

Transfusión sanguínea perioperatoria en el paciente neoplásico (II). Alternativas para la reducción de los riesgos transfusionales

Manuel Muñoz Gómez^a, Juan Vicente Llau Pitarch^b, Santiago Ramón Leal Noval^c, José Antonio García Erce^d y Jesús Manuel Culebras Fernández^e

^aGIEMSA. Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina. Málaga. ^bServicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínico. Valencia. ^cServicio de Cuidados Intensivos. Hospital Central Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

^dServicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

^eJefe de Servicio de Cirugía. Servicio de Cirugía II. Hospital de León. León. España.

Resumen

La administración perioperatoria de hemoderivados alogénicos (TSA), junto con los efectos de la anestesia y del traumatismo quirúrgico, originan un estado de inmunodepresión (inmunomodulación inducida por transfusiones alogénicas [IMITA]) que puede dar lugar a un aumento de las infecciones postoperatorias y de la recurrencia del tumor, aumentando por tanto la morbimortalidad de estos pacientes.

Para evitar o minimizar los efectos adversos de las TSA en el paciente neoplásico es necesaria una óptima preparación preoperatoria a la que deben sumarse estrategias farmacológicas o anestésicoquirúrgicas encaminadas a conseguir: *a*) un aumento de la masa sanguínea circulante, mediante la estimulación de la eritropoyesis con eritropoyetina, lo que eleva los valores preoperatorios de hemoglobina y/o acelera su recuperación postoperatoria, y que permite, además, aumentar el predepósito de sangre autóloga en cirugía programada; *b*) una reducción del sangrado perioperatorio mediante desmopresina, antifibrinolíticos sintéticos (tranexámico y ϵ -aminocaproico) o aprotinina; *c*) un aumento de la capacidad de oxigenación, mediante el uso de transportadores artificiales de oxígeno basados en la hemoglobina o en los perfluorocarbonos, y aumentando la concentración de oxígeno en el aire inspirado, y *d*) una recuperación y reinfusión de la sangre autóloga que se pierde durante o después del acto quirúrgico.

Para que estas medidas sean plenamente efectivas es necesaria la creación de equipos multidisciplinares así como la implantación de una política transfusional restrictiva. Además, cuando sea necesario transfundir, deben utilizarse hemocomponentes frescos y desleucocitados, administrándolos de uno en uno y reevaluando al paciente después de cada transfusión. Cabe plantearse, además, el uso de fármacos inmunomoduladores o inmunorrestauradores que neutralicen o disminuyan los efectos inmunodepresores de la cirugía y la TSA.

Palabras clave: Cirugía oncológica. Autotransfusión. Eritropoyetina. Aprotinina. Política transfusional. Leucodepleción. Inmunomodulación.

PERIOPERATIVE BLOOD TRANSFUSION IN NEOPLASTIC PATIENT 2. ALTERNATIVES FOR THE REDUCTION OF TRANSFUSION RISKS

Perioperative allogenic blood transfusion (ABT), together with the effect of anesthesia and surgical trauma, produce a state of immunodepression (allogenic transfusion-induced immunosuppression [ATIS]) which can increase postoperative infections and tumoral recurrence, and hence morbidity and mortality in these patients.

To avoid or minimize the adverse effects of ABT in the neoplastic patient, optimal preoperative preparation is required together with pharmacological or surgical-anesthetic strategies designed to achieve: *a*) an increase in the circulating blood mass, through stimulation of erythropoiesis by erythropoietin, which increases preoperative hemoglobin values and/or accelerates their postoperative recuperation and additionally increases deposits of autologous blood in elective surgery; *b*) a reduction in perioperative bleeding through desmopressin, synthetic antifibrinolytic

Correspondencia: Prof. Dr. M. Muñoz Gómez. GIEMSA. Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina de Málaga. España. Campus de Teatinos, s/n. 29071 Málaga. Correo electrónico: mmunoz@uma.es

Aceptado para su publicación en mayo de 2002.

tics (tranexamic and ϵ -aminocaproic) or aprotinin; c) an increase in oxygenation capacity through the use of hemoglobin- or perfluorocarbon-based artificial oxygen transporters, thus increasing oxygen concentration in inspired air, and d) recovery and reinfusion of the autologous blood lost during or after the intervention. For these measures to be fully effective, multidisciplinary teams should be created and a restrictive transfusion policy should be implemented. Moreover, whenever transfusion is required, fresh, leukocyte-depleted blood products should be used with one-by-one administration and the patient should be reevaluated after each transfusion. The use of immunomodulatory or immunorestorative drugs to neutralize or reduce the immunodepressive effects of surgery and ABT should also be considered.

Key words: *Oncological surgery. Autotransfusion. Erythropoietin. Aprotinin. Transfusion policy. Leukodepletion. Immunomodulation.*

Introducción

Las intervenciones quirúrgicas provocan una serie de cambios en la respuesta inmunológica que inducen un estado de inmunodepresión, mediado tanto por la activación de las células T colaboradoras 2 (Th2) y linfocitos B como por factores humorales (interleucina [IL] 4, 5, 10, 13, IgE, PGE2, histamina, etc.), a los que se pueden sumar los efectos inmunodepresores de la enfermedad de base, de la anestesia y de las transfusiones sanguíneas alogénicas (TSA), que pueden deteriorar aún más el estado inmunológico del paciente^{1,2}. En el paciente oncológico sometido a cirugía, la inmunodepresión inducida por transfusión de sangre alogénica (IMITA) puede tener repercusiones clínicas tan importantes como el aumento de las infecciones postoperatorias o de la recidiva tumoral tras cirugía potencialmente curativa³⁻⁶. Por ello se han desarrollado estrategias para optimizar el abordaje transfusional del paciente quirúrgico, entre las que se incluyen la implantación de políticas transfusionales restrictivas, la reducción de los requerimientos transfusionales o el empleo preferente de sangre autóloga.

En este sentido, se ha publicado recientemente que "la transfusión de hemoderivados y las técnicas para poder ahorrarlos son la base de una nueva subespecialidad médica que está adquiriendo progresivamente una gran importancia y que podría denominarse *medicina transfusional*. Su desarrollo se basa en el trabajo en equipo, multidisciplinario, de anestesiólogos, intensivistas, hematólogos, cirujanos y traumatólogos, y tiene entre sus objetivos prioritarios establecer una estrategia transfusional adecuada que permita realizar menos transfusiones, llevarlas a cabo mejor, con un menor riesgo y con un coste también menor"⁷.

Tomando como base estas ideas, a continuación se utilizará el hilo conductor de estos objetivos para ir considerando las medidas para evitar/disminuir estos efectos adversos de las transfusiones en el paciente neoplásico quirúrgico.

Optimizar la preparación preoperatoria del paciente

Es ésta una tarea en la que la coordinación entre los servicios es crucial, ya que entre otros aspectos implica la realización de una historia clínica detallada, el cálculo de las necesidades transfusionales, la planificación detallada de la operación, la instauración de una nutrición adecuada, la detección de las posibles alteraciones de la hemostasia y el diagnóstico y tratamiento de la anemia preoperatoria.

Historia clínica

A la hora de hacer la historia clínica, debemos recordar la presencia cada vez más importante del colectivo de pacientes polimedicados, sobre todo por su mayor edad media, con un elevado consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), anticoagulantes orales y heparinas de bajo peso molecular. Su correcta identificación permitirá un mejor abordaje de los mismos, con la suspensión o cambio de los tratamientos con tiempo suficiente para la reversión de sus efectos o la posible neutralización de éstos en caso de cirugía urgente. Esto será importante no sólo para disminuir las pérdidas por sangrado, sino para evitar efectos adversos si se quieren emplear técnicas anestésicas locorregionales⁸.

Corrección de la anemia preoperatoria

Es conocido que la anemia es la alteración hematológica más frecuente en los pacientes neoplásicos, hasta el punto que la mayoría de estos pacientes desarrollan anemia en algún momento de su enfermedad⁹. Sin embargo, aunque en algunos cánceres existe un mecanismo específico responsable del desarrollo de la anemia, en general no es posible identificar su causa y se clasifica como anemia de la enfermedad crónica (AEC). En su patogenia pueden contribuir al menos cuatro tipos de anomalías⁹⁻¹³:

- Disminución de la supervivencia de los eritrocitos, por la acción de sustancias liberadas por el tumor y del factor de necrosis tumoral (TNF), que induce diseritropoyesis y eritrofaagocitosis por los macrófagos.
- Disminución de la producción de eritropoyetina en respuesta a la hipoxia debido a los efectos negativos de las citocinas inflamatorias (IL-1 y TNF). Esto hace que los valores séricos de eritropoyetina en respuesta a la anemia sean menores que en los individuos anémicos sin enfermedad neoplásica.
- Disminución del efecto de la eritropoyetina sobre la eritropoyesis debido a la supresión de los precursores eritropoyéticos BFU-E y CFU-E por las citocinas inflamatorias (IL-1, interferón [INF] γ y TNF).
- Alteración del metabolismo del hierro, ya que existen depósitos normales pero está alterado el paso desde ellos al plasma (hiposideremia) y, por consiguiente, su utilización por la médula ósea para la síntesis de hemoglobina.

