anti HNA y anti HLA en el donante, rechazo de transfusiones de donantes con historia de embarazo o transfusiones previas. El uso de estas intervenciones en algunos estudios ha documentado un descenso de la presencia de TRALI. En el estudio SHOT la presencia de TRALI disminuyó de 24 casos en 2003 a 3 casos en 2017 y se atribuye a los cambios en la prevención. En otros estudios dicho efecto no se documentó. En pacientes llevados a cirugía no cardíaca la incidencia de TRALI en 2004 fue de 1.3 % y 1.4 % en 2011 <sup>183, 192</sup>.

Entre las terapias potenciales en desarrollo para el TRALI están los agentes antiplaquetarios, anti-complemento, anti-interleucina 10 y 8, la supresión de PCR, la disrupción de NET, uso de IVIG, inhibidores de especies reactivas de oxígeno <sup>183</sup>.

## *Reacciones tardías*

Dentro de las reacciones tardías se encuentran diferentes entidades, a saber las reacciones hemolíticas, la púrpura postransfusional, la enfermedad de injerto contra huésped y las reacciones de etiología infecciosa, esta última se aclara que puede presentarse de forma temprana como tardía.

Reacción hemolítica tardía: se define como hemólisis ocurrida 24h posterior a la transfusión. Normalmente se presenta de 3-10 días posterior a la transfusión de GRE, pero puede ser hasta 30 días después. La incidencia es de 1 en 2500 transfusiones, siendo mayor en drepanocitosis. Dentro de su fisiopatología la mayoría de las veces ocurre por un anticuerpo no ABO ya preformado en contra de los GRE del donante de tipo IgG, generando hemólisis extravascular. En menor medida se debe a un nuevo anticuerpo en contra de los GRE del donante. La gran mayoría de reacciones son leves con un diagnóstico más por laboratorios que por clínica, documentándose hemólisis con prueba de Coombs directo positiva. El manejo es de soporte con monitorización de su función renal y hematocrito <sup>176, 193, 194</sup>.

Púrpura posterior a la transfusión: es una reacción sumamente rara con una prevalencia incierta y una incidencia de 1 en 24 000 a 1 en 100 000 transfusiones. Sucede secundario a la presencia de anticuerpos preformados en contra de los antígenos plaquetarios del donante, como el antígeno humano plaquetario 1a (HPA-1a).

Entre los factores de riesgo están haber sido sensibilizado como pacientes poli transfundidos o mujeres multíparas. Se presenta como púrpura o ampollas sanguinolentas en superficies mucosas y trombocitopenia profunda con valores menores a 10 000/L, llevando a complicaciones hemorrágicas. El manejo se basa en soporte, normalmente resuelve en 21 días sin necesidad de intervención. Se puede asociar IVIG que genera una mejoría en el conteo plaquetario a los 3-5 días <sup>195</sup>.

Enfermedad de injerto contra huésped asociado a transfusiones: es una de las formas menos frecuentes. Ocurre en menos de 1 en 1 000 000 de transfusiones y se caracteriza por una mortalidad de un 90%. La presencia de linfocitos T en el hemo componente aunado a un paciente inmunosuprimido permite que dichos linfocitos se propaguen y ataquen al sistema inmune del receptor. Entre las poblaciones más afectadas se encuentran pacientes con linfoma, leucemia, paciente con trasplante de médula ósea, inmunodeficiencias

congénitas o inmunosupresión farmacológica. Asimismo, la donación de hemo componentes por parte de familiares cercanos aumenta el riesgo por la homogenía genética y la mayor probabilidad de evasión del sistema inmune. Esta patología se presenta entre 8-10 días en promedio, caracterizada por brote maculopapular de inicio central y extensión periférica, fiebre, diarrea, hepatomegalia, aplasia medular. El diagnóstico es posible con los hallazgos de la biopsia cutánea. El tratamiento es fútil, por ende la prevención se realiza mediante irradiación con rayos gamma y luz ultravioleta a la sangre del donante <sup>176, 196</sup>.

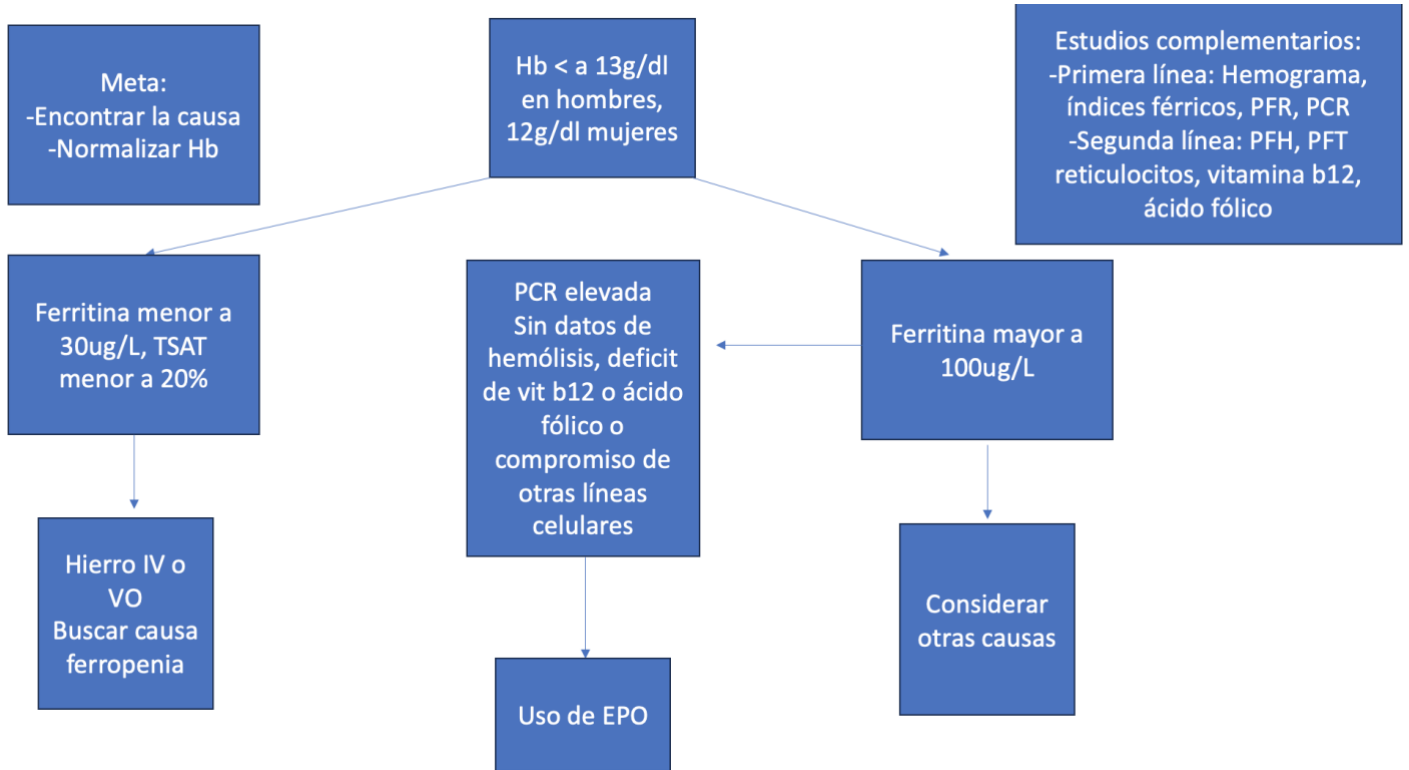
Reacciones transfusionales de etiología infecciosa: representa un tema muy amplio y se describirán los aspectos más relevantes. Las infecciones transmitidas por transfusiones resultan de la introducción de un patógeno al receptor por medio de los hemo componentes, estando una gran cantidad de microorganismos implicados. La contaminación bacteriana de plaquetas constituye la causa más común de morbimortalidad en este tipo de reacciones adversas <sup>173, 197</sup>.

