

UNIVERSIDAD ALFONSO X EL SABIO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

GRADO EN MEDICINA



**UNIVERSIDAD
ALFONSO X EL SABIO**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**Abordaje multidisciplinar de los pacientes
Testigos de Jehová.**

Revisión bibliográfica.

AUTOR: BEATRIZ PÉREZ LÓPEZ

TUTOR: PEDRO SÁNCHEZ GODOY

Junio 2022

INDICE	páginas
1. RESUMEN	3
2. ABSTRACT.....	3
3. INTRODUCCION.....	4
4. OBJETIVOS.....	5
5. MATERIAL Y METODOS.....	6
6. DESARROLLO.....	7-36
6.1 Concepto de “Patient Blood Management”	
6.2 Los Testigos de Jehová y las transfusiones: aspectos religiosos y ético-legales	
6.3 Experiencia del “Patient Blood Management “ en los testigos de Jehová	
6.4 Perspectivas futuras: hemoderivados artificiales	
7. CONCLUSIONES	37
8. BIBLIOGRAFÍA.....	38-45

1. RESUMEN

La transfusión de sangre es un procedimiento sobre-utilizado en los hospitales y con una gran variabilidad entre ellos, habiéndose demostrado un aumento de morbilidad y mortalidad en relación con la transfusión. Se revisan las estrategias “Patient Blood Management” que permiten reducir e incluso evitar las transfusiones sanguíneas en muchos procesos clínicos, tanto quirúrgicos como médicos. Se aborda el reto de evitar la transfusión en pacientes Testigos de Jehová, con estrategias de PBM y el manejo práctico de estos pacientes desde el punto de vista ético y legal.

Por último, se realiza una revisión de los sustitutos de sangre artificial, previsiblemente disponibles en un futuro cercano, que podrían resolver tanto los inconvenientes de la sangre alogénica, como situaciones vitales en pacientes Testigos de Jehová.

2. ABSTRACT

Blood transfusion is an overused procedure in hospitals and with a great variability among them, having demonstrated an increase in morbidity and mortality related to transfusion. Patient Blood Management strategies that reduce or even avoid blood transfusion in many clinical procedures, both surgical and medical, are reviewed. The challenge of avoiding transfusion in Jehovah's Witness patients is addressed, with PBM strategies and the practical management of these patients from the ethical and legal point of view.

Finally, the review is based on artificial blood substitutes, expected to become available in the near future, which could solve both the drawbacks of allogeneic blood, as well as vital situations in Jehovah's Witness patients.

3. INTRODUCCION

Las transfusiones forman parte de los procedimientos más utilizados en la medicina actual, siendo inapropiadas o evitables en más de la mitad de los casos ^[1]. Por otra parte, se constata una gran variabilidad transfusional para un mismo proceso clínico, pudiendo oscilar entre 7.8 y 92% según el centro hospitalario. La tasa de transfusión es un factor independiente, y dosis-dependiente, de incremento de la estancia hospitalaria en 2,5 días, de riesgo de muerte en 1,7 veces y de riesgo de infección en 1,9 veces. ^[2]^[3]. Si hablamos también de aspectos económicos, el coste del alta del paciente transfundido supone un aumento de 1,83 del coste y un 7,8 del gasto total de ingresos en hospitalización de agudos de un hospital ^[3]. El coste de las actividades asociadas a la transfusión se estima en 4 veces más al de la bolsa de concentrado de hematíes ^[4]^[5].

Por ello, desde hace ya unos años, tanto desde los organismos sanitarios como desde las sociedades científicas de distintas especialidades, se han puesto en marcha programas llamados inicialmente como “programas de ahorro de sangre” y posteriormente programas de “Patient Blood Management” (PBM), cuyos objetivos son evitar la sobretransfusión de hemoderivados a los pacientes. Además, existen programas que miden la adecuación de la implementación de los mismos en los hospitales españoles.