Desde el punto de vista hematológico, la AEC es generalmente leve, bien tolerada en la mayoría de los pacientes y con concentraciones de hemoglobina de alrededor

TABLA 1. Algunos estudios sobre la efectividad de la administración perioperatoria de EPO en la reducción de los requerimientos transfusionales en la cirugía del cáncer gastrointestinal

Tipo de cáncer	Pacientes		Dosis total EPO (U/kg)	Duración (días)		Hierro (vía)	Disminución necesidades TSA	Referencias bibliográficas
	EPO	Placebo		PreQ	PostQ			
Cáncer gástrico	5	5	4.200	7	14	i.v	Sí	Tsuji et al, 1995 ¹⁷
Cáncer colorrectal	10	10	1.050	10	2	Oral ^a	No	Heiss et al, 1996 ²⁰
Cáncer gástrico								
Cáncer colorrectal	10	10 ^b	500	12	8	i.v.	Sí	Braga et al, 1997 ¹⁸
Cáncer colon	48	54	3.000	5-10	4	Oral ^c	No	Kettelhach et al, 1998 ²¹
Cáncer colorrectal	38	43	1.350	4	7	Oral ^d	Sí	Qvist et al, 1999 ¹⁹

^aSulfato ferroso, 200 mg/día, durante los 10 días previos a la cirugía (preQ). ^bNo placebo. ^cSólo si deficiencia de hierro. Todos los pacientes recibieron 40 mg i.v. en el primer día del postoperatorio (postQ). ^d200 mg/día durante los 4 días preQ.

de 9 g/dl; sin embargo, cabe reseñar que entre el 15 y el 23% de los pacientes con tumores sólidos y del 23 al 46% de pacientes con tumores hematológicos necesitan ser transfundidos en algún momento de la evolución de la neoplasia¹⁴. Habitualmente la AEC es normocrómica y normocítica, los depósitos de hierro son normales, pero la sideremia y la capacidad de captación de hierro están reducidas, los valores de ferritina pueden aparecer normales o falsamente elevados por el proceso inflamatorio; también puede coexistir con un patrón ferropéxico y el recuento de reticulocitos suele ser normal¹⁵.

En el paciente neoplásico anémico que va a ser sometido a cirugía programada, junto con el tratamiento convencional con hierro oral (o intravenoso), debe administrarse vitamina B₁₂ y/o ácido fólico que, además de incrementar la tasa de hemoglobina, corregirán los defectos de la mucosa intestinal, recuperando su integridad y mejorando la absorción de nutrientes. Junto a los hematínicos debe considerarse el empleo de eritropoyetina que estimula la eritropoyesis pero carece de efectos sobre la proliferación de células tumorales.

Así, aunque se ha demostrado que la administración de EPO aumenta la eritropoyesis en estos pacientes¹⁶, la traducción de este efecto en una reducción de los requerimientos transfusionales es variable (tabla 1). En cirugía de cáncer colorrectal o gástrico, la administración de EPO ha producido una disminución de TSA, aunque en estos estudios se han incluido pocos pacientes, se han utilizado pautas perioperatorias muy diversas, y las dosis totales utilizadas han sido muy variables, oscilando entre 200 y 1.350 U/kg¹⁷⁻¹⁹. Sin embargo, en otros no se ha observado este efecto beneficioso, a pesar de utilizar dosis totales de EPO incluso más altas, probablemente debido a una no adecuada suplementación de hierro^{20,21}. Debe recordarse que el organismo necesita movilizar rápidamente el hierro para corregir la anemia y que la absorción máxima de hierro por vía oral no excede de 15 mg/día, por lo que en estos pacientes sería preferible la administración de hierro por vía intravenosa que aumenta rápidamente su concentración en los depósitos y en la médula ósea, asegurando un suministro abundante para la eritropoyesis.

En pacientes con cáncer rectal que recibieron quimiorradioterapia preoperatoria, la administración de EPO 250 U/kg tres veces por semana (dosis total 3.750 U/kg) redujo significativamente las necesidades transfusionales (0,4 frente a 3,7 U/pacientete; p < 0,0003)²². Resultados

similares han sido publicados en relación con la cirugía por cáncer prostático²³ o de cabeza y cuello²⁴.

El hecho de que los estudios en los que la administración perioperatoria de EPO ha sido efectiva en la reducción de los requerimientos transfusionales de los pacientes oncológicos hayan sido aquellos en los que la terapia se mantuvo durante los 7-14 primeros días del postoperatorio (tabla 1), hace pensar que su administración exclusivamente en el postoperatorio también podría ser útil, ya que la cirugía disminuye la eritropoyesis a través de mecanismos prácticamente superponibles a los de la AEC, y la agrava. En este sentido, se han conseguido resultados positivos con este tratamiento en otros tipos de intervenciones con importantes pérdidas sanguíneas y en pacientes críticos²⁵⁻²⁷. Todo ello indica la necesidad de realizar estudios más amplios en los que será esencial la comunicación entre servicios, tanto en la elaboración de protocolos de administración de EPO como en la selección y seguimiento de los pacientes incluidos en los mismos.

Corrección de los déficit nutricionales

Es conocido también que los déficit nutricionales afectan no sólo a la eritropoyesis sino a varios aspectos del sistema inmunitario, incluyendo la integridad mucosa, la inmunidad celular, la inmunidad humoral y la resistencia inespecífica. Esto es, prácticamente toda la compleja red de mecanismos de defensa del organismo se ve afectada por la malnutrición, ya que muchos nutrientes están involucrados en la respuesta inmunitaria celular que, al igual que la eritropoyesis, precisa un ritmo de división rápido y una capacidad de síntesis muy elevada. Esta inmunodepresión será un factor determinante en la morbilidad y la mortalidad relacionadas con la infección en el paciente malnutrido²⁸⁻³⁰.

Dado que todos estos cambios revierten al instaurar una nutrición adecuada, en las dos décadas pasadas se desarrolló el apoyo nutricional como un terapéutica activa, a partir del estudio de los efectos farmacológicos de varios nutrientes en determinadas enfermedades. En estudios multicéntricos aleatorizados, una dieta que contenga ácidos grasos de la serie ω-3, ácidos grasos de cadena corta, arginina libre, ARN y cantidades apropiadas de vitaminas y oligoelementos ha demostrado que modula la respuesta inflamatoria del huésped y disminuye la estancia hospitalaria y ciertas complicaciones, aunque no los

TABLA 2. Algunos estudios sobre la efectividad de la DPSA en la reducción de los requerimientos transfusionales en la cirugía de diversos tipos de cánceres

Tipo de tumor	Pacientes		DPSA (U/paciente)	Porcentaje de pacientes con TSA		Referencias bibliográficas
	DPSA	Control		DPSA	Control	
Colorrectal	150	160	2	23	61	Hoyneck et al, 1992 ⁵⁰
Colorrectal	58	63	2	35	60	Heiss et al, 1993 ⁵¹
Colorrectal	239	236	2	28	56	Busch et al, 1993 ⁵²
Colorrectal	53	108	2-3	4	44	Vignali et al, 1995 ⁵³
Esofágico	100	248	2	3	33,7	Kinoshita et al, 2000 ⁵⁴
Hepático	54	50	1-2,5	72	98	Fujimoto et al, 1993 ⁵⁵
Hepático (metástasis)	123	256	2	27	43	Chan et al, 1998 ⁵⁶
Pulmón	74	125	2-3	5,4	27,2	Hallfeld et al, 1995 ⁵⁷
Próstata (PRR)	134	132	2-3	6,7	22,7	Ihara et al, 1993 ⁵⁸
Próstata (PRR)	177	—	2-4	16	—	Das et al, 1998 ⁵⁹
Próstata (PRR)	36	—	2-3	8,3	—	Llanes et al, 1999 ⁶⁰
Riñón (NR)	24	—	2-3	8,4	—	
Vejiga (CR)	16	—	2-4	0	—	
Próstata (PRR)	108	113	2-3	1	3,5	Goldschlag et al, 2000 ⁶¹
Útero (HR)	40	38	3	13	42	Pellegrino et al, 1995 ⁶²

PRR: prostatectomía radical retropúbica; NR: nefrectomía radical; CR: cistectomía radical; HR: histerectomía radical.

días de estancia en UCI o la mortalidad global. Estos estudios han dado lugar al concepto de *inmunonutrición* que ofrece resultados prometedores pero todavía no concluyentes^{29,30}.

En varios estudios, la instauración de nutrición parenteral total (NPT) preoperatoria y su correspondiente continuación postoperatoria ha demostrado que reduce la incidencia de complicaciones³¹⁻³⁴. En un reciente estudio prospectivo aleatorizado sobre 90 pacientes malnutridos con cáncer gástrico o colorrectal, Bozzetti et al³⁵ pudieron observar que los pacientes que recibieron NPT durante 9 días antes de la intervención y, postoperatoriamente, durante 10 días presentaron unas tasas de infección y mortalidad postoperatoria significativamente menores que el grupo control que sólo recibió soporte nutritivo en forma de NPT en el preoperatorio; esto es, la NPT no reduce complicaciones ni mortalidad. Estos resultados concuerdan con los de un metaanálisis sobre 26 ensayos prospectivos aleatorizados comparando NPT con tratamiento estándar en los que se incluyó a 2.211 pacientes. En el

que pudo observarse que la NPT postoperatoria no disminuía la mortalidad y que la disminución en las complicaciones postoperatorias sólo era significativa en los subgrupos de pacientes desnutridos³⁶.

No obstante, la mayoría de los autores acepta que el curso clínico de los pacientes severamente malnutridos puede mejorarse por el apoyo nutricional perioperatorio y que éste debe instaurarse preferentemente por vía enteral (NE), para evitar los efectos deletéreos que sobre la inmunidad tiene el reposo intestinal^{28,37,38}. La utilización de nuevas técnicas de abordaje del tubo digestivo contribuye a facilitar el uso de la NE temprana en los pacientes cancerosos con malnutrición previa importante y que van a ser sometidos a cirugía mayor³⁹. Así, el uso de inmunonutrición enteral durante 7 días antes de la cirugía y, por yeyunostomía, durante otros 7 días después de ésta en pacientes con cáncer gastrointestinal disminuye la producción de citocinas, estimula la inmunidad celular y aumenta la síntesis de proteínas de vida media corta, y es una estrategia coste-efectiva ya que reduce

TABLA 3. Algunos estudios sobre la efectividad de la administración de EPO para facilitar la DPSA en pacientes con cáncer

Tumor	Pacientes tratados con EPO							n	Hierro (vía)
	n	Dosis total (U/kg)	Hierro (vía)	Hematócrito (porcentaje inicial)	Días de tratamiento	DPSA (U/paciente)	Porcentaje de pacientes con TSA		
Cáncer rectal	11	600	i.v.	31	12	1-2	0	11	i.v.
Cáncer gástrico									
Cáncer rectal	28	2.200	Oral	36-38	11	2-3	18,5	26	Oral
Cáncer ginecológico	20	1.200	i.v.	—	14	1	0	—	—
Cáncer hepatocelular	11	450-800 i.v.	Oral	33	14-21	2-3	12	21	Oral
	10	900 s.c.						4	
Cáncer hepatocelular	11	700-1.000	Oral	33	14-21	2	10	10	Oral
Cáncer de próstata	18	600	—	42	14	2	11	—	—
Cáncer de próstata	7	600-900	Oral	—	14-21	2-3	14	—	—
Cáncer vesical	15						7		
Cáncer de próstata	10	1.200-2.400	Oral	43*	7-21	3	10	10	Oral
Cáncer craneofacial	30	600-1.200	Oral	34	7-14	1-2	0	28	Oral
Cáncer sacro	6	700-3.000	—	33-40	35-77	5-10	33	—	—

*La administración de EPO se realizó los días -14, -7, -3 y 0, siempre que el hematócrito fuese inferior al 39%.

las complicaciones infecciosas y la estancia hospitalaria ($p < 0,05$)⁴⁰⁻⁴². Del mismo modo, la suplementación de la nutrición enteral postoperatoria con diversos nutrientes (glutamina, arginina, nucleótidos, ácidos ω -3), solos o en combinación, también ha demostrado ser efectiva en la reducción de las complicaciones infecciosas y la estancia hospitalaria^{43,44}.