La sepsis transfusional ocurre normalmente dentro de las primeras 4 horas y se caracteriza fiebre, escalofríos e hipotensión. Ocurre con una frecuencia de 1 en 5000 unidades de plaquetas, entre los factores de riesgo está el almacenaje a temperatura ambiente por 4-5 días. En el caso del plasma fresco congelado usualmente es por contaminación del agua al lavarlos. Así pues, entre las bacterias más frecuentes están estafilococos coagulasa negativo y en GRE microorganismos gram negativos que logran vivir a bajas temperaturas como la *Yersinia enterocolitica*. Dentro del manejo está el soporte hemodinámico y uso de tratamiento antibiótico <sup>173, 198</sup>.

Dentro de los virus transmitidos se encuentra principalmente el virus de hepatitis B, de hepatitis C y el virus de inmunodeficiencia humana, los cuales forman parte del tamizaje de las donaciones, sin embargo aun no se ha alcanzado un riesgo de cero <sup>173</sup>.

# Anexos

**Flujograma 1. Manejo preoperatorio de la anemia en pacientes candidatos a cirugía electiva.** (Realizado por autoría propia)



**Tabla 1. Valores gatillo para la prescripción de transfusión de GRE en diferentes grupos de pacientes candidatos a cirugía de emergencia o de urgencia.** (Realizado por autoría propia).

Grupo poblacional	Valor de hemoglobina gatillo para transfusión
Población general	7 g/dL
Cirugía cardíaca	7.5 g/dL
Enfermedad coronaria	8 g/dL
Malignidad hematológica	7 g/dL
Sepsis	7 g/dL
SDA sin datos de choque hipovolémico	7 g/dL
Paciente neuro crítico	7 g/dL
Paciente gran quemado	7 g/dL

**Tabla 2. Dosificación del hierro vía oral según su presentación** <sup>57</sup>

Compuesto	Dosis por tableta	Hierro elemental por tableta	Dosis
Gluconato ferroso	240mg	27mg	1-3 tabletas al día
Sulfato ferroso	325mg	65mg	1-2 tabletas al día
Fumarato ferroso	325mg	106mg	1 tableta al día

**Tabla 3. Dosificación del hierro vía intravenosa según las presentaciones disponibles**

57

Compuesto	Marca comercial	Dosis recomendada	Tiempo de infusión
Hierro dextrano	INFeD	100mg	2-6h
Gluconato ferroso	Ferlecit	125mg	12.5mg/min
Sacarosa de hierro	Venofer	200-300mg	100mg en 30min
Ferumoxytol	Feraheme	510mg	15min
Carboximaltosa férrica	Ferinject	1000mg	15min
Isomaltósido de hierro	Monoférrico	1000mg	30min

**Tabla 4. Cortes para la transfusión de plaquetas previo a procedimientos invasivos y quirúrgicos<sup>74, 80</sup>.**

Procedimiento	Conteo plaquetario
Cirugía ocular posterior o sistema nervioso central	>70 000-100 000/uL
Colocación o remoción de catéter epidural	>75 000-100 000/uL
Cirugía no neuroaxial	>50 000/uL
Endoscopia gastrointestinal	>20 000/uL, >50 000/uL en caso de biopsia
Colocación CVC	>10 000-50 000/uL
Broncoscopia	>20 000/uL
Punción lumbar	>40 000/uL
Aspirado médula ósea	>20 000/uL
Biopsia transcutánea hepática	>50 000/uL

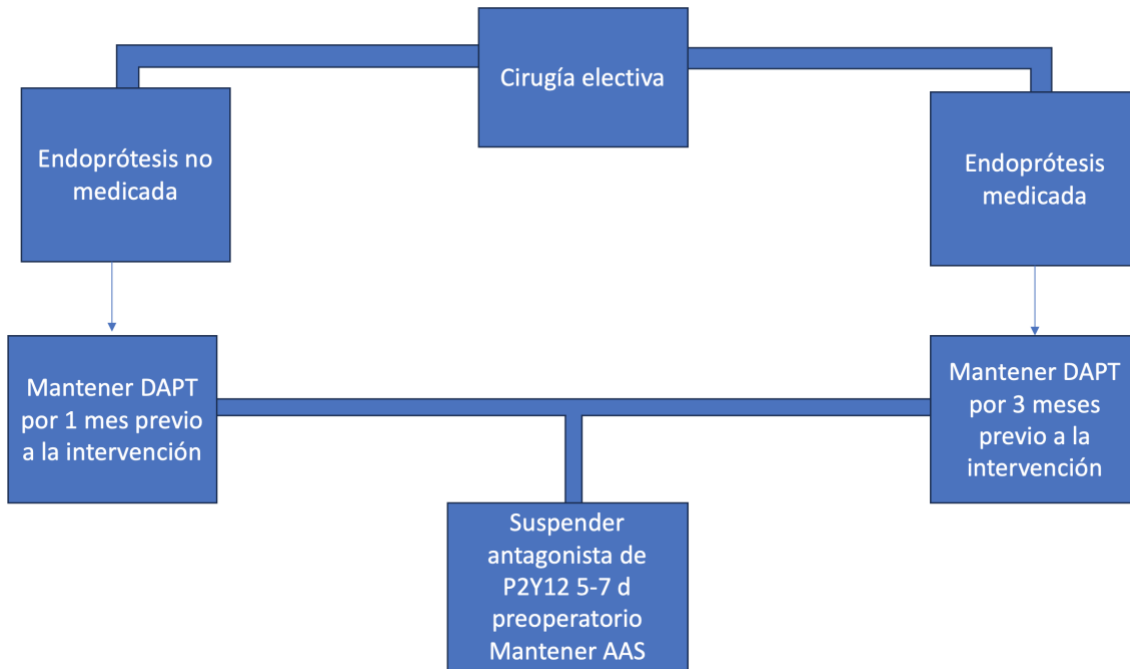
**Tabla 5. Reversión de anticoagulantes**<sup>101, 131</sup>

Fármacos	Cirugía electiva	Cirugía de urgencia/ emergencia/sangrado activo
Warfarina	-Suspender 3-5 días prequirúrgico -No realizar puenteo prequirúrgico con HBPM a menos de alto riesgo trombótico o ECV recientes -INR seguro menor a 1.7	-Si INR entre 2-3.9: usar 25 U/kg de PCC -Si INR entre 4-5.9: usar 35 U/kg de PCC -Si INR mayor a 6 o sangrado activo: usar 50 U/kg de PCC -PFC 15-20ml/kg
DOAC	-En caso de alto riesgo de sangrado suspender 48h preoperatorio -En caso de bajo riesgo de sangrado suspender 24h preoperatorio -En caso de neurocirugía o anestesia neuroaxial suspender 72h preoperatorio -En casos de disfunción renal o hepática suspender 4 días preoperatorio	-Dabigatrán: idarucizumab 2.5g, 2 repeticiones separadas por 15min -Inhibidores del Xa: no hay evidencia clara para PCC o andexanet

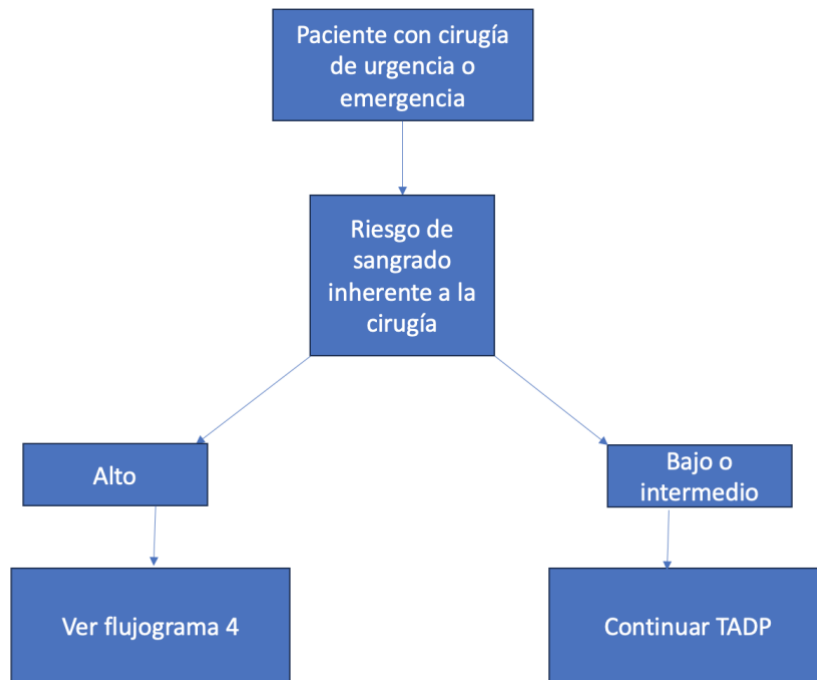
**Tabla 6. Riesgo de sangrado inherente cada cirugía**<sup>141</sup>.