Por otra parte, es conocido el rechazo a las transfusiones de hemoderivados por parte de pacientes “Testigos de Jehová” (TJ), planteando verdaderos problemas ético-legales a los médicos en su práctica asistencial, siendo en parte paliada gracias a la aplicación de los programas de PBM.

4. OBJETIVOS

- 1.- Exponer el concepto de PBM y revisar las actuales guías de actuación del PBM editadas por las distintas Sociedades científicas.
- 2.- Revisar los aspectos religiosos y ético-legales de la transfusión de hemoderivados en los Testigos de Jehová, aportando guías claras de actuación en la práctica asistencial
- 3.- Realizar una revisión bibliográfica actualizada del manejo de los pacientes Testigos de Jehová, con posibles necesidades transfusionales, en distintos procesos de ámbito hospitalario.
- 4.- Describir perspectivas futuras de alternativas a la transfusión de hemoderivados alogénicos.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión de la literatura médica existente hasta marzo de 2022 mediante búsqueda en PUBMED, utilizando los términos de búsqueda "Jehovah's Witnesses, anaesthesia, legislation and jurisprudence, ethics, blood transfusion, alternatives, anaemia, erythropoietin, critical care", usando los operadores booleanos "AND" y "OR". Se obtuvieron referencias adicionales en la bibliografía de los artículos encontrados. También se ha consultado la biblioteca Cochrane.

La mayor parte de las referencias encontradas respecto a los testigos de Jehová son casos clínicos, series de casos, algún ensayo clínico y revisiones. No se han encontrado ensayos clínicos randomizados ni meta-análisis, salvo en lo referente a las alternativas a la transfusión sanguínea y el umbral transfusional. Para cubrir los aspectos legales se ha revisado la legislación vigente en España y en algunos países de nuestro entorno, así como sentencias judiciales referentes a este tema tanto del Tribunal Supremo (TS) y Constitucional (TC), como de juzgados de primera instancia e instrucción y audiencias provinciales.

Para conocer los fundamentos al rechazo de la transfusión por los TJ se ha consultado la pagina web oficial de TJ ^[6].

6. DESARROLLO

6.1 Concepto del “Patient Blood Management” (PBM)

La transfusión de hematíes es muy frecuente y está sobreutilizada. Además, existe gran variabilidad entre distintos países (Figura 1) y si comparamos las tasas transfusionales en distintos procesos entre hospitales. La tercera consideración acerca de las transfusiones es el riesgo de las transfusiones, no sólo en relación con la transmisión de infecciones, sino también por sobrecarga de volumen, reacciones infusionales, alérgicas, TRALI (transfusion related acute lung injury) lesión pulmonar aguda producida por transfusión y aloinmunización.