Estimular el uso de las técnicas de autotransfusión

Ya se ha comentado que la IMITA puede aumentar la recurrencia de tumores tras cirugía potencialmente curativa, disminuir la supervivencia postoperatoria y aumentar la infección posquirúrgica. Se ha estimado que la mortalidad debida a infección postoperatoria causada por IMITA podría exceder a la causada por el resto de riesgos transfusionales conjuntamente⁴⁵. Por ello, se han desarrollado una serie de medidas que tratan de disminuir la utilización de TSA al mínimo imprescindible y entre las que se encuentran las técnicas de autotransfusión.

Las técnicas de autotransfusión, sobre todo la donación preoperatoria, constituyen la terapia transfusional más segura posible sin riesgo de transmisión de enfermedades virales, de aloimmunización a antígenos celulares o proteicos, de enfermedad de injerto contra el huésped, de complicaciones hemolíticas o de reacciones febriles. No obstante, existe una cierta reticencia a su aplicación en la cirugía del paciente neoplásico debido a la posibilidad de la reinfusión de células tumorales metastásicas o primarias. Sin embargo, el conocimiento del complejo proceso de la producción de metástasis es suficiente para disipar estos temores. Por una parte, porque cuando el paciente será sometido a cirugía ha enviado ya millones de células neoplásicas al torrente circulatorio en los meses o años previos al diagnóstico y, por otra, porque el proceso metastásico es altamente ineficiente (menos del 0,01% de estas células llega a iniciar colonias metastásicas)⁴⁶. Además, aunque la sangre de estos pacientes pueda contener células neoplásicas, siendo mayor su número en la sangre recuperada del

campo quirúrgico, éstas desaparecen tras 14 días de almacenamiento de la sangre en banco^{47,48} y también pueden ser eliminadas mediante procedimientos de filtración y/o radiación de la misma, como se discutirá más adelante.

Donación preoperatoria de sangre autóloga (DPSA)

Constituye una de las principales estrategias para evitar la transfusión homóloga, y en la actualidad no existen contraindicaciones absolutas a la DPSA en cirugía oncológica, por lo que debería ser usada primordialmente en aquellos tumores (colorrectal, próstata, útero, páncreas, pulmón, hígado) que precisan de una cirugía agresiva con alto riesgo de sangrado, a no ser que el procedimiento redunde en un retraso inaceptable de la cirugía^{46,49}. Pero, aun estando claramente establecida la eficacia de esta práctica para disminuir la necesidad de TSA, su implementación en la cirugía del cáncer presenta algunos inconvenientes importantes. Principalmente, éstos están relacionados con el coste-efectividad de la misma y, sobre todo, con la dificultad para incluir a los pacientes oncológicos en el programa DPSA debido a la anemia que suelen padecer y, en ocasiones, a la necesidad de no demorar la realización de la intervención quirúrgica.

Existen, no obstante, estudios en los que la DPSA ha podido llevarse a cabo con buenos resultados en cáncer colorrectal, carcinoma de próstata y, en general, en cualquier tipo de neoplasia sólida⁵⁰⁻⁶² (tabla 2).

Por otra parte, la reinfusión de sangre autóloga recogida en el preoperatorio no parece ser una terapia transfusional totalmente neutra, ya que varios estudios le asignan un papel inmunoestimulador en pacientes quirúrgicos^{63,64}. Un estudio más reciente en individuos sanos ha corroborado este efecto, pero únicamente cuando la DPSA se reinfunde como sangre completa⁶⁵. Ambas circunstancias han conducido a la realización de varios estudios en los que se ha constatado la seguridad y efectividad de diversos regímenes de administración de eritropoyetina para facilitar la DPSA en pacientes con cáncer⁶⁶⁻⁷⁵ (tabla 3).

Hemodilución normovolémica moderada (HNM)

Consiste en la extracción de una o más unidades de sangre con la concomitante reposición del volumen extraído mediante la infusión de una combinación de cristaloideos y coloides, hasta alcanzar un hematócrito aproximado del 30%. En principio, dado que esta técnica se realiza en el quirófano, parece tener una serie de ventajas sobre la DPSA: la sangre conserva íntegras sus propiedades hemostáticas y su capacidad de oxigenación, no es necesaria la realización de inventario ni de pruebas analíticas, prácticamente no se producen errores administrativos, no hay gastos de transporte ni pérdida de horas de trabajo por parte del paciente y no hay desaprovechamiento⁷⁶. Sin embargo, tiene también algunos inconvenientes, como la necesidad de una hemostasia quirúrgica extremadamente cuidadosa o el retraso del inicio de la intervención que alargan los tiempos de utilización de los quirófanos y que probablemente sólo sea eficaz para reducir los requerimientos transfusiona-

Pacientes tratados con placebo

Hematócrito (porcentaje inicial)	DPSA (U/paciente)	Porcentaje de pacientes con TSA	Referencias bibliográficas
31	0	36,4	Braga et al, 1995 ⁶⁶
36-39	1-2	39,1	Rau et al, 1998 ⁶⁷
—	—	—	Gargano et al, 1999 ⁶⁸
33	—	62	Shinozouka et al, 2000 ⁶⁹
33	2-3	36	Kajikawa et al, 1994 ⁷⁰
—	2	—	Hashine et al, 1997 ⁷¹
—	—	—	Yamawaki et al, 1994 ⁷²
45	3	0	Arcusa et al, 2001 ⁷³
34	2	0	Christopoulou et al, 2001 ⁷⁴
—	—	—	Nakai et al, 2000 ⁷⁵

les en aquellas intervenciones que presentan un sangrado moderado-alto (> 1.500 ml)⁷⁶. En cuanto a los resultados de su aplicación, por citar algún ejemplo, ha demostrado tener igual efectividad que la DPSA en intervenciones como la prostatectomía radical⁷⁷.

Se trata pues de una técnica con un gran potencial en la que es necesario: a) contar con la colaboración del hematólogo en lo que se refiere a la elaboración de protocolos y control de calidad puesto que en ella se extraen y reinfunden una o varias unidades de sangre; b) confirmar los datos obtenidos mediante la realización de ensayos clínicos más amplios; c) estudiar su posible aplicación en otros tipos de cirugía por neoplasia, y d) realizar estudios con otros tipos de hemodilución:

– *Hemodilución hipervolémica*. No se extrae sangre al paciente, sino que se realiza una expansión del volumen circulante mediante la administración de coloides hasta alcanzar un hematocrito próximo al 30%⁷⁸.

– *Hemodilución normovolémica aguda aumentada*. Se sirve del uso de transportadores artificiales de oxígeno, como los perfluorocarbonos o las soluciones de hemoglobina para mejorar la oxigenación tisular cuando se alcanzan valores de hemoglobina extremadamente bajos⁷⁹. Sin embargo, en un reciente estudio experimental la utilización de hemoglobina polimerizada para reemplazar la capacidad transportadora de oxígeno cuando se disminuye al 50% la concentración de hemoglobina originó un descenso de la oxigenación tisular y de la densidad capilar funcional, mientras que la hemodilución con dextrano hasta ese mismo valor de hemoglobina no produjo estas alteraciones⁸⁰.

– *Hemodilución normovolémica aguda hiperóxica*. No se utilizan fármacos sino hiperoxigenación con cifras de FiO_2 cercanas al 100% para disminuir la concentración umbral de hemoglobina al mejorar el transporte de oxígeno, con lo que se puede posponer o evitar la transfusión⁸¹. Además, la hiperoxia perioperatoria puede reducir la incidencia de náuseas y vómitos, así como la de infecciones postoperatorias de la herida quirúrgica (el 11,2 frente al 5,2%, para FiO_2 30% y FiO_2 80%, respectivamente; $p < 0,01$)^{82,83}.

Recuperación intra (ATI) y postoperatoria (ATP)

Las modalidades de autotransfusión intra y postoperatoria consisten en la recuperación de la sangre que se vierte al campo quirúrgico o que se pierde por los drenajes postoperatorios para su posterior reinfusión al paciente. Para ello disponemos de dos tipos de recuperadores. Unos son los denominados procesadores celulares o *cell saver* que aspiran y lavan la sangre recuperada durante y/o después del acto quirúrgico, de modo que ésta se administra al paciente en forma de concentrados de hemáties en suero salino con un hematocrito del 50-60%. Los otros son recuperadores, fundamentalmente utilizados en el postoperatorio, que aspiran y filtran la sangre de los drenajes, reinfundiéndose ésta como sangre completa⁷⁶.

Se debe extender el empleo de los recuperadores de sangre tanto en el período intraoperatorio como en el postoperatorio, siempre teniendo en cuenta las verdaderas indicaciones de los mismos. Al igual que la HNM, la ATI parece ser efectiva (coste-efectiva) en aquellas inter-

venciones en las que se produce una pérdida hemática superior a 1.000-1.500 ml (evidentemente, estos volúmenes no se aplican a cirugía pediátrica).