Sangrado menor	Bajo riesgo de sangrado	Alto riesgo de sangrado
Cirugía de cataratas o glaucoma Procedimientos dentales Endoscopía sin biopsia Cirugía superficial de piel	Cirugía abdominal Cirugía de mama Cirugía dental compleja (extracción múltiples piezas) Endoscopía con toma de biopsia Biopsia de médula ósea o nódulos linfáticos Cirugía oftalmológica que no incluya catarata Cirugía ortopédica menor	Biopsia hepática Cirugía extensa oncológica Cirugía neuroaxial Cirugía ortopédica mayor Cirugía renal o de próstata Cirugía reconstructiva Cirugía torácica Cirugía vascular

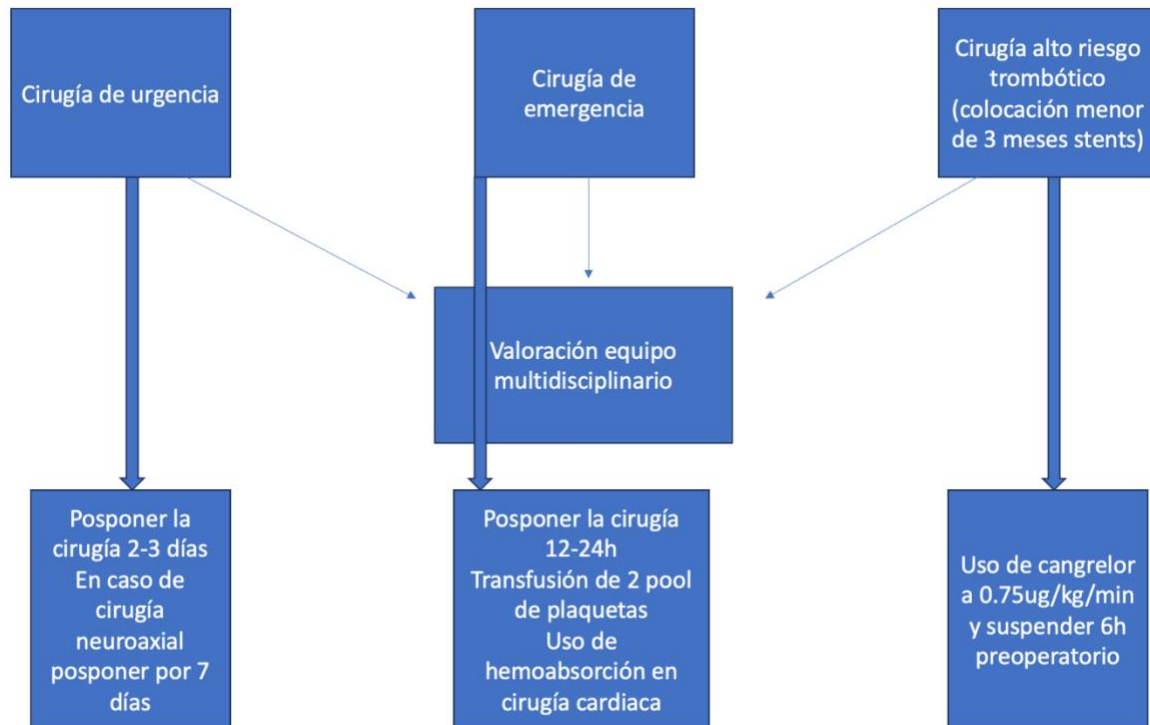
**Flujograma 2. Manejo de antiplaquetarios en el preoperatorio de cirugía electiva.**  
(realizado por autoría propia)



**Flujograma 3. Manejo de antiplaquetarios en el preoperatorio de cirugía de emergencia o urgencia.** (autoría propia)



**Flujograma 4. Manejo de antiplaquetarios en el preoperatorio de cirugía con alto riesgo de sangrado en el contexto de cirugía de emergencia, urgencia y cirugía de alto riesgo trombótico.** (realizado por autoría propia)



**Tabla 7. Principales características y manejo de las reacciones transfusionales**

Tipo de reacción	Temporalidad	Características	Manejo
Agudas hemolíticas	Minutos a horas postransfusión	Hemólisis intravascular Coagulopatía Disfunción circulatoria Lesión renal	Fluidoterapia Soporte vasopresor Vigilancia de coagulopatías
Agudas no hemolíticas	Primeras 4 horas postransfusión	Fiebre y escalofríos	Antipiréticos
Alérgicas	Menos de 24h postransfusión	Espectro desde prurito hasta anafilaxia	Antihistamínicos Esteroides Epinefrina Manejo avanzado de vía aérea
Hipotensoras	Primera hora postransfusión	Descenso de 30mmHg de presión arterial sistólica Disnea Dolor abdominal	Suspensión de transfusión Soporte vasopresor
TACO	Primeras 6 horas	Deterioro respiratorio Falla cardiaca Edema agudo de pulmón Paciente con factores de riesgo para inadecuada tolerancia al volumen	Diuréticos Oxigenoterapia
TRALI	Primeras 6 horas	Deterioro respiratorio Infiltrados pulmonares bilaterales	Oxigenoterapia Soporte
Hemolítica tardía	3-10 días postransfusión	Hemólisis extravascular Leve Coombs positivo	Soporte
Púrpura	24h posterior a transfusión	Púrpura o ampollas sanguinolentas en mucosas y trombocitopenia profunda	Soporte Resuelve en 21 días IVIG
Enfermedad de injerto contra huésped	8-10 días postransfusión	Brote maculopapular de inicio central y extensión periférica Fiebre Diarrea Hepatomegalia Aplasia medular	Biopsia cutánea Alta mortalidad
Sepsis transfusional	Primeras 4 horas postransfusión	Fiebre Hipotensión	Antibioticoterapia Soporte hemodinámico

# Conclusiones

En conclusión, el abordaje de la anemia en el preoperatorio necesita de un espacio de tiempo en donde se pueda buscar su causa y corregirla. Por ende, el uso de hierro, ya sea vía oral o intravenoso, representa una opción para la optimización de esta en casos de ferropenia, así como el uso de eritropoyetina. En situaciones no electivas el uso de terapia restrictiva con cortes gatillo de hemoglobina entre 7-8 g/dL no aumenta la morbimortalidad y disminuye las complicaciones asociadas a las transfusiones sanguíneas.

La trombocitopenia se presenta en un 8.1 % de los pacientes en el perioperatorio, aumentando el riesgo de sangrado durante el acto quirúrgico. Cada unidad de plaquetas aumenta el conteo en aproximadamente 7000/uL. Por tanto, las recomendaciones actuales se basan en recomendaciones de expertos en donde se establecen cortes para distintos tipos de procedimientos. En pacientes seleccionados existen otras alternativas como los agonistas de trombopoyetina, los esteroides y la inmunoglobulina intravenosa.

La enfermedad cardiovascular representa la principal causa de muerte en la población adulta, por ende, el uso de antiagregantes y anticoagulantes cada vez se encuentra en aumento. Esta población no está exenta a los procedimientos quirúrgicos por lo cual existen estrategias basadas en el riesgo hemorrágico, trombótico, la urgencia de la cirugía y las opciones de reversión disponibles. Dentro de las estrategias de reversión, en especial de los anticoagulantes orales el uso de concentrado de complejo protrombínico representa una opción más segura y eficiente al plasma fresco congelado.

Una de las situaciones especiales son los pacientes testigos de Jehová, los cuales dentro de su credo la sangre humana es sagrada, la separan en cuatro componentes glóbulos rojos, leucocitos, plaquetas y plasma los cuales no deben ser consumidos. Esto representa un desafío, sin embargo existen estrategias que buscan minimizar la pérdida sanguínea, optimizar la entrega de oxígeno y el consumo, aumentar la síntesis de hemoglobina, eritropoyesis y, por último, corregir los defectos de la coagulación. Dentro de la poca evidencia disponible el uso de hierro IV y la EPO aparentan ser los pilares de la optimización preoperatoria.