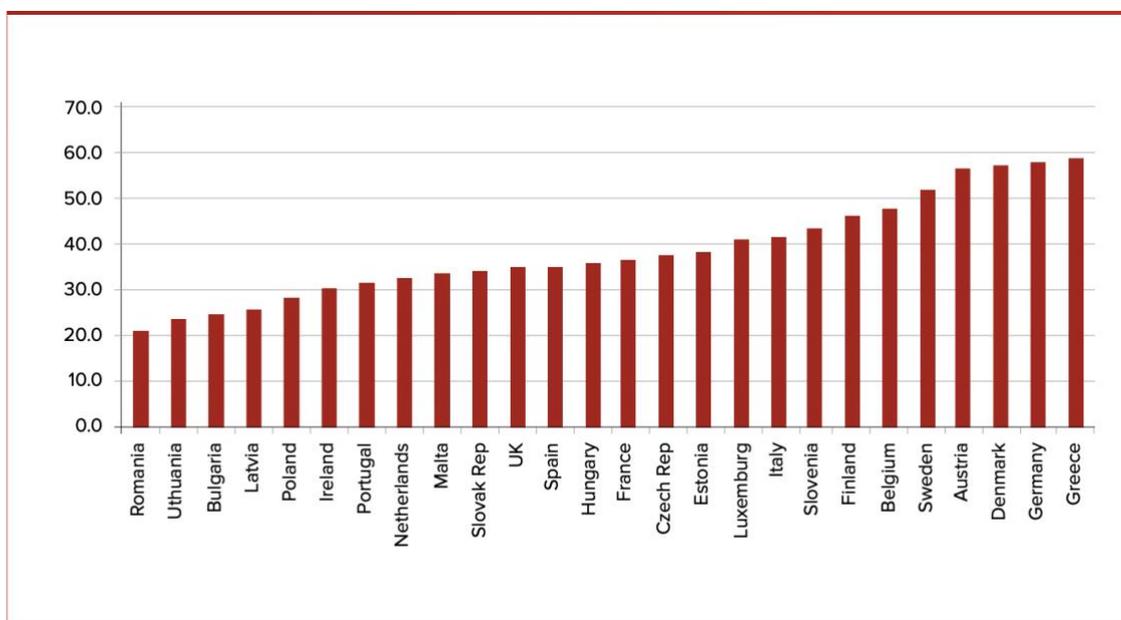


Figura 1: Hematíes trasfundidos por cada 1000 habitantes en Europa [7]

Por todo ello, evitar la sobretransfusión en la intervención quirúrgica programada con riesgo de sangrado en pacientes con anemia, es objetivo prioritario de numerosas organizaciones e iniciativas de Right Care. El PBM es un plan multimodal que se centra en el paciente con el objetivo de minimizar o evitar la transfusión innecesaria y mejorar así, su evolución clínica. La implementación de programas de PBM en las organizaciones sanitarias es una recomendación de la OMS, Sociedades Científicas y Organismos Gubernamentales, para mejorar las prácticas clínicas y resultados en procedimientos donde la práctica transfusional es prevalente (Tablas I, II y III). El PBM es reconocido mundialmente como la mejor estrategia para la adecuación de las transfusiones

innecesarias evitables, y es una recomendación de la OMS desde 2010 y de la Unión Europea desde 2017.

Tabla I. Instituciones implicadas en la recomendación de programas PBM [8]

Instituciones

- Organización Mundial de la Salud
 - http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R12-en.pdf
- European Commission. Directorate General for Health And Food Safety. Health Programme.
 - https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/2017_eupbm_authorities_en.pdf
 - https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/2017_eupbm_hospitals_en.pdf
- NHS Blood and Transplant
 - <http://hospital.blood.co.uk/patient-services/patient-blood-management/>
 - <https://www.transfusionguidelines.org/document-library/documents/national-pbm-recommendationsfinaljune2014-pdf/download-file/National%20PBM%20recommendationsfinaljune2014.pdf>
- National Blood Authority
 - <https://www.blood.gov.au/patient-blood-management-pbm>
- The joint commission
 - https://www.jointcommission.org/certification/patient_blood_management_certification.aspx

Tabla II. Iniciativas Right Care [8]

Iniciativas Right Care

- Ministerio de Sanidad – Compromiso por la Calidad de las Sociedades Científicas
 - <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/ca/sscc.htm>
 - http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/SOCIEDAD_ESP_ANEST_REA_TE_DOLOR_oK.pdf
 - http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/SOCIEDAD_ESP_HEMATOLOGIA_HEMOTERAPIA_oK.pdf
 - http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/SOCIEDAD_ESP_MIC_UNIDCORONARIAS_oK.pdf
- Choosing wisely
 - <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tme.12256>
 - <http://www.choosingwisely.org/aabb-partners-with-the-abim-foundation-on-choosing-wisely-campaign-issues-list-of-recommendations-to-optimize-blood-use/>
- Jama – Less is more
 - <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2663855>
 - <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/1921756?redirect=true>

Tabla III. Guías y consensos sobre programas PBM [8]