Con respecto a estas técnicas de ahorro de sangre existen controversias tanto respecto a su efectividad como a su seguridad, especialmente en lo que se refiere a la reinfusión de la sangre no lavada del drenaje postoperatorio y que han sido contestadas en diversas publicaciones, algunas de ellas de nuestro grupo⁸⁴⁻⁸⁸, siendo la posible diseminación hematogena del tumor la que más preocupa en cirugía oncológica.

La presencia de células tumorales supone, en principio, una contraindicación para la recuperación intra y postoperatoria en la cirugía del cáncer. Sin embargo, estas células pueden ser eliminadas o su capacidad de replicación anulada mediante el empleo de lavado (*cell saver*) más filtración y/o irradiación de la sangre recuperada⁸⁹⁻⁹⁵. Por ello, consideramos que adoptando las medidas de seguridad adecuadas siempre será más segura la transfusión de sangre autóloga, dadas las implicaciones negativas que, para el paciente oncológico, puede tener la inmunodepresión inducida por TSA, con aumento de la incidencia de infección postoperatoria y la morbimortalidad global.

Minimizar las pérdidas sanguíneas

Dentro del conjunto de medidas que llevan a transfundir menos, no se debe olvidar la necesidad de potenciar las técnicas destinadas a minimizar las pérdidas sanguíneas, que comienzan en el preoperatorio con el cribado de los pacientes que puedan presentar una alteración de la hemostasia, ya sea congénita o adquirida, e incluyen, además, una serie de medidas farmacológicas y no farmacológicas^{96,97}, tales como emplear la anestesia loco-regional y la hipotensión controlada, mejorar la hemostasia quirúrgica y utilizar fármacos que disminuyen el sangrado intra y postoperatorio (aprotinina, ácidos tranexámicos y ϵ -aminocaproico o desmopresina).

Dentro del grupo de agentes farmacológicos que reducen las pérdidas sanguíneas, se ha prestado mucha atención en los últimos años a la aprotinina dado que a su acción antifibrinolítica pueden sumarse, en función de las dosis administrada, otras como la de inhibidor de la vía intrínseca de la coagulación, regulador de la respuesta inflamatoria, protector de las plaquetas y protector cerebral⁹⁸. Aunque la utilidad de la aprotina en cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea está, hoy día, fuera de toda discusión (no así la dosis a emplear ni las situaciones óptimas en las que su empleo reporta más beneficio)^{99,100}, aún se debate el uso de este fármaco en otros tipos de cirugía⁹⁷.

En el campo de la cirugía en pacientes neoplásicos, se han obtenido buenos resultados con la aplicación de aprotinina en cirugía de tumores óseos¹⁰¹ y en resecciones de tumores hepáticos¹⁰², mientras que en lo que se refiere al uso de antifibrinolíticos sintéticos (tranexámico y ϵ -aminocaproico) se ha constatado su utilidad en la disminución del sangrado perquirúrgico en la resección de tumores ginecológicos¹⁰³, de mama¹⁰⁴, hepáticos¹⁰⁵ y meningios¹⁰⁶.

De nuevo, la coordinación entre servicios parece esencial en la elaboración de protocolos de utilización de anti-fibrinolíticos (tanto del fármaco más adecuado como de la dosis óptima) en cirugía neoplásica con sangrado importante, en la selección de los pacientes que se podrían beneficiar de los mismos y en la evaluación de los resultados obtenidos (disminución del sangrado, disminución de las necesidades transfusionales, efectos adversos, coste-efectividad, etc.).

Mejorar las transfusiones homólogas

Aplicación de una política transfusional restrictiva

Es necesario reconocer que todavía hoy día las transfusiones evitables son excesivamente frecuentes durante el período perioperatorio, y no hay evidencia científica de la justificación o de la necesidad de muchas de ellas¹⁰⁷. Existe, además, un comportamiento enormemente plural entre los diferentes especialistas involucrados en medicina transfusional, y la heterogeneidad abarca todos los hemoderivados^{108,109}. El objetivo de transfundir menos, que constituye la primera medida para reducir los riesgos transfusionales, se puede cumplir no sólo implementando las medidas de ahorro de hemoderivados antes mencionadas sino también mediante la aplicación de una política transfusional restrictiva que implica dos aspectos fundamentales: la tolerancia de unos niveles de hemoglobina inferiores, a los que habitualmente se emplean como umbral para indicar una transfusión sanguínea y la individualización de las necesidades transfusionales. Esto puede conllevar un importante ahorro de hemoderivados y, además, podría suponer un beneficio para el paciente, dado que la práctica transfusional liberal está seriamente cuestionada (tabla 4)¹¹⁰.

Hasta el informe de Hébert et al¹¹⁰ no se disponía de datos fehacientes procedentes de un ensayo clínico aleatorizado que nos aportase información de lo que ocurriría si aplicáramos un criterio restrictivo, salvo algunos estudios descriptivos puntuales realizados en pacientes testigos de Jehová y algunos estudios experimentales en sujetos sanos^{111,112}. A partir de los resultados de este trabajo parece concluirse que, en términos de supervivencia, una estrategia transfusional restrictiva (empleo de un umbral transfusional de 7 g/dl de hemoglobina con mantenimiento de una hemoglobinemia de 7-9 g/dl) resultaría, al menos, tan efectivos e incluso podría resultar superior a una estrategia transfusional liberal (umbral transfusional 10 g/dl, con rango de mantenimiento entre 10-12 g/dl de hemoglobina) en los pacientes críticos en normovolemia, con la posible excepción de los pacientes con procesos isquémicos agudos^{113,114}.

Aunque no existen estudios prospectivos similares en pacientes oncológicos quirúrgicos, los resultados de dos trabajos en pacientes sometidos a resecciones de tumores hepáticos apuntan en esta misma dirección^{115,116}. Por ello, creemos que en estos pacientes sería perfectamente aplicable la recomendación de fijar un umbral transfusional de 7g/dl para mantener la hemoglobinemia entre 7 y 9 g/dl, siempre que no exista disfunción orgánica, administrando las unidades de una en una y reevaluando al paciente después de cada transfusión^{107,117-120}.

TABLA 4. Razonamientos teóricos para defender una política liberal o restrictiva en las transfusiones perioperatorias de pacientes quirúrgicos

Razones que apoyan la aplicación de un criterio transfusional liberal

El aumento del aporte de O₂ puede mejorar la supervivencia
Existe un riesgo mayor de isquemia miocárdica por la mayor demanda de O₂
La edad, la gravedad de la enfermedad acompañante y el tratamiento concomitante que se administra pueden interferir en la adaptación a la anemia
Se aumentaría el margen de seguridad ante una eventual hemorragia grave

Razones que apoyan la aplicación de un criterio transfusional restrictivo

Alteraciones en el flujo en el ámbito de la microvasculatura
La dependencia patológica del aporte de oxígeno es rara
Riesgo de infección viral
La inmunosupresión derivada de la transfusión aumentaría el riesgo de infección
Los beneficios cardiológicos reales de los hematíes son menores de lo supuesto

Leucodepleción universal

En breve, se implantará en el territorio de la Unión Europea, incluida España, la leucodepleción universal (LU) de todos los componentes sanguíneos como medida para reducir los posibles efectos adversos de la transfusión. La LU consiste en la práctica eliminación de los leucocitos de la sangre que será transfundida mediante el empleo de filtros específicos y es, sin duda, uno de los grandes temas de debate puesto que supone un enorme aumento de los costes transfusionales; aún no sabemos si está justificada para todos los componentes sanguíneos, especialmente para la sangre autóloga¹²¹⁻¹²³. Además, ya hay trabajos donde se refiere un papel protector de los leucocitos frente a la no desdeñable incidencia de contaminación bacteriana de los productos sanguíneos¹²⁴.

No obstante, los defensores de la aplicación de la LU apoyan su postura en que los leucocitos están o pueden estar implicados en la génesis de varios de los efectos adversos de las transfusiones, incluidas la IMITA y las alteraciones de la microcirculación, por lo que consideramos que la LU de todos los componentes sanguíneos alogénicos antes de su almacenamiento muy probablemente será, junto con la implantación de una política transfusional restrictiva con el empleo de sangre fresca, beneficiosa para el paciente sometido a cirugía por cáncer¹²⁵.

Limitar el tiempo de conservación de la sangre transfundida

Ya se ha visto que, durante el almacenamiento de la sangre, se produce una serie de modificaciones morfológicas (alteración de la membrana con disminución de su elasticidad) y funcionales (disminución de 2,3-BPG y ATP) en los hematíes que constituyen la llamada *lesión de almacenamiento*⁸⁴. Estos defectos hemorreológicos, junto al aumento de la afinidad de la hemoglobina por oxígeno, hacen que la transfusión de sangre almacenada pueda conducir a isquemia tisular en algunos órga-

nos^{126,127}, a un aumento de infecciones de la herida quirúrgica¹²⁸ y a una disrupción de la barrera mucosa intestinal que facilita la translocación bacteriana, un proceso que parece desempeñar un papel importante en el desarrollo de sepsis y posterior fallo multiorgánico^{129,130}.

Estos fenómenos adquieren una especial relevancia en el paciente neoplásico quirúrgico ya que el riesgo de recurrencia y de muerte es significativamente superior en aquellos pacientes que desarrollan infección después de la transfusión¹³¹. Por ello, si es necesario transfundir, sería recomendable utilizar sangre fresca (almacenada durante menos de 15 días), además de realizar un aporte suplementario de oxígeno, mantener la normotermia en el período perioperatorio e instaurar de forma temprana la nutrición enteral, para disminuir la incidencia de infecciones postoperatorias sistémicas o de la herida quirúrgica^{38,83,132}.