Aproximadamente, un 1 % de las transfusiones sanguíneas presentan algún tipo de efecto adverso. En otras palabras, se pueden dividir en infecciosas o no infecciosas, las no infecciosas en agudas o tardías. Dentro de las agudas que ocurren en las primeras 24 horas, se encuentran la reacción hemolítica aguda, las reacciones febriles no hemolíticas, las alérgicas o anafilácticas, la lesión aguda pulmonar asociada con transfusiones (TRALI), la sobrecarga hídrica asociada a transfusiones (TACO) y las reacciones hipotensoras. Dentro de las tardías está la reacción hemolítica tardía, la púrpura postransfusional y la enfermedad de injerto contra huésped.

Por último, este documento permite comprender que la valoración preoperatoria no pretende ser un requisito o un atraso en la resolución de los problemas quirúrgicos, más bien pretende optimizar las variables con el fin de tener el mejor resultado quirúrgico. Esto no es posible sin el apoyo interdisciplinario, pues conforme pasa el tiempo la complejidad de los pacientes es mayor. Además, se necesita de la continua actualización de los conceptos tanto por los médicos especialistas en Medicina Interna, anestesiólogos y cirujanos, así como el fomento de una retroalimentación positiva por cada uno de los servicios.

]

# Referencias:

1. Rygård SL, Holst LB, Perner A. Blood product administration in the critical care and perioperative settings. *Critical Care Clinics*. 2018;34(2):299–311. doi:10.1016/j.ccc.2017.12.005
2. Goodnough LT, Shander A, Spence R. Bloodless medicine: clinical care without allogeneic blood transfusion. *Transfusion* 2003;43(5):668–76.
3. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management\*. *Anesthesiology*. 2015 Feb;122(2):241-75. doi: 10.1097/ALN.0000000000000463
4. Desai N, Schofield N, Richards T. Perioperative Patient Blood Management to improve outcomes. *Anesthesia & Analgesia*. 2018;127(5):1211–20. doi:10.1213/ane.0000000000002549
5. WHO. (2011). Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Geneva: WHO.
6. Vincent JL. Textbook of critical care. Amsterdam: Elsevier; 2024.
7. Walsh, T. S., Lee, R. J., Maciver, C. R., Garrioch, M., Mackirdy, F., Binning, A. R., et al. (2006). Anemia during and at discharge from intensive care: The impact of restrictive blood transfusion practice. *Intensive Care Medicine*, 32(1), 100–109.
8. Corwin, H. L., Gettinger, A., Pearl, R. G., Fink, M. P., Levy, M. M., Abraham, E., et al. (2004). The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill—current clinical practice in the United States. *Critical Care Medicine*, 32(1), 39–52.
9. Migone De Amicis M, Poggiali E, Motta I, Minonzio F, Fabio G, Hu C, et al. Anemia in elderly hospitalized patients: prevalence and clinical impact. *Intern Emerg Med*. 2015;10(5):581–6.
10. Marahatta R. Study of anaemia in pregnancy and its outcome in Nepal Medical College Teaching Hospital, Kathmandu, Nepal. *Nepal Medical College journal : NMCJ*. 2007;9(4):270–4.
11. Sim YE, Wee HE, Ang AL, Ranjakunalan N, Ong BC, Abdullah HR. Prevalence of preoperative anemia, abnormal mean corpuscular volume and red cell distribution width among surgical patients in Singapore, and their influence on one year mortality. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182543.
12. Pirie, K., Myles, P., & Wood, E. (2016). Anemia and iron-restricted erythropoiesis in traumatic critical illness. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 80(3), 538–545.
13. Fink, M. P. (2004). Pathophysiology of intensive care unit-acquired anemia. *Critical Care*, 8(Suppl. 2), S9–S10.
14. Vincent, J. L., Baron, J. F., Reinhart, K., Gattinoni, L., Thijs, L., Webb, A., et al. (2002). Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA*, 288(12), 1499–1507.
15. Carson, J. L., Noveck, H., Berlin, J., & Gould, S. (2002). Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion*, 42, 812–818
16. Shander A, Knight K, Thurer R, et al. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004;116(7A):58s–69s.
17. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2011;378:1396–1407.

18. Leichtle SW, Mouawad NJ, Lampman R, Singal B, Cleary RK. Does preoperative anemia adversely affect colon and rectal surgery outcomes? *J Am Coll Surg*. 2011;212:187–194.
19. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study. *Circulation*. 2008;117(4):478–84
20. Rubinger, D.A., Cahill, C., Ngo, A. et al. Preoperative Anemia Management: What's New in 2020?. *Curr Anesthesiol Rep* 10, 166–175 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40140-020-00385-7>
21. Spinelli E, Bartlett RH. Anemia and Transfusion in Critical Care: Physiology and Management. *J Intensive Care Med*. 2016 Jun;31(5):295-306. doi: 10.1177/0885066615571901. Epub 2015 Feb 18. PMID: 25693602.
22. Boron WF, Boulpaep EL. *Medical physiology*. Philadelphia: Elsevier; 2017.
23. Pinsky MR, Teboul J-L, Vincent JL. *Hemodynamic monitoring*. Cham, Switzerland: Springer : Brussels; 2019.
24. Cilley RE, Scharenberg AM, Bongiorno PF, Guire KE, Bartlett RH. Low oxygen delivery produced by anemia, hypoxia, and low cardiac output. *J Surg Res*. 1991;51(5):425-433.
25. Fontana JL, Welborn L, Mongan PD, Sturm P, Martin G, Bunger R. Oxygen consumption and cardiovascular function in children during profound intraoperative normovolemic hemodilution. *Anesth Analg*. 1995;80(2):219-225.
26. Paone G, Silverman NA. The paradox of on-bypass transfusion thresholds in blood conservation. *Circulation*. 1997 Nov 4;96(9 Suppl):II-205-8; discussion II-209. PMID: 9386099.
27. Carson, J. L., Triulzi, D. J., & Ness, P. M. (2017). Indications for and adverse effects of Red-Cell transfusion. *New England Journal of Medicine*, 377(13), 1261–1272
28. Bolton-Maggs PHB, Poles D, et al, editors, on behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group. The 2015 Annual SHOT report (2016). 2016. Available at: <http://www.shotuk.org>. Accessed September 1, 2017.
29. Berezina TL, Zaets SB, Morgan C, et al. Influence of storage on red blood cell rheological properties. *J Surg Res* 2002;102:6–12.
30. Lilly CM, Irwin RS, Boyle WA, Kelly WF. *Irwin & Rippe's Intensive Care Medicine*. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2024.
31. Lacroix J, Hébert PC, Fergusson DA, Tinmouth A, Cook DJ, Marshall JC, Clayton L, McIntyre L, Callum J, Turgeon AF, Blajchman MA, Walsh TS, Stanworth SJ, Campbell H, Capellier G, Tiberghien P, Bardiaux L, van de Watering L, van der Meer NJ, Sabri E, Vo D; ABLE Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. Age of transfused blood in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2015 Apr 9;372(15):1410-8. doi: 10.1056/NEJMoa1500704. Epub 2015 Mar 17. PMID: 25853745.
32. Steiner ME, Ness PM, Assmann SF, Triulzi DJ, Sloan SR, Delaney M, Granger S, Bennett-Guerrero E, Blajchman MA, Scavo V, Carson JL, Levy JH, Whitman G, D'Andrea P, Pulkrabek S, Ortel TL, Bornikova L, Raife T, Puca KE, Kaufman RM, Nuttall GA, Young PP, Youssef S, Engelman R, Greilich PE, Miles R, Josephson CD, Bracey A, Cooke R, McCullough J, Hunsaker R, Uhl L, McFarland JG, Park Y, Cushing MM, Klodell CT, Karanam R, Roberts PR, Dyke C, Hod EA, Stowell CP. Effects of red-cell storage duration on patients undergoing cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2015 Apr 9;372(15):1419-29. doi: 10.1056/NEJMoa1414219. PMID: 25853746; PMCID: PMC5442442.
33. Adams RC, Lundy JS. Anesthesia in cases of poor surgical risk. Some suggestions for decreasing the risk. *Surg Gynecol Obstet* 1942;74:1011–9.
34. Storch EK, Custer BS, Jacobs MR, Menitove JE, Mintz PD. Review of current transfusion therapy and blood banking practices. *Blood Rev*. 2019 Nov;38:100593. doi: 10.1016/j.blre.2019.100593. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31405535.

35. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi D, Doree C, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD002042.
36. Mehta RH, Sheng S, O'Brien SM, et al; Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Surgery Database Investigators: Reoperation for bleeding in patients undergoing coronary artery bypass surgery: Incidence, risk factors, time trends, and outcomes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2:583–590
37. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, et al. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2015;372(11):997–1008.
38. Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S, Trivella M, Doree C, Holst L, et al. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2016;352:i1351.
39. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Hall J, Belley-Cote E, Connolly K, et al. Restrictive or liberal red-cell transfusion for cardiac surgery. *N Engl J Med* 2017;377(22):2133–44.
40. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Belley-Cote E, Connolly K, Khanykin B, et al. Six-month outcomes after restrictive or liberal transfusion for cardiac surgery. *N Engl J Med* 2018;379(13):1224–33.
41. Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P, et al: Patient blood management: Recommendations from the 2018 Frankfurt consensus conference. *JAMA* 2019; 321:983–997
42. Carson JL, Stanworth SJ, Alexander JH, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi DJ, et al. Clinical trials evaluating red blood cell transfusion thresholds: an updated systematic review and with additional focus on patients with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2018;200:96–101.
43. Cooper HA, Rao SV, Greenberg MD, Rumsey MP, McKenzie M, Alcorn KW, et al. Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT Randomized Pilot Study). *Am J Cardiol* 2011;108(8):1108–11.
44. Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, Chaitman B, Kelsey SF, Triulzi DJ, et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J* 2013;165(6):964–71. e1.
45. Estcourt LJ, Malouf R, Trivella M, Fergusson DA, Hopewell S, Murphy MF. Restrictive versus liberal red blood cell transfusion strategies for people with haematological malignancies treated with intensive chemotherapy or radiotherapy, or both, with or without haematopoietic stem cell support. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD011305
46. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al; TRISS Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group: Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371:1381–1391.
47. Cable CA, Razavi SA, Roback JD, Murphy DJ. RBC Transfusion Strategies in the ICU: A Concise Review. *Crit Care Med*. 2019 Nov;47(11):1637-1644. doi: 10.1097/CCM.0000000000003985. PMID: 31449062; PMCID: PMC8319734.
48. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al: Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368:11–21
49. Laine L, Jensen DM: Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:345–360; quiz 361
50. Strate LL, Gralnek IM: ACG clinical guideline: Management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2016; robert111:459–474
51. Robertson CS, Hannay HJ, Yamal JM, et al; Epo Severe TBI Trial Investigators: Effect of erythropoietin and transfusion threshold on neurological recovery after traumatic brain injury: A randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312:36–47

52. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, et al; American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine; Eastern Association for the Surgery of Trauma Practice Management Workgroup: Clinical practice guideline: Red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med* 2009; 37:3124–3157
53. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al: The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: Fifth edition. *Crit Care* 2019; 23:98
54. Bakhsh, A., Anwar, S., Manivannan, S. et al. Haemoglobin Threshold for Red Blood Cell Transfusion in Traumatic Brain Injury: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Anesthesiol Rep* 13, 22–30 (2023). <https://doi.org/10.1007/s40140-022-00544-y>
55. Palmieri TL, Holmes JH 4th, Arnoldo B, et al: Transfusion Requirement in Burn Care Evaluation (TRIBE): A multicenter randomized prospective trial of blood transfusion in major burn injury. *Ann Surg* 2017; 266:595–602
56. Lidder PG, Sanders G, Whitehead E, Douie WJ, Mellor N, Lewis SJ, et al. Pre-operative oral iron supplementation reduces blood transfusion in colorectal surgery - a prospective, randomised, controlled trial. *Ann R Coll Surg Engl.* 2007;89(4):418–21.
57. Ning S, Zeller MP. Management of iron deficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019 Dec 6;2019(1):315-322. doi: 10.1182/hematology.201900003.
58. Munoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia.* 2017;72(2):233–47.
59. Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood.* 2000;96(3):823–33.
60. Chae C, Okocha O, Sweitzer B. Preoperative considerations for Jehovah's Witness patients: a clinical guide. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2020 Jun;33(3):432-440. doi: 10.1097/ACO.0000000000000871. PMID: 32371641.
61. Munoz M, Gomez-Ramirez S, Cuenca J, Garcia-Erce JA, Iglesias-Aparicio D, Haman-Alcober S, et al. Very-short-term perioperative intravenous iron administration and postoperative outcome in major orthopedic surgery: a pooled analysis of observational data from 2547 patients. *Transfusion.* 2014;54(2):289–99.
62. Keeler BD, Dickson EA, Simpson JA, Ng O, Padmanabhan H, Brookes MJ, et al. The impact of pre-operative intravenous iron on quality of life after colorectal cancer surgery: outcomes from the intravenous iron in colorectal cancer-associated anaemia (IVICA) trial. *Anaesthesia.* 2019;74(6):714–25.
63. Litton E, Baker S, Erber WN, et al. Intravenous iron or placebo for anaemia in intensive care: the IRONMAN multicentre randomized blinded trial. *Intensive Care Med* 2016;42(11):1715–22.
64. Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafter-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(1):12–23.
65. Shin HW, Park JJ, Kim HJ, You HS, Choi SU, Lee MJ. Efficacy of perioperative intravenous iron therapy for transfusion in orthopedic surgery: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(5):e0215427.
66. Gomez-Ramirez S, Shander A, Spahn DR, Auerbach M, Liembruno GM, Vaglio S, et al. Prevention and management of acute reactions to intravenous iron in surgical patients. *Blood Transfus.* 2019;17(2):137–45.
67. Zarychanski R, Turgeon AF, McIntyre LA, et al. Erythropoietin-receptor agonists in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can Med Assoc J* 2007;177(7):725–34.
68. Li Y, Yin P, Lv H, Meng Y, Zhang L, Tang P. A meta-analysis and systematic review evaluating the use of erythropoietin in total hip and knee arthroplasty. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:1191–204.

69. Cho BC, Serini J, Zorrilla-Vaca A, ScottMJ, Gehrie EA, FrankSM, et al. Impact of preoperative erythropoietin on allogeneic blood transfusions in surgical patients: results from a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2019;128(5):981–92.
70. Spahn DR, Schoenrath F, Spahn GH, Seifert B, Stein P, Theusinger OM, et al. Effect of ultra-short-term treatment of patients with iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery: a prospective randomised trial. *Lancet*. 2019;393(10187):2201–12.
71. Kei T, Mistry N, Curley G, Pavenski K, Shehata N, Tanzini RM, et al. Efficacy and safety of erythropoietin and iron therapy to reduce red blood cell transfusion in surgical patients: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth*. 2019;66(6):716–31
72. Weil IA, Kumar P, Seicean S, et al. Platelet count abnormalities and perioperative outcomes in adults undergoing elective, noncardiac surgery. *PLoS One* 2019; 14:e0212191.
73. Thiele T, Greinacher A. Platelet Transfusion in Perioperative Medicine. *Semin Thromb Hemost*. 2020 Feb;46(1):50-61. doi: 10.1055/s-0039-1697951. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31830766.
74. Thiele T, Selleng K, Selleng S, Greinacher A, Bakchoul T. Thrombocytopenia in the intensive care unit-diagnostic approach and management. *Semin Hematol* 2013;50(03):239–250
75. Hayward CP. Diagnostic evaluation of platelet function disorders. *Blood Rev* 2011;25(04):169–173
76. Koscielny J, Ziemer S, Radtke H, et al. A practical concept for preoperative identification of patients with impaired primary hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004;10(03):195–204
77. Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med* 2010;362(07):600–613
78. Aubron C, Flint AWJ, Ozier Y, McQuilten Z. Platelet storage duration and its clinical and transfusion outcomes: a systematic review. *Crit Care* 2018;22(01):185
79. Murphy MF, Waters AH. Platelet transfusions: the problem of refractoriness. *Blood Rev* 1990;4(01):16–24
80. Lombard FW, Popescu WM, Oprea AD, Kertai MD. Perioperative thrombocytopenia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2021 Jun 1;34(3):335-344. doi: 10.1097/ACO.0000000000000999. PMID: 33935182.
81. Piel-Julian ML, Mahe´ vas M, Germain J, et al. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *J Thromb Haemost* 2018; 16:1830–1842.
82. van Baarle FLF, van de Weerd EK, van der Velden WJFM, Ruitkamp RA, Tuinman PR, Ypma PF, van den Bergh WM, Demandt AMP, Kerver ED, Jansen AJG, Westerweel PE, Arbous SM, Determann RM, van Mook WNKA, Koeman M, Mäkelburg ABU, van Lienden KP, Binnekade JM, Biemond BJ, Vlaar APJ. Platelet Transfusion before CVC Placement in Patients with Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2023 May 25;388(21):1956-1965. doi: 10.1056/NEJMoa2214322.
83. Stainsby D, MacLennan S, Hamilton PJ. Management of massive blood loss: a template guideline. *Br J Anaesth* 2000;85(03): 487–491
84. Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2016; 3:e489–e496
85. Ammann EM, Haskins CB, Fillman KM, et al. Intravenous immune globulin and thromboembolic adverse events: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Am J Hematol* 2016; 91:594–605.