Guías y consensos

- Documento «Sevilla» de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica
 - <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-documento-sevilla-consenso-sobre-alternativas-13093075>
- Network for the Advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis (NATA)
 - <http://www.nataonline.com/ftl/4653/appropriateness-allogeneic-red-blood-cell-transfusion-international-consensus-conference>
 - <http://www.nataonline.com/news/19306/management-anaemia-and-haematinic-deficiencies-pregnancy-and-post-partum-period-nata>
- Society for the Advancement of Blood Management (SABM)
 - <https://www.sabm.org/publications>

El PBM se basa en 3 pilares fundamentales (Figura 2)

Pilar 1: optimización de la hematopoyesis antes y después de la cirugía.

Pilar 2: minimización de las pérdidas hemáticas.

Pilar 3: aplicación de unos criterios transfusionales restrictivos, a la vez que se mejora la tolerancia a la anemia de los pacientes.



Figura 2. Pilares de los programas PBM [8]

Pilar 1: Optimización de la masa eritrocitaria

La prevalencia de la anemia en la población general se estima entre el 10 y 50% de la población general dependiendo de edad, sexo, nutrición y condiciones socio-sanitarias, siendo de un 40% en los pacientes quirúrgicos.

Sabemos que la anemia se relaciona con un aumento de la mortalidad a los 30 días en los pacientes sometidos a cirugía siendo la hemoglobina prequirúrgica la variable más importante relacionada con la probabilidad de recibir transfusión (Figura 3). Por tanto, es imprescindible implementar estrategias que nos permitan corregir la anemia prequirúrgica y prevenir, en lo posible, la transfusión alogénica en estos pacientes. Siempre que sea posible, la cirugía electiva debe ser aplazada hasta que la anemia haya sido estudiada y tratada.

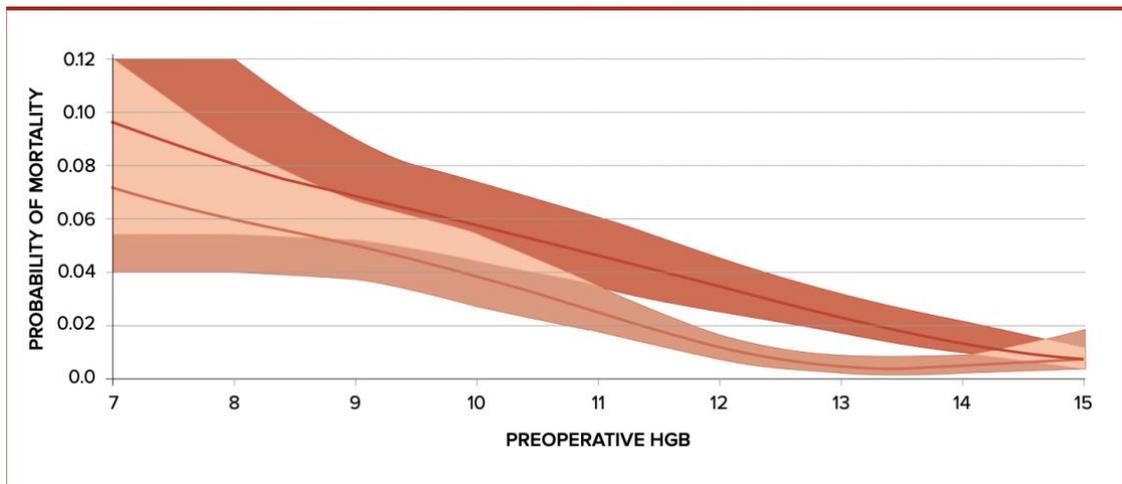


Figura 3: Relación entre la mortalidad y la hemoglobina preoperatoria en cirugía no cardíaca ^[9]

El primer pilar del PBM está dirigido a mejorar la anemia, principalmente la prequirúrgica, pero también otros pacientes con anemia y probabilidad de ser transfundidos, como por ejemplo los pacientes ancianos, pueden beneficiarse de la aplicación del PBM. A continuación se exponen las recomendaciones sobre este pilar del PBM consensuadas en la Conferencia de Frankfurt 2028 ^[10].