Administración de fármacos inmunomoduladores

Otra posibilidad de actuación para disminuir los efectos adversos de las TSA sería la utilización de fármacos que estimulen la capacidad defensiva del sistema inmunitario, que antagonicen los mediadores de IMITA presentes en la sangre alogénica o sus efectos o que disminuyan el estado inflamatorio sistémico y la inmunodepresión inducidos por la cirugía. Esto es, la administración de fármacos que podríamos considerar como inmunoestimuladores o inmunorrestauradores, entre los que pueden incluirse levamisol, vitamina A, cimetidina y otros anti-H₂, isoprinosina, AM3, inhibidores de ciclooxigenasa (COX), metamizol, S-adenosil-metionina, hormona del crecimiento y hormonas tímicas¹³³. Dado que el análisis de los resultados obtenidos mediante la aplicación clínica de todos estos fármacos sería muy prolijo, se comentarán sólo los relativos a los antagonistas de los receptores H₂ de la histamina (anti-H₂R) y a los AINE, inhibidores de la COX que parecen estar más directamente implicados en la reducción de los efectos adversos de la TSA.

La histamina ejerce diversas acciones sobre el sistema inmunitario (SI) que inducen un predominio de la respuesta Th₂ y posee además efectos proliferativos sobre diversas líneas celulares de cáncer¹³⁴⁻¹³⁸. Por ello, dado que su concentración en sangre almacenada aumenta de forma dependiente del tiempo^{139,140}, se ha considerado uno de los agentes causantes de IMITA¹⁴¹. Sin embargo, estos efectos sobre el SI son antagonizados por los fármacos anti-H₂R (cimetidina, ranitidina y famotidina) que en algunos trabajos han demostrado tener también la capacidad de estimular a las células *natural killer* (NK) y de modular la transducción de señales del receptor de IL-6, con la consiguiente reducción de los valores de proteína C reactiva (PCR) tras cirugía^{142,143}, lo que abre un campo de posibles aplicaciones en la modulación de la respuesta del SI a la cirugía y las transfusiones en el paciente oncológico.

Por otra parte, se conoce que las transfusiones sanguíneas aumentan los valores de PGE₂ debido a la inducción de COX, un mecanismo que también podría estar mediado por la histamina¹⁴⁴ o como se ha sugerido recientemente por el CD154 (ligando soluble de CD40) liberado por las plaquetas¹⁴⁵. La PGE₂, cuya liberación

ocurre también en respuesta al procedimiento anestésicoquirúrgico, ejerce múltiples efectos proinflamatorios e inmunodepresores¹⁴⁶⁻¹⁴⁸; interviene en la liberación del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y media sus efectos angiogénicos¹⁴⁹; y participa en la tumorigénesis, en la progresión tumoral y en la recidiva del cáncer colorrectal¹⁵⁰⁻¹⁵¹.

Diversos estudios, tanto *in vivo* como *in vitro*, han demostrado la posibilidad de evitar los efectos adversos de la PGE₂ inhibiendo su producción mediante el uso de AINE, especialmente los selectivos para COX-2, que bloquean la actividad de la COX¹⁴⁶⁻¹⁵⁴. Esto ha llevado a que se esté considerando la utilización de AINE (o la combinación de AINE con anti-H₂R) en el tratamiento del cáncer colorrectal, como ya se habían utilizado para atenuar la disfunción de la respuesta inmunitaria que se observa tras cirugía mayor¹⁵⁵⁻¹⁵⁷, aunque será necesaria la realización de ensayos clínicos bien diseñados y controlados con placebo para comprobar si su empleo redundará en una disminución de la morbimortalidad de estos pacientes.

Conclusiones

Para evitar o minimizar los efectos adversos de las TSA en el paciente neoplásico puede implementarse una serie de estrategias que comienzan con una buena preparación preoperatoria, basada en una exhaustiva historia clínica, en la que se descarten los riesgos hemorrágicos y trombóticos, se suspendan con la necesaria antelación los tratamientos con antiagregantes, anticoagulantes e inmunosupresores, se diagnostiquen y traten de forma adecuada la anemia y los déficit nutricionales, se valore la posibilidad de estimular la eritropoyesis mediante la administración de hierro y EPO y/o la inclusión del paciente en un programa de DPSA y se planifique detalladamente la intervención. A esto deben sumarse estrategias farmacológicas o anestésicoquirúrgicas para disminuir el sangrado o recuperar la sangre vertida durante el acto quirúrgico o después del mismo, mantener la normotermia y aumentar la concentración de oxígeno en el aire inspirado.

Sin embargo, todas estas medidas serán inefectivas a no ser que se implante una política transfusional restrictiva, en la que la indicación de TSA se base en la clínica o en la presencia de valores de hemoglobina inferiores a 70 g/dl, siempre que no exista disfunción orgánica. Si, a pesar de todo, es necesario transfundir se debe utilizar hemocomponentes frescos y desleucocitados, administrándolos de uno en uno y reevaluando al paciente después de cada transfusión. Además, cabe plantearse el uso de fármacos inmunomoduladores o inmunorrestauradores que neutralicen o disminuyan los efectos inmunodepresores de la cirugía y la TSA.

En este sentido, los anestesiólogos son los responsables de la prescripción de la mayoría de los derivados sanguíneos que se transfunden en el ámbito quirúrgico hospitalario y quizá también de la aplicación correcta de muchas de las técnicas de ahorro de hemoderivados. Ahora bien, dado que la aplicación en el paciente quirúrgico de algunas de estas técnicas conlleva la manipula-

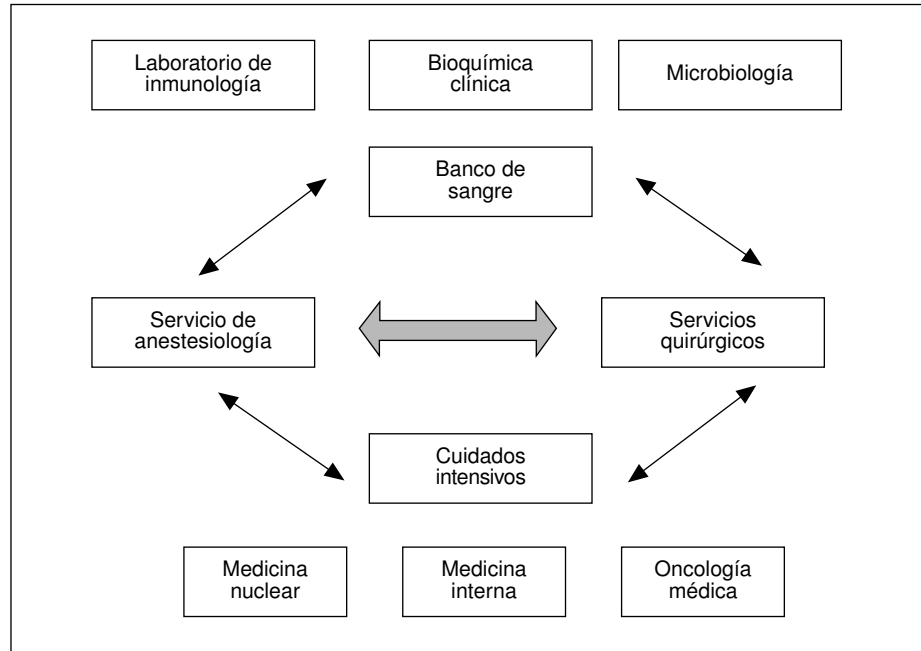


Fig. 1. Interrelaciones entre los servicios clínicos y básicos para el abordaje multidisciplinario del tratamiento transfusional del paciente quirúrgico oncológico.

ción de sangre (hemodilución, recuperación de sangre autóloga), de la hematopoyesis (EPO) o del sistema hemostático (antifibrinolíticos), o la utilización de sustitutos (hemoglobinas, perfluorocarbonos), el hematólogo del banco de sangre no puede ni debe quedar al margen de las mismas y, en principio, su interlocutor natural es el servicio de anestesiología (o el de cuidados intensivos en el caso de pacientes críticos) (fig. 1). A su vez, los cirujanos como responsables del paciente neoplásico quirúrgico, deben facilitar la implementación y utilización de las medidas antes aludidas y actuar, junto con los anestesiólogos, como catalizadores del papel del resto de especialidades básicas y clínicas. De este modo pueden crearse equipos multidisciplinarios que traten de optimizar el tratamiento transfusional del paciente oncológico para reducir el número de TSA al mínimo indispensable, disminuyendo con ello los riesgos inherentes a las mismas.