86. Arnold DM, Hedde NM, Cook RJ, et al. Perioperative oral eltrombopag versus intravenous immunoglobulin in patients with immune thrombocytopenia: a noninferiority, multicentre, randomised trial. *Lancet Haematol* 2020; 7:e640–e648.
87. Lindquist I, Olson SR, Li A, et al. The efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with chronic liver disease undergoing elective procedures: a systematic review and meta-analysis. *Platelets* 2021; 1–7.
88. Nagrebetsky A, Al-Samkari H, Davis NM, Kuter DJ, Wiener-Kronish JP. Perioperative thrombocytopenia: evidence, evaluation, and emerging therapies. *Br J Anaesth*. 2019 Jan;122(1):19-31. doi: 10.1016/j.bja.2018.09.010. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30579402.
89. Zeigler ZR, Megaludis A, Fraley DS. Desmopressin (d-DAVP) effects on platelet rheology and von Willebrand factor activities in uremia. *Am J Hematol* 1992; 39: 90e5 Das P, Carcao M, Hitzler J. DDAVP-induced hyponatremia in young children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 330e2
90. Daily PO, Lamphere JA, Dembitsky WP, Adamson RM, Dans NF. Effect of prophylactic epsilon-aminocaproic acid on blood loss and transfusion requirements in patients undergoing first-time coronary artery bypass grafting. A randomized, prospective, double-blind study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 99e106. Discussion 106e8
91. Zufferey P, Merquiol F, Laporte S, et al. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? *Anesthesiology* 2006; 105: 1034e46
92. Yucel N, Lefering R, Maegele M, Vorweg M, Tjardes T, Ruchholtz S, Neugebauer EA, Wappler F, Bouillon B, Rixen D; Polytrauma Study Group of the German Trauma Society: Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)-Score: Probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. *J Trauma* 2006; 60:1228–36; discussion 1236–7
93. Erdoes G, Faraoni D, Koster A, Steiner ME, Ghadimi K, Levy JH. Perioperative Considerations in Management of the Severely Bleeding Coagulopathic Patient. *Anesthesiology*. 2023 May 1;138(5):535-560. doi: 10.1097/ALN.0000000000004520
94. Petrou A, Tzimas P, Siminelakis S: Massive bleeding in cardiac surgery. Definitions, predictors and challenges. *Hippokratia* 2016; 20:179–86
95. Godier A, Greinacher A, Faraoni D, Levy JH, Samama CM: Use of factor concentrates for the management of perioperative bleeding: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16:170–4
96. Tanaka KA, Esper S, Bolliger D. Perioperative factor concentrate therapy. *Br J Anaesth*. 2013 Dec;111 Suppl 1:i35-49. doi: 10.1093/bja/aet380.
97. Waters JH, Yazer MH. The Mythology of Plasma Transfusion. *Anesth Analg*. 2018 Aug;127(2):338-339. doi: 10.1213/ANE.0000000000003505
98. Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet* 2007; 370: 439–48
99. Sorensen B, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M, Rossaint R. Clinical review: prothrombin complex concentrates—evaluation of safety and thrombogenicity. *Crit Care* 2011; 15: 201
100. Ghadimi K, Levy JH, Welsby IJ: Prothrombin complex concentrates for bleeding in the perioperative setting. *Anesth Analg* 2016; 122:1287–300
101. Kcentra, Prothrombin Complex Concentrate (Human). Prescribing Information. Marburg, Germany: CSL Behring, April 2013

102. Karkouti K, Bartoszko J, Grewal D, Bingley C, Armani C, Carroll J, Hucke HP, Kron A, McCluskey SA, Rao V, Callum J: Comparison of 4-factor prothrombin complex concentrate with frozen plasma for management of hemorrhage during and after cardiac surgery: A randomized pilot trial. *JAMA Netw Open* 2021; 4:e213936
103. Girdauskas E, Kempfert J, Kuntze T, et al. Thromboelastometrically guided transfusion protocol during aortic surgery with circulatory arrest: a prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 1117–24 e2
104. Fassl J, Matt P, Eckstein F, et al. Transfusion of allogeneic blood products in proximal aortic surgery with hypothermic circulatory arrest: effects of thromboelastometry-guided transfusion management. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013, doi:10.1053/j.jvca.2013.02.009 (e-pub ahead of print)
105. Zeeshan M, Hamidi M, Feinstein AJ, Gries L, Jehan F, Sakran J, Northcutt A, O’Keeffe T, Kulvatunyou N, Joseph B. Four-factor prothrombin complex concentrate is associated with improved survival in trauma-related hemorrhage: A nationwide propensity-matched analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019 Aug;87(2):274-281. doi: 10.1097/TA.0000000000002262. PMID: 30889141.
106. Kao TW, Lee YC, Chang HT: Prothrombin complex concentrate for trauma induced coagulopathy: A systematic review and meta-analysis. *J Acute Med* 2021; 11:81–9
107. Majeed A, Eelde A, Agren A, Schulman S, Holmstrom M. Thromboembolic safety and efficacy of prothrombin complex concentrates in the emergency reversal of warfarin coagulopathy. *Thromb Res* 2012; 129: 146–51
108. Hiippala ST, Myllyla GJ, Vahtera EM: Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 1995; 81:360–5
109. Blomback B. Travels with fibrinogen. *J Thromb Haemost* 2006; 4:1653–60
110. RiaSTAP, Fibrinogen Concentrate (Human). Prescribing Information. CSL Behring: Marburg, Germany, December 2011
111. Tanaka KA, Key NS, Levy JH. Blood coagulation: hemostasis and thrombin regulation. *Anesth Analg* 2009; 108: 1433–46
112. Fenger-Eriksen C, Jensen TM, Kristensen BS, et al. Fibrinogen substitution improves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl starch in bleeding patients undergoing radical cystectomy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 795–802
113. Schochl H, Nienaber U, Hofer G, et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care* 2010; 14: R55
114. Weber CF, Gorlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, Cohn LH, Zacharowski K: Point-of-care testing: A prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012; 117:531–47
115. Rahe-Meyer N, Levy JH, Mazer CD, Schramko A, Klein AA, Brat R, Okita Y, Ueda Y, Schmidt DS, Ranganath R, Gill R: Randomized evaluation of fibrinogen vs placebo in complex cardiovascular surgery (REPLACE): A double-blind phase III study of haemostatic therapy. *Br J Anaesth* 2016; 117:41–51
116. Bolliger D, Fassl J, Erdoes G. How to manage the perioperative patient on combined anticoagulant and antiplatelet therapy: comments on the 2020 ACC consensus decision pathway. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021;35:1561–4. [https:// doi. org/ 10. 1053/j.jvca. 2021. 01. 042.](https://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.01.042)