Recomendaciones (Conferencia de consenso Frankfurt 2018)

1. Detectar y tratar la anemia preoperatoria con suficiente antelación para corregirla, antes de una cirugía mayor electiva.
2. Usar suplementos de hierro (oral o intravenoso) para reducir la tasa de transfusión de hematíes en pacientes adultos con anemia ferropénica sometidos a cirugía electiva.
3. No usar agentes estimulantes de la eritropoyesis de forma rutinaria para pacientes adultos con anemia sometidos a cirugía electiva.
4. Considerar eritropoyetinas de acción corta con suplementos de hierro para reducir las tasas de transfusión en pacientes adultos con hemoglobina <13 g/dL sometidos a cirugía ortopédica mayor electiva.

Pilar 2. Reducción de las pérdidas sanguíneas (minimización de la hemorragia)

Uno de los aspectos que más condiciona las transfusiones en un paciente son las pérdidas sanguíneas, y en este sentido, hemos de realizar esfuerzos para reducirlas al mínimo. Muchos pacientes presentan un riesgo elevado de sangrado condicionado por diferentes factores, algunos de ellos ligados a la propia capacidad hemostática del paciente y otros en relación con tratamientos farmacológicos, como antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes o antiinflamatorios.

Una de las primeras medidas a adoptar para reducir las pérdidas sanguíneas de un paciente es limitar al máximo las flebotomías para realizar pruebas de laboratorio, realizando las estrictamente necesarias y utilizando la mínima cantidad de volumen de muestra necesaria para los equipos de laboratorio disponibles. Estas medidas adquieren especial relevancia en los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos.

Disponemos además de fármacos que nos pueden ayudar a reducir las pérdidas sanguíneas, especialmente en los pacientes quirúrgicos y hemorragias masivas, entre los que cabe destacar los concentrados de fibrinógeno, antifibrinolíticos como el ácido tranexámico, y los concentrados de complejo protrombínico, especialmente indicados en la reversión de la acción de fármacos con efecto anticoagulante oral.

Pilar 3 Optimización de la tolerancia a la anemia

Uno de los aspectos mas importantes es la indicación transfusional apropiada con criterios restrictivos, que han demostrado una no inferioridad respecto a políticas transfusionales mas liberales, teniendo en cuenta las comorbilidades de los pacientes. Otro aspecto a tener en cuenta es el número de unidades de hematíes prescritas de forma simultánea, debiendo transfundir el número de unidades estrictamente necesarias y transfundiendo las unidades de sangre de una en una en pacientes sin sangrado activo.

Recomendaciones (Conferencia de consenso Frankfurt 2018)

1. Utilizar criterios transfusionales restrictivos en pacientes de UCI pero clínicamente estables ($Hb < 7$ g/dL).
2. Utilizar criterios transfusionales restrictivos en cirugía cardiaca ($Hb < 7.5$ g/dL).

3. Utilizar criterios transfusionales restrictivos en pacientes con fractura de cadera y enfermedad cardiovascular u otros factores de riesgo (Hb < 8 g/dL).

4. Utilizar criterios transfusionales restrictivos en pacientes con sangrado gastrointestinal agudo y hemodinámicamente estables (Hb 7 - 8 g/dL).

Implementación de un programa de evaluación de PBM

Un Programa PBM es transversal a toda la organización y supone una transformación de cultura organizativa. Requiere de un abordaje conjunto por parte de clínicos, gestores y reguladores e incorpora sistemas informáticos o electrónicos de soporte a la decisión para mejorar el uso adecuado de hematíes. Actualmente existe en España un programa de evaluación, inter-comparación y seguimiento de los programas de PBM, en el que participan mas de 60 hospitales, que facilita a éstos la adecuación de la transfusión y ayuda a una buena gestión de las reservas de sangre hospitalarias. Se denomina MAPBM (Maturity Assesment Patient Blood management). El programa está dirigido por hematólogos y anestelistas, pero participan otros servicios como cirugía y farmacia, así como la dirección del hospital.