Bibliografía

- Olszewski WL, Grzelak I, Navarro Zorraquino M. Respuesta inmunológica a la cirugía. En: Navarro Zorraquino M, director. Aspectos inmunológicos de la cirugía. Zaragoza: Prensas Universitarias de Zaragoza, 1997; p. 69-97.
- López-Andrade A, Almazan A, Martán JL, Samaniego F, López-Andrade MA, Del Campo A. Respuesta inmune en el paciente quirúrgico: influencia de la anestesia y la transfusión sanguínea. Rev Esp Anestesiología Reanimación 2000;47:67-80.
- Blajchman MA. Immunomodulatory effects of allogenic blood transfusion: clinical manifestations and mechanisms. Vox Sang 1998;74(Suppl 2):315-9.
- Fariñas F, Muñoz M, García-Vallejo JJ, Ruíz MD, Morell M. Inmunodepresión inducida por transfusión de sangre homóloga. Sangre 1998;43:213-7.
- Klein HG. Immunomodulatory aspects of transfusion. Anesthesiology 1999;91:861-5.
- Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? Blood 2001; 97:1180-95.
- Llaur J. Medicina transfusional perioperatoria. Rev Esp Anestesiología Reanimación 2002;48:103-5.
- Llaur J, De Andrés J, Gomar C, Gómez A, Hidalgo F, Sahagún J, et al. Fármacos que alteran la hemostasia y técnicas regionales anestésicas: recomendaciones de seguridad. Foro de consenso. Rev Esp Anestesiología Reanimación 2001;48:270-8.
- Doweiko JP, Golberg MA. Erythropoietin therapy in cancer patients. Oncology 1991;5:31-7.
- Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Abeloff MD, Spivack JL. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. N Engl J Med 1990;322:1689-92.
- Jelkman W, Fandrey J. Role of inflammatory cytokines in the pathophysiology of erythropoietin response. Erythropoiesis 1993;4:10-5.
- Nowrouzian MR, Kasper C, Oberhoff C, Essers U, Voigtmann R, Gallasch W, et al. Pathophysiology of cancer-related anemia. In: Smyth JF, Boogaerts MA, Ehmer ARM, editors. rhErythropoietin in cancer supportive treatment. New York: Marcel Dekker, 1996; p. 13-34.
- Ozguroglu M, Arun B, Demir G, Demirelli F, Mandel NM, Buyukunal E, et al. Serum erythropoietin level in anemic cancer patients. Med Oncol 2000;17:29-34.
- Andrews NC. Disorders of iron metabolism. N Engl J Med 1999; 341:1986-95.
- Bunn PA, Ridgway EC. Paraneoplastic syndromes. In: De Vita VT, Holtman S, Rosenberg SA, editors. Cancer. Principles and practice of oncology. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1993; p. 2026-71.
- Braga M, Gianotti L, Gentilini O, Vignali A, Coriazi L, Di Carlo V. Erythropoiesis after therapy with recombinant human erythropoietin: a dose-response study in anemic cancer patients. Vox Sang 1999;76:38-42.
- Tsuji Y, Kambayashi J, Shiba E, Sakon M, Kawasaki T, Mori T. Effect of recombinant human erythropoietin on anemia after gastrectomy: a pilot study. Eur J Surg 1995;161:29-33.
- Braga M, Gianotti L, Gentilini O, Vignali A, Di Carlo V. Erythropoietic response induced by recombinant human erythropoietin in anemic cancer patients candidate to major abdominal surgery. Hepatogastroenterology 1997;44:685-90.
- Qvist N, Boesby S, Wolff B, Hansen CO. Recombinant human erythropoietin and hemoglobin concentration at operation and during the postoperative period: reduced need for blood transfusions in patients undergoing colorectal surgery— Prospective double-blind placebo-controlled trial. World J Surg 1999;23:30-5.
- Heiss MM, Tarabichi A, Delanoff C, Allgayer H, Jauch KW, Hernández-Richter T, et al. Perisurgical erythropoietin application in anemic patients with colorectal cancer: a double-blind randomized study. Surgery 1996;119:523-7.

21. Kettelhack C, Hones C, Messinger D, Schlag PM. Randomized multicentre trial of the influence of recombinant human erythropoietin on intraoperative and postoperative transfusion need in anemic patients undergoing right hemicolectomy for carcinoma. *Br J Surg* 1998;85:63-7.
22. Levine EA, Laborde C, Hambrick E, McKnight CA, Vijayakumar S. Influence of erythropoietin on transfusion requirements in patients receiving chemoradiotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1065-9.
23. Rosenblum N, Levine MA, Handler T, Lepor H. The role of preoperative epoetin alfa in men undergoing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2000;163:829-33.
24. Gall RM, Kerr PD. Use of preoperative erythropoietin in head and neck surgery. *J Otolaryngol* 2000;29:131-4.
25. Beris P. Perisurgical intravenous iron therapy. *TATM* 1999;4:35-8.
26. Berniere J, Dehullu JP, Gall O, Murat I. Le fer intraveineux dans le traitement des anémies postopératoires dans la chirurgie du rachis de l'enfant et de l'adolescent. *Rev Chir Orthoped* 1998;84:319-32.
27. Corwin HL, Gettinger A, Rodríguez RM, Pearl RG, Gubler KD, Enny D, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1999;27:2346-50.
28. Celaya S. Nutrición e inmunidad. En: Navarro Zorraquino M, director. Aspectos inmunológicos de la cirugía. Zaragoza: Prensas Universitarias de Zaragoza, 1997; p. 233-60.
29. Culebras-Fernández JM, De Paz-Arias R, Jorquera-Plaza F, García de Lorenzo A. Nutrición en el paciente quirúrgico: inmunonutrición. *Nutr Hosp* 2001;16:67-77.
30. Botella F. Nutrición e inmunidad: posibilidades de intervención perioperatoria. En: Muñoz M, coordinador. Respuestas del sistema inmunitario a la cirugía. Málaga: SPICUM, 2001; p. 415-24.
31. Veterans Affairs TPN Cooperative Study Group. Perioperative TPN in surgical patients. *N Engl J Med* 1991;325:525-32.
32. Celaya S, Palacios V, Navarro M, Pinilla J, Elósegui LM, García O, et al. Efficacy of preoperative total parenteral nutrition in neoplastic versus non neoplastic patients. *J Clin Nutr Gastroenterol* 1990;5:195-9.
33. Navarro M, Celaya S, Román A, Salinas JC, Larrad L, Lasierra MP, et al. Changes in immunological response after total parenteral nutrition containing fat in malnourished surgical patients. *Res Surg* 1992;4:102-5.
34. Meijerink WJ, Von Meyenfeldt MF, Rouflart MM, Soeters PB. Efficacy of perioperative nutritional support. *Lancet* 1992;340:187-8.
35. Bozzetti F, Gavazzi C, Miceli R, Rossi N, Mariani L, Cozzaglio L, et al. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients: a randomized, clinical trial. *JPEN* 2000;24:7-14.
36. Heyland DK, MacDonald S, Keefe L, Drover JW. Total parenteral nutrition in the critically ill patient. *JAMA* 1998;280:2013-9.
37. Silk DN, Green CJ. Perioperative nutrition: parenteral versus enteral. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998;1:21-7.
38. Lewis SJ, Egger M, Sylvester PA, Thomas S. Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMJ* 2001;323:1-5.
39. Celaya S. Vías de acceso en nutrición enteral. Barcelona: Multimédica, 2001.
40. Braga M, Gianotti L, Radaelli G, Vignali A, Mari G, Gentilini O, et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. *Arch Surg* 1999;134:428-33.
41. Gianotti L, Braga M, Fortis C, Soldini L, Vignali A, Colombo S, et al. A prospective, randomized clinical trial on perioperative feeding with an arginine, omega-3 fatty acid, and RNA enriched enteral diet: effect on host response and nutritional status. *JPEN* 1999;23:314-20.
42. Gianotti L, Braga M, Frei A, Greiner R, Di Carlo V. Health care resources consumed to treat postoperative infections: cost saving by perioperative immunonutrition. *Shock* 2000;14:325-30.
43. Senkal M, Mumme A, Eickhoff U, Geier B, Spath G, Wilfert D, et al. Early postoperative immunonutrition: clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med* 1997;25:1489-96.
44. Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer. A metaanalysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg* 1999;229:467-77.
45. Blumberg N. Allogeneic transfusion and infection: economic and clinical implications. *Semin Hematol* 1997;34:34-8.
46. Gumá J, Borrás JL, Lainez N, Villar JL. Autotransfusión predeposición y cirugía oncológica. *Sangre* 1998;43:311-6.
47. Obayashi T, Taniguchi H, Mugitani T, Koh T, Kitagawa K, Kunishina S, et al. Safety and utility of autologous blood transfusion for resection of metastatic liver tumor. *Hepatogastroenterol* 2001;48:812-7.
48. Kitagawa K, Taniguchi H, Mugitani T, Koh T, Obayashi T, Kunishima S, et al. Safety and advantage of perioperative autologous blood transfusion for hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2001;21:3663-7.
49. Flordal PA, Bergqvist D. Possible benefit of preoperative blood deposit for abdominal surgery. *World J Surg* 1997;21:349-52.
50. Hoync van Papendrecht MA, Hop W, Langenhorst BL, Kothe FC, Marquet RL, Jeekel J. Feasibility of a predeposit autologous blood donation program in colorectal cancer patients: results from a randomized clinical study. *Vox Sang* 1992;62:102-7.
51. Heiss MM, Mempel W, Jauch KW, Delanoff C, Mayer G, Memple M, et al. Beneficial effect of autologous blood transfusion on infectious complications after colorectal surgery. *Lancet* 1993;342:1328-33.
52. Busch OR, Hop WC, Hoync van Papendrecht MAW, Marquet RL, Jeekeñ J. Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1993;328:1372-6.
53. Vignali A, Braga M, Dionigi P, Radaelli G, Gentilini O, Bellini A, et al. Impact of a programme of autologous blood donation on the incidence of infection in patients with colorectal cancer. *Eur J Surg* 1995;161:487-92.
54. Kinoshita Y, Udagawa H, Tsutsumi K, Ueno M, Nakamura T, Akiyama H, et al. Usefulness of autologous transfusion to avoid allogenic transfusion and infectious complications after esophageal cancer resection. *Surgery* 2000;127:185-92.
55. Fujimoto J, Okamoto E, Yamanaka N, Oriyama T, Furukawa K, Kawamura E, et al. Efficacy of autotransfusion in hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 1993;128:1065-9.
56. Chan ACW, Blumgart LH, Wuest DL, Meléndez JA, Fong Y. Use of preoperative autologous blood donation in liver resection for colorectal metastases. *Am J Surg* 1998;175:461-5.
57. Hallfeld K, Dornschneider G, Sohn M, Thetter O. Preoperative autologous blood donation and its effects on pulmonary lobectomy. *Zentralbl Chir* 1995;120:228-33.
58. Christophoulou M, Derartianian H, Hatzidimitriou G, Iatrou L. Autologous blood transfusion in oral and maxillofacial surgery patients with the use of erythropoietin. *J Craniomaxillofac Surg* 2001;29:118-25.
59. Gonnerman D. Autologous blood transfusion and hemodilution in planned large interventions exemplified by 132 radical prostatectomies. *Urologe A* 1991;30:410-2.
60. Ihara H, Yabumoto H, Shima H, Mori Y, Ikoma F. Predeposit autologous transfusion in elderly patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Int Urol Nephrol* 1993;25:571-6.
61. Das A, Strup S, Canfield S, Mulholland SG, Gomella LG. Utilization of autologous blood donation during radical retropubic prostatectomy. *Tech Urol* 1998;4:131-5.
62. Goldschlag B, Afzal N, Carter HB, Fleisher LA. Is preoperative donation of autologous blood rational for retropubic prostatectomy? *J Urol* 2000;164:1968-72.
63. Pellegrino A, Landoni F, Cormio G, Ferrando P, Lissoni A, Scalabrino S, et al. Effectiveness of autologous blood transfusion in patients undergoing radical hysterectomy. *Ann Chir Gynaecol* 1995;84:391-4.
64. Kalechman Y, Herman S, Gafter U, Sredni B. Enhancing effects of autologous erythrocytes on human or mouse cytokine secretion and IL-2R expression. *Cell Immunol* 1993;148:114-29.
65. Heiss MM, Fasol-Merten K, Allgayer H, Strohlein MA, Tarabichi A, Wallner S, et al. Influence of autologous blood transfusion on natural killer and lymphokine-activated killer cell activities in cancer surgery. *Vox Sang* 1997;73:237-45.
66. Frietsch T, Fessler H, Kirschfink M, Nebe T, Waschke KF, Lorentz A. Immune response to autologous transfusion in healthy volunteers: WB versus packed RBCs and FFP. *Transfusion* 2001;41:470-6.
67. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Gentilini O, Servida P, Bordingnon C, et al. Evaluation of recombinant human erythropoietin to facilitate autologous blood donation before surgery in anemic patients with cancer of the gastrointestinal tract. *Br J Surg* 1995;82:1637-40.
68. Rau B, Schlag PM, Willekw F, Herfarth C, Stephan P, Franke W. Increased autologous blood donation in rectal cancer by recombinant human erythropoietin (rhEPO). *Eur J Cancer* 1998;34:992-8.