117. Moster, M., Bolliger, D. Perioperative Guidelines on Antiplatelet and Anticoagulant Agents: 2022 Update. *Curr Anesthesiol Rep* 12, 286–296 (2022)
118. Tschan SL, Bolliger D. Coagulation and aging: implications for the Anesthesiologist. *Curr Anesth Rep*. 2021; epub ahead. <https://doi.org/10.1007/s40140-021-00498-7>.
119. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:160S–98S. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0670>.
120. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:e326S–e50S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2298>.
121. Tibi P, McClure RS, Huang J, et al. STS/SCA/AmSECT/SABM Update to the clinical practice guidelines on patient blood management. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35:2569–91. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.03.011>
122. Horlocker TT, Vandermeulen E, Kopp SL, Gogarten W, Leffert LR, Benzon HT. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine evidence-based guidelines (Fourth Edition). *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43:263–309. <https://doi.org/10.1097/AAP.00000000000000763>
123. Li J, Halaszynski T. Neuraxial and peripheral nerve blocks in patients taking anticoagulant or thromboprophylactic drugs: challenges and solutions. *Local Reg Anesth*. 2015;8:21–32. <https://doi.org/10.2147/LRA.S55306>
124. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373:823–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMo a1501035>
125. Kovacs MJ, Wells PS, Anderson DR, et al. Postoperative low molecular weight heparin bridging treatment for patients at high risk of arterial thromboembolism (PERIOP2): Double blind randomized controlled trial. *BMJ*. 2021;373:n1205. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1205>
126. Passaglia LG, de Barros GM, de Sousa MR. Early postoperative bridging anticoagulation after mechanical heart valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2015;13:1557–67.
127. Mathew JG, Spyropoulos AC, Yusuf A, et al. Efficacy and safety of early parenteral anticoagulation as a bridge to warfarin after mechanical valve replacement. *Thromb Haemost* 2014;112:1120–8.
128. Birnie DH, Healey JS, Essebag V. Device surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med* 2013;369:1571–2.
129. Tafur A, Douketis J Perioperative management of anticoagulant and antiplatelet therapy *Heart* 2018;104:1461-1467.
130. Spyropoulos AC, Al-Badri A, Sherwood MW, Douketis JD. Perioperative management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery. *J Thromb Haemost*. 2016;14:875–85. <https://doi.org/10.1111/jth.13305>.
131. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, et al. Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving a direct oral anticoagulant. *JAMA Intern Med*. 2019;179:1469–78. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.2431>
132. Schulman S, Carrier M, Lee AY, et al. Perioperative management of dabigatran: a prospective cohort study. *Circulation* 2015;132:167–73.

133. Erdoes G, Koster A, Ortmann E, et al. A European consensus statement on the use of four-factor prothrombin complex concentrate for cardiac and non-cardiac surgical patients. *Anaesthesia*. 2021;76:381–92. [https:// doi. org/ 10. 1111/ anae. 15181](https://doi.org/10.1111/anae.15181). *Current Anesthesiology Reports* (2022) 12:286–296
134. Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, et al. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. *Thromb Haemost* 2015;113:625–32.
135. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014;35:1888–96.
136. Matejic-Spasic M, Hassan K, Thielmann M, Geidel S, Storey RF, Schmoeckel M, Adamson H, Deliangyris EN, Wendt D. Management of perioperative bleeding risk in patients on antithrombotic medications undergoing cardiac surgery—a systematic review. *J Thorac Dis*. 2022 Aug;14(8):3030-3044. doi: 10.21037/jtd-22-428
137. Levy JH, van Ryn J, Sellke FW, et al. Dabigatran reversal with idarucizumab in patients requiring urgent surgery: a subanalysis of the RE-VERSE AD study. *Ann Surg*. 2021;274:e204–e11. [https:// doi. org/ 10. 1097/ SLA. 00000 00000 003638](https://doi.org/10.1097/SLA.00000000000003638)
138. García Rodríguez LA, Martín-Pérez M, Hennekens CH, Rothwell PM, Lanas A. Bleeding risk with long-term low-dose aspirin: a systematic review of observational studies. *PLoS One* 2016;11 (08):e0160046
139. Devereaux PJ, Mrkoprada M, Sessler DI, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014;370:1494– 503. [https:// doi. org/ 10. 1056/ NEJMo a1401 105](https://doi.org/10.1056/NEJMoA1401105).
140. Gerstein NS, Albrechtsen CL, Mercado N, Cigarroa JE, Schulman PM. A comprehensive update on aspirin management during noncardiac surgery. *Anesth Analg*. 2020;131:1111–23. [https:// doi. org/ 10. 1213/ ANE. 00000 00000 005064](https://doi.org/10.1213/ANE.00000000000005064)
141. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, De Hert S, de Laval I, Geisler T, Hinterbuchner L, Ibanez B, Lenarczyk R, Mansmann UR, McGreavy P, Mueller C, Muneretto C, Niessner A, Potpara TS, Ristić A, Sade LE, Schirmer H, Schüpke S, Sillesen H, Skulstad H, Torracca L, Tutarel O, Van Der Meer P, Wojakowski W, Zacharowski K; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2022 Oct 14;43(39):3826-3924. doi: 10.1093/eurheartj/ehac270
142. Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesth* 2007;99(03):316–328
143. Thiele T, Sümnig A, Hron G, et al. Platelet transfusion for reversal of dual antiplatelet therapy in patients requiring urgent surgery: a pilot study. *J Thromb Haemost* 2012;10(05):968–971
144. Aboul-Hassan SS, Stankowski T, Marczak J, et al. The use of preoperative aspirin in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Card Surg*. 2017;32:758–74. [https:// doi. org/ 10. 1111/ jocs. 13250](https://doi.org/10.1111/jocs.13250).
145. Myles PS, Smith JA, Forbes A, et al. Stopping vs. continuing aspirin before coronary artery surgery. *N Engl J Med*. 2016;374:728–37. [https:// doi. org/ 10. 1056/ NEJMo a1507 688](https://doi.org/10.1056/NEJMoA1507688).
146. Vuillomenet T, Gebhard C, Bizzozero C, et al. Discontinuation of dual antiplatelet therapy and bleeding in intensive care in patients undergoing urgent coronary artery bypass grafting: a retrospective analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019;28:665–73. [https:// doi. org/ 10. 1093/ icvts/ ivy330](https://doi.org/10.1093/icvts/ivy330).

147. Rossini R, Masiero G, Fruttero C, et al. Antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing surgery after coronary stent implantation: a real-world bridging protocol experience. *TH Open*. 2020;4:e437–e45. [https:// doi. org/ 10. 1055/s-0040- 1721504](https://doi.org/10.1055/s-0040-1721504).
148. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011;365:147-56.
149. Girardis M, Marietta M. Hemostasis in acute liver and kidney failure: Nothing is as it seems. *Kidney Int* 2013;84:22-4.
150. Saracoglu A, Saracoglu KT. Coagulopathy during liver transplantation. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2018;34:289-95.
151. Ha NB, Regal RE. Anticoagulation in Patients With Cirrhosis: Caught Between a Rock-Liver and a Hard Place. *Ann Pharmacother* 2016;50:402-9.
152. Lawson T, Ralph C. Perioperative Jehovah's Witnesses: a review. *Br J Anaesth*. 2015 Nov;115(5):676-87. doi: 10.1093/bja/aev161. Epub 2015 Jun 11. Erratum in: *Br J Anaesth*. 2017 Nov 1;119(5):1071
153. Hoekema AA. *The Four Major Cults*. Grand Rapids, MI:William B. Eerdmans, 1963; 291
154. Tan G, Guinn N, Frank S, Shander A. Proceedings from the society for advancement of blood management annual meeting 2017: management dilemmas of the surgical patient-when blood is not an option. *Anesth Analg* 2019; 128:144–151.
155. Spence RK, Carson JA, Poses R, et al. Elective surgery without transfusion: influence of preoperative hemoglobin level and blood loss on mortality. *Am J Surg* 1990; 159: 320–4
156. Schmied H, Kurz A, Sessler DI, et al. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet* 1996; 347: 289–92
157. Ellermann I, Bueckmann A, Eveslage M, et al. Treating anemia in the preanesthesia assessment clinic: results of a retrospective evaluation. *AnesthAnalg* 2018; 127:1202–1210.
158. Chae C, Okocha O, Sweitzer B. Preoperative considerations for Jehovah's Witness patients: a clinical guide. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020 Jun;33(3):432-440. doi: 10.1097/ACO.0000000000000871
159. Silver M, Corwin MJ, Bazan A, Gettinger A, Enny C, Corwin HL. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients admitted to a long-term acute care facility: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2006; 34: 2310–6
160. Carless PA, Stokes BJ, Moxey AJ, et al. Desmopressin use for minimising perioperative allogenic blood transfusion. *Cochrane Database Sys Rev* 2004; doi: 10.1002/14651858. CD001884.pub2
161. Tanaka KA, Waly AA, Cooper WA, Levy JH. Treatment of excessive bleeding in Jehovah's Witness patients after cardiac surgery with recombinant factor VIIa (NovoSeven). *Anesthesiology* 2003; 98: 1513–5
162. Laird R, Carabine U. Recombinant factor VIIa for major obstetric haemorrhage in a Jehovah's Witness. *Int J ObstetAnesth* 2008; 17: 193–4
163. Veneri D, Franchini M. Successful treatment of intestinal hemorrhage in a Jehovah's Witness patient. *Am J Hematol* 2005; 79: 344–5
164. Ramanujam V, DiMaria S, Varma V (May 23, 2023) Thromboelastography in the Perioperative Period: A Literature Review. *Cureus* 15(5): e39407. DOI 10.7759/cureus.39407
165. Carl T, Wool GD. Basic principles of viscoelastic testing. *Transfusion*. 2020 Oct;60 Suppl 6:S1-S9. doi: 10.1111/trf.16071