69. Gargano G, Polignano G, De Lena M, Brandi M, Lorusso V, Fanizza G. The utility of a growth factor: rHuEPO as a treatment for preoperative autologous blood donation in gynecological tumor surgery. *Int J Oncol* 1999;14:157-60.
70. Shinozouka N, Koyama I, Arai T, Numajiri Y, Watanabe T, Nagashima N, et al. Autologous blood transfusion in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Am J Surg* 2000;179:42-5.
71. Kajikawa M, Nonami T, Kurokawa T, Hashimoto S, Harado A, Nakao A, et al. Autologous blood transfusion for hepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma: use of recombinant human erythropoietin. *Surgery* 1994;115:727-34.
72. Hashine K, Karashima T, Kasahara K, Sumiyoshi Y. Usefulness of recombinant human erythropoietin on predeposit autologous blood transfusion in patients undergoing radical prostatectomy. *Hinyokika Kyo* 1997;43:411-4.
73. Yamawaki T, Tanaka H, Takeuchi S, Yanase H, Taniguchi H, Toyoda N. Autologous blood transfusion using recombinant human erythropoietin in radical hysterectomy. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1994;20:147-53.
74. Arcusa MJ, Claramente FJ, Pérez A, Vila A, Falcó E, Marqués A. Estrategia de ahorro de sangre en la prostatectomía radical. En: Muñoz M, coordinador. *Anemia y transfusión en cirugía* [en prensa. Málaga: SPICUM.
75. Nakai S, Yoshizawa H, Kobayashi S, Naga K, Ichinose H. Role of autologous blood transfusion in sacral tumor resection: patient selection and recovery after surgery and blood donation. *J Orthop Sci* 2000;5:3321-7.
76. Vara-Thorbeck R, Guerrero JA, Ruiz Morales M, Morales Valentín OJ, Tovar Martínez JL, Rosell J. La autotransfusión en cirugía: hemodilución normovolemica moderada y autotransfusión intraoperatoria. En: Muñoz M, coordinador. *Autotransfusión y otras alternativas al uso de sangre homóloga en cirugía*. Málaga: SPICUM, 1999; p. 299-319.
77. Monk TG, Goodnough LT, Brecher ME, Colberg JW, Andreole GL, Catalona WJ. A prospective randomized trial of three blood conservation strategies for radical prostatectomy. *Anesthesiology* 1999; 91:24-33.
78. Mielke LL, Entholzner EK, Kling M, Breinbauer BEM, Burgkart R, Hargasser SR, et al. Preoperative acute hypervolemic hemodilution with hydroxyethylstarch: an alternative to acute normovolemic hemodilution? *Anesth Analg* 1997;84:26-30.
79. Keipter PE, Stehling L. The concept of augmented acute normovolemic hemodilution: using a perfluorochemical-based intravenous oxygen carrier to decrease allogeneic transfusion in elective surgery. Berlin: NATA, 2001.
80. Tsai AG. Influence of cell-free Hb on local tissue perfusion and oxygenation in acute anemia after isovolemic hemodilution. *Transfusion* 2001;41:1290-8.
81. Habler O, Messmer K. Hyperoxemia in extreme hemodilution. *Br J Anaesth* 1998;81:79-82.
82. Greif R, Laciny S, Rapf B, Hickel RS, Sessler DI. Supplemental oxygen reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1999;91:1246-52.
83. Greif R, Akeo O, Horn EP, Kurz A, Sessler DI. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 2000;342:161-7.
84. Muñoz M, Sánchez Y, García-Vallejo JJ, Mérida FJ, Ruiz MD, Maldonado J. Autotransfusión pre y postoperatoria. Estudio comparativo de la hematología, bioquímica y metabolismo eritrocitario en sangre preoperatoria y sangre de drenaje postoperatorio. *Sangre* 1999;44:443-50.
85. Muñoz M, García-Vallejo JJ, López-Andrade A, Gómez A, Ruiz MD, Maldonado J. Autotransfusión postoperatoria en cirugía ortopédica. Un análisis de la calidad, seguridad y eficacia de la sangre recuperada de los drenajes postoperatorios. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 2001;48:131-40.
86. Sebastián C, Romero R, Olalla E, Ferrer C, García-Vallejo JJ, Muñoz M. Postoperative blood salvage and reinfusion in spinal surgery. Blood quality, effectiveness and impact on patient blood parameters. *Eur Spine J* 2000;9:458-65.
87. Salas J, De Vega N, Carmona J, Negri S, García-Vallejo JJ, Muñoz M. Autotransfusión postoperatoria en cirugía cardíaca. Características hematológicas, bioquímicas e inmunológicas de la sangre recuperada del drenaje mediastínico. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 2001;48:122-30.
88. Ramírez G, Romero A, García-Vallejo JJ, Muñoz M. Detection and removal of fat particles from postoperative salvaged blood in orthopedic surgery. *Transfusion* 2002;42:66-75.
89. Miller GC, Ramsden CW, Primrose JN. Autologous transfusion: an alternative to transfusion with banked blood during surgery for cancer. *Br J Surg* 1991;78:713-5.
90. Karczewski DM, Lema MJ, Glaves D. The efficiency of an autotransfusion system for tumor cell removal from blood salvaged during cancer surgery. *Anesth Analg* 1994;78:1131-5.
91. Kongsgaard UE, Wang MY, Kvalheim G. Leucocyte depletion filter removes cancer cells in human blood. *Acta Anesthesiol Scand* 1996;40:118-20.
92. Edelman MJ, Potter P, Mahaffey KG, Frink R, Leidich R. The potential for reintroduction of tumor cells during intraoperative blood salvage: reduction of risk with use of the RC-400 leukocyte depletion filter. *Urology* 1996;47:179-81.
93. Perseghin P, Vigano M, Rocco G, Della Pona C, Buscemi A, Rizzi A. Effectiveness of leukocyte filters in reducing tumor cell contamination after intraoperative blood salvage in lung cancer patients. *Vox Sang* 1997;72:221-4.
94. Hansen E, Wolf N, Knuechel R, Ruschoff J, Hofstaeder F, Taeger K. Tumor cells in blood shed from the surgical field. *Arch Surg* 1995;130:387-93.
95. Hansen E, Knuechel R, Altmeyden J, Taeger K. Blood irradiation for intraoperative autotransfusion in cancer surgery: demonstration of efficient elimination of contaminating tumor cells. *Transfusion* 1999;39:608-15.
96. García-Caballero M, García-Vallejo JJ, Muñoz M. Medidas farmacológicas de ahorro de sangre en cirugía. *Cir Esp* 1999;66: 250-5.
97. García-Caballero M, Gómez A, Pavia J, Villalobos JA, García-Vallejo JJ, Muñoz M. Medidas farmacológicas de ahorro de sangre en cirugía. *Cir Esp* 2001;69:146-58.
98. Peters DC, Noble S. Aprotinin and update of its pharmacology and therapeutic use in open heart surgery and coronary artery bypass surgery. *Drugs* 1999;57:233-60.
99. Laupacis A, Fergusson D. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. *Anesth Analg* 1997;85:1258-67.
100. Levy M, Cromheecke ME, De Jonge E, Prins MH, De Mol BJ, Briet E, et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant end points. *Lancet* 1999;354:1940-7.
101. Capdevila X, Calvet Y, Biboulet P, Biron C, Rubenovitch J, D'Athis F. Aprotinin decreases blood loss and homologous transfusions in patients undergoing major orthopedic surgery. *Anesthesiology* 1998;88:50-7.
102. Lentschener C, Benhamou D, Mercier FJ, Boyer-Neumann C, Naveau S, Smadja C, et al. Aprotinin reduces blood loss in patients undergoing elective liver resection. *Anesth Analg* 1997;84:875-81.
103. Martin-Hirsch PL, Kitchener H. Interventions for preventing blood loss during the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001421.
104. Oertli D, Laffer U, Haberthuer F, Kreuter U, Harder F. Perioperative and postoperative tranexamic acid reduces the local wound complication rate after surgery for breast cancer. *Br J Surg* 1994;81: 856-9.
105. Luks FI, Yazbeck S, Brandt ML, Bensoussan AL, Brochu P, Blanchard H. Benign liver tumors in children: a 25-years experience. *J Pediatr Surg* 1991;26:1326-30.
106. Oka K, Tsuda H, Kamikaseda K, Nakamura R, Fukui M, Nouzuka Y, et al. Meningiomas and hemorrhagic diathesis. *J Neurosurg* 1988;69:356-60.
107. Hardy JF, Bélière S. The benefits of allogenic erythrocyte transfusions: what evidence do we have? In: NATA, editors. *Transfusion medicine and alternatives to blood transfusion*. Paris: R&J Editions Médicales, 2000; p. 48-59.
108. Fernández Montoya A. Variaciones de la práctica de la transfusión en España. *Sangre* 1999;44:30-7.
109. Lliu JV, Sánchez AM. Práctica transfusional entre los anestesiólogos en España. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 1998;45:226-32.
110. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999;340:409-17.
111. Carson JL, Duff A, Berlin JA, Poses RM, Spence RK, Trout R, et al. Effect of anemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996;348:1055-60.
112. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner, Kelley S, Libernau J, Noorani M, et al. Human cardiovascular and metabolic responses to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998;279:217.

113. Hébert PC, Yetisir E, Martin C, Blajchman MA, Wells G, Marshall J, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med* 2001;29:227-34.
114. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1230-6.
115. Wu CC, Kang SM, Ho WM, Tang JS, Yeh DC, Liu TJ, et al. Prediction and limitation of hepatic tumor resection without blood transfusion in cirrhotic patients. *Arch Surg* 1998;133:1007-10.
116. Makuuchi M, Takayama T, Gunven P, Kosuge T, Yamazaki S, Hasegawa H. Restrictive versus liberal blood transfusion policy for hepatectomies in cirrhotic patients. *World J Surg* 1989;13:644-8.
117. Muñoz M, Gómez Luque A, Llau JV, Prat I, Leal SR, Jara I, et al. Documento de consenso sobre manejo transfusional del paciente quirúrgico. En: Muñoz M, coordinador. *Anemia y transfusión en cirugía* [en prensa]. Málaga: SPICUM.
118. Practice guidelines for blood component therapy: a report by the American Society of Anesthesiologists' Task Force on blood component therapy. *Anesthesiology* 1996;84:732-47.
119. Algora M, Fernández A, Gómez JL, Martín C, Prats I, Puig N, et al. Guía sobre la indicación de la transfusión de glóbulos rojos, plaquetas y productos plasmáticos lábiles. *Med Clin (Barc)* 1999;113:471-4.
120. British Committee for Standards in Haematology. Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol* 2001;113:24-31.
121. Frietsch T, Lorentz A. Predonation of autologous blood is jeopardized by new regulations. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18:1-3.
122. Saiz A, Pereira A. Priones y donación de sangre. *Med Clin (Barc)* 2001;116:422-4.
123. Thurer RL, Luban NLC, AuBuchon JP, Silver H, McCarthy LJ, Dzik S, et al. Universal WBC reduction [letter]. *Transfusion* 2000;40:751-2.
124. García-Erce JA, Solano VM, Seoane A, Giralt M. Bacterial contamination of blood components [letter]. *Vox Sang* 2000;79:249-50.
125. Jensen LS. Benefits of leukocyte-reduced blood transfusion in surgical patients. *Curr Opin Hematol* 1998;5:376-80.
126. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993;269:3024-9.
127. Fitzgerald RD, Martin C, Dietz GE, Doig GS, Potter RF, Sibbald WJ. Transfusing red blood cells stored in citrate phosphate dextrose adenine-1 for 28 days fails to improve tissue oxygenation in rats. *Crit Care Med* 1997;25:726-32.
128. Hopf HW, Hunt TK, West JM, Blomquist P, Goodson WH, Jensen JA, et al. Wound tissue tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch Surg* 1997;132:997-1004.
129. Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF, Gianotti L, Peck MD, Dunn DL, et al. The process of microbial translocation. *Ann Surg* 1990;212:496-510.
130. Saadia R, Schein M, MacFarlane C, Boffard KD. Gut barrier function and the surgeon. *Br J Surg* 1990;77:487-92.
131. Mynster T, Christensen IJ, Moesgaard F, Nielsen HJ. Effects of the combination of blood transfusion and postoperative infectious complications on prognosis after surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2000;87:1553-62.
132. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R, for the Study of Wound Infection Study Group. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. *N Engl J Med* 1996;334:1209-15.
133. Navarro M. Inmunomodulación en cirugía. En: Navarro M, director. *Aspectos inmunológicos de la cirugía*. Zaragoza: Prensas Universitarias de Zaragoza, 1997; p. 301-31.
134. Caron G, Delneste Y, Roelandts E, Duez C, Bonnefoy JY, Pestel J, et al. Histamine polarizes human dendritic cells into Th2 cell-promoting effector dendritic cells. *J Immunol* 2001;167:3682-6.
135. Asea A, Hermodsson S, Hellstrand K. Histaminergic regulation of natural killer cell-mediated clearance of tumour cells in mice. *Scand J Immunol* 1996;43:9-15.
136. Lawson JA, Adams WJ, Morris DL. Ranitidine and cimetidine differ in their in vitro and in vivo effects on human colonic cancer growth. *Br J Cancer* 1996;73:872-6.
137. Hansson M, Asea A, Hermodsson S, Hellstrand K. Histaminergic regulation of NK-cells: protection against monocyte-induced apoptosis. *Scand J Immunol* 1996;44:193-6.
138. Reynolds JL, Akhter J, Morris DL. In vitro effect of histamine and histamine H1 and H2 receptor antagonists on cellular proliferation of human malignant melanoma cell lines. *Melanoma Res* 1996;6:95-9.
139. Nielsen HJ, Edvardsen L, Vangsgaard K, Dybkjaer E, Skov PS. Time-dependent histamine release from stored human blood products. *Br J Surg* 1996;83:259-62.
140. Hammer JH, Mynster T, Reimert CM, Pedersen AN, Nielsen HJ. Reduction of bioactive substances in stored donor blood: prestorage versus bedside leucofiltration. *Eur J Haematol* 1999;63:29-34.
141. Nielsen HJ. Detrimental effects of perioperative blood transfusion. *Br J Surg* 1995;82:582-7.
142. Svendsen LB, Ross C, Knigge U, Frederiksen HJ, Graversen P, Kjaergard J, et al. Cimetidine as an adjuvant treatment in colorectal cancer. A double-blind, randomized pilot study. *Dis Colon Rectum* 1995;38:514-8.
143. Rasmussen LA, Nielsen HJ, Sorensen S, Sorensen C, Rasmussen R, Sorensen S, et al. Ranitidine reduces postoperative interleukin-6 induced C-reactive protein synthesis. *J Am Coll Surg* 1995;181:138-44.
144. Suzawa H, Kikuchi S, Ichikawa K, Koda A. Inhibitory action of ranilast, an anti-allergic drug, on the release of cytokines and PGE2 from human monocytes-macrophages. *Jpn J Pharmacol* 1992;60:85-90.
145. Phipps RP, Kauffman J, Blumberg N. Platelet derived CD154 (CD40 ligand) and febrile responses to transfusion. *Lancet* 2001;357:2023-4.
146. Harizi H, Juzan M, Grosset C, Rashedi M, Gualde N. Dendritic cells issued in vitro from bone marrow produce PGE(2) that contributes to the immunomodulation induced by antigen-presenting cells. *Cell Immunol* 2001;209:19-28.
147. Mack Strong VE, Mackrell PJ, Concannon EM, Mestre JR, Smyth GP, Schaefer PA, et al. NS-398 treatment after trauma modifies NF-kappaB activation and improves survival. *J Surg Res* 2001;98:40-6.
148. Strong VE, Mackrell PJ, Concannon EM, Naama HA, Schaefer PA, Shaftan GW, et al. Blocking prostaglandin E2 after trauma pro-inflammatory cytokines and improves survival. *Shock* 2000;14:374-9.
149. Hernández GL, Volpert OV, Iñiguez MA, Lorenzo E, Martínez-Martínez S, Grau R. Selective inhibition of vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis by cyclosporin A: roles of the nuclear factor of activated T cells and cyclooxygenase 2. *J Exp Med* 2001;193:607-20.
150. Tomozawa S, Tsuno NH, Sunami E, Hatano K, Kitayama J, Osada T, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression correlates with tumour recurrence, especially haematogenous metastasis, of colorectal cancer. *Br J Cancer* 2000;83:324-8.
151. Chen WS, Wei SJ, Liu JM, Hsiao M, Kou-Lin J, Yang WK. Tumor invasiveness and liver metastasis of colon cancer cells correlated with cyclooxygenase-2 (COX-2) expression and inhibited by a COX-2-selective inhibitor, etodolac. *Int J Cancer* 2001;91:894-9.
152. Shureiqi I, Chen D, Lotan R, Yang P, Newman RA, Fischer SM, et al. 15-Lipoxygenase-1 mediates nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced apoptosis independently of cyclooxygenase-2 in colon cancer cells. *Cancer Res* 2000;60:6846-50.
153. Shelby J, Hisatake G. Effect of ibuprofen and interleukin 2 on transfusion-induced suppression of cell-mediated immunity. *Arch Surg* 1988;123:1397-9.
154. Williams CS, Tsujii M, Reese J, Dey SK, DuBois RN. Host cyclooxygenase-2 modulates carcinoma growth. *J Clin Invest* 2000;105:1589-94.
155. Faist E, Ertel W, Cohnert T, Huber P, Inthorn D, Heberer G. Immunoprotective effects of cyclooxygenase inhibition in patients with major surgical trauma. *J Trauma* 1990;30:8-17.
156. Chambrier C, Chassard D, Bienvenu J, Saudin F, Paturel B, Garrigue C, et al. Cytokine and hormonal changes after cholecystectomy. Effect of ibuprofen treatment. *Ann Surg* 1996;224:178-182.
157. Sebastián C, Romero R, Sempere JM, García-Vallejo JJ, Martínez A, Morell M, et al. Niveles de citocinas y proteínas de fase aguda en cirugía de columna lumbar. Efectos del tratamiento perioperatorio con naproxeno y famotidina. En: Muñoz M, coordinador. *Auto-transfusión y otras alternativas al uso de sangre homóloga en cirugía*. Málaga: SPICUM, 1999; p. 588-96.