166. Bostian PA, Ray JJ, Karolcik BA, Bramer MA, Wilson A, Dietz MJ: Thromboelastography is predictive of mortality, blood transfusions, and blood loss in patients with traumatic pelvic fractures: a retrospective cohort study. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2022, 48:345-50.
167. Stettler GR, Sumislawski JJ, Moore EE, et al.: Citrated kaolin thrombelastography (TEG) thresholds for goal-directed therapy in injured patients receiving massive transfusion. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018, 85:734-
168. Baksaas-Aasen K, Gall LS, Stensballe J, Juffermans NP, Curry N, Maegele M, Brooks A, Rourke C, Gillespie S, Murphy J, Maroni R, Vulliamy P, Henriksen HH, Pedersen KH, Kolstadbraaten KM, Wirtz MR, Kleinvelde DJB, Schafer N, Chinna S, Davenport RA, Naess PA, Goslings JC, Eaglestone S, Stanworth S, Johansson PI, Gaarder C, Brohi K: Viscoelastic haemostatic assay augmented protocols for major trauma haemorrhage (ITACTIC): A randomized, controlled trial. *Intensive Care Med* 2021; 47:49–59
169. Smith R, Campbell-Owen T, Maybury H, Pavord S, Waugh J: Thromboelastography and peripartum coagulation profiles associated with caesarean section delivery. *Obstet Med.* 2009, 2:111-5. 10.1258/om.2009.080018
170. Chen Z, Ma Y, Li Q, Deng Z, Zheng Q: The application of thromboelastography in risk stratification for selective thromboembolism prophylaxis after total joint arthroplasty in Chinese: a randomized controlled trial. *Ann Palliat Med.* 2020, 9:2498-507. 10.21037/apm-19-385
171. Kashuk JL, Moore EE, Sabel A, et al.: Rapid thrombelastography (r-TEG) identifies hypercoagulability and predicts thromboembolic events in surgical patients. *Surgery.* 2009, 146:764-72; discussion 772-4. 10.1016/j.surg.2009.06.054
172. Redfern RE, Naimy G, Kuehne M, Fleming K, Bobulski N, Chen JT, Moront MG: Retrospective analysis of thromboelastography-directed transfusion in isolated CABG: impact on blood product use, cost, and outcomes. *J Extra Corpor Technol.* 2020, 52:103-11. 10.1182/ject-2000007
173. Terada R, Ikeda T, Mori Y, et al.: Comparison of two point of care whole blood coagulation analysis devices and conventional coagulation tests as a predicting tool of perioperative bleeding in adult cardiac surgery—a pilot prospective observational study in Japan. *Transfusion.* 2019, 59:3525-35. 10.1111/trf.15523
174. Zhang JJ, Yu WK, Gao T, Xi FC, Zhu WM, Li N, Li JS: Thromboelastography can identify postoperative active bleeding and evaluate blood product requirements in abdominal surgery. *Hepatogastroenterology.* 2014, 61:628-32.
175. De Pietri L, Bianchini M, Montalti R, et al. Thrombelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2016;63(02):566–573
176. Abdallah R, Rai H, Panch SR. Transfusion Reactions and Adverse Events. *Clin Lab Med.* 2021 Dec;41(4):669-696. doi: 10.1016/j.cl.2021.07.009
177. Wood EM, Ang AL, Bisht A, et al. International haemovigilance: what have we learned and what do we need to do next? *Transfus Med* 2019;29(4):221–30.
178. Storch EK, Rogerson B, Eder AF. Trend in ABO-incompatible RBC transfusion-related fatalities reported to the FDA, 2000-2019. *Transfusion* 2020;60(12): 2867–75
179. Chang CC, Lee TC, Su MJ, et al. Transfusion-associated adverse reactions (TAARs) and cytokine accumulations in the stored blood components: the impact of prestorage versus poststorage leukoreduction. *Oncotarget* 2018; 9(4):4385–94.
180. Domen RE, Hoeltge GA. Allergic transfusion reactions: an evaluation of 273 consecutive reactions. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(3):316–20.

181. Tobian AA, King KE, Ness PM. Transfusion premedications: a growing practice not based on evidence. *Transfusion* 2007;47(6):1089–96.
182. Pagano MB, Ness PM, Chajewski OS, et al. Hypotensive transfusion reactions in the era of prestorage leukoreduction. *Transfusion* 2015;55(7):1668–74.
183. Semple JW, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. *Blood*. 2019 Apr 25;133(17):1840-1853. doi: 10.1182/blood-2018-10-860809
184. Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, Rubash HE, Tooms RE, Welch RB. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1999;81(1):2-10.
185. Rana R, Fernandez-Perez ER, Khan SA, et al. Transfusion-related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: a retrospective study. *Transfusion*. 2006; 46(9):1478-1483.
186. Barnard RD. Indiscriminate transfusion: a critique of case reports illustrating hypersensitivity reactions. *N Y State J Med*. 1951; 51(20):2399-2402.
187. Popovsky MA, Abel MD, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury associated with passive transfer of antileukocyte antibodies. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128(1):185-189.
188. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, et al; National Heart, Lung and Blood Institute Working Group on TRALI. Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med*. 2005;33(4):721-726.
189. Roubinian NH, Hendrickson JE, Triulzi DJ, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-III (REDS-III). Contemporary risk factors and outcomes of transfusion-associated circulatory overload. *Crit Care Med*. 2018;46(4):577-585.
190. Lieberman L, Maskens C, Cserti-Gazdewich C, et al. A retrospective review of patient factors, transfusion practices, and outcomes in patients with transfusion-associated circulatory overload. *Transfus Med Rev*. 2013;27(4):206-212.
191. Peters AL, Van Stein D, Vlaar AP. Antibody-mediated transfusion-related acute lung injury; from discovery to prevention. *Br J Haematol*. 2015;170(5):597-614
192. Muller MC, van Stein D, Binnekade JM, van Rhenen DJ, Vlaar AP. Low-risk transfusion-related acute lung injury donor strategies and the impact on the onset of transfusion-related acute lung injury: a metaanalysis. *Transfusion*. 2015;55(1):164-175.
193. Siddon AJ, Kenney BC, Hendrickson JE, et al. Delayed haemolytic and serologic transfusion reactions: pathophysiology, treatment and prevention. *Curr Opin Hematol* 2018;25(6):459–67.
194. Tormey CA, Stack G. The persistence and evanescence of blood group alloantibodies in men. *Transfusion* 2009;49(3):505–12
195. Hawkins J, Aster RH, Curtis BR. Post-transfusion purpura: current perspectives. *J Blood Med* 2019;10:405–15.
196. Ruhl H, Bein G, Sachs UJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfus Med Rev* 2009;23(1):62–71.
197. Dean CL, Wade J, Roback JD. Transfusion-transmitted infections: an update on product screening, diagnostic techniques, and the path ahead. *J Clin Microbiol* 2018;56(7):e00352.
198. Sazama K. Reports of 355 transfusion-associated deaths - 1976 through 1985. *Transfusion* 1990;30(7):583–90.