Los objetivos del MAPBM son:

- Identificar la variabilidad transfusional por procedimientos.
- Evaluar la madurez de las prácticas clínicas existentes para evitar la sobretransfusión.
- Facilitar la implementación de los diferentes componentes del PBM.
- Evaluar continuamente los resultados de los procesos clínicos, transfusionales y la evolución clínica.
- Monitorizar el grado de implantación y extensión de sus programas de PBM.
- Compararse con otros centros.
- Facilitar la comunicación entre los equipos médicos y la dirección en la implantación del PBM y seguimiento de los resultados.

Una vez se adhiere un centro hospitalario al programa, los datos de transfusiones, optimización preoperatoria y medidas aplicadas de PBM por proceso, se exportan a la página web del programa <https://mapbm.org/why/es> ^[8] y se evalúan comparándolos con los mismos procesos en otros hospitales, pudiendo de esta manera saber en que procesos

nuestros resultados son los esperables y aquellas medidas que podemos aplicar para mejorarlos.

6.2 Los Testigos de Jehová y las transfusiones: aspectos religiosos y ético-legales

Como consecuencia de la pluralidad ideológica y religiosa de nuestra sociedad, la medicina actual afronta un conflicto asistencial, hablamos del rechazo a la transfusión de sangre y sus derivados en pacientes que son Testigos de Jehová (TJ) debido a sus creencias religiosas. El tratamiento perioperatorio de estos pacientes supone un reto tanto desde el punto de vista técnico y científico, como ético y legal.

La doctrina de los TJ tiene la consideración legal de religión, reconocida en el ordenamiento jurídico español. Para los Testigos de Jehová aceptar una transfusión sanguínea significa una pérdida en el ámbito espiritual tan importante, que es intolerable, por lo que antes de aceptar esta medida terapéutica preferirían morir. Las razones de este grupo se basan en motivos religiosos por un mandato explícito de Dios que se encontraría en la Biblia.

En esas situaciones, el médico y las instituciones de salud deben establecer todas las medidas para asegurar que este tipo de decisiones se realicen con la debida información, confidencialidad, libertad y en ausencia de coacción.

¿Por qué rechazan las transfusiones los Testigos de Jehová?

Los Testigos de Jehová no están dispuestos a recibir productos sanguíneos, ni aun cuando esa actitud les signifique perder la vida. Su posición es tan extrema que tampoco están dispuestos a que sus hijos menores de edad reciban una transfusión. Los TJ consideran que la prohibición del consumo de sangre no es una simple restricción dietética sino un serio requisito moral, y que es aplicable tanto a la vía oral como a la intravenosa o cualquier otra, y se extiende al uso de derivados sanguíneos y sangre que haya sido separada del cuerpo durante un periodo de tiempo.

Su negativa a aceptar la transfusión de sangre se basa en una interpretación estricta de varios pasajes bíblicos, aludiendo a que “Dios nos dice que debemos abstenernos de

ella es porque esta representa algo sagrado para él” y se refieren a varios versículos de la Biblia^[11]

Génesis 9:4. Después del Diluvio, Dios les permitió a Noé y a su familia consumir carne animal, pero con una salvedad: “Solo carne con su alma —su sangre— no deben comer”. Y como todos descendemos de Noé, nosotros también tenemos el deber de cumplir ese mandato.

Levítico 17:14. “No deben comer la sangre de ninguna clase de carne, porque el alma de toda clase de carne es su sangre. Cualquiera que la coma será cortada.” Para Dios, la sangre representa el alma —o la vida—, algo que le pertenece a él. Aunque esta ley fue dada exclusivamente a la nación de Israel, nos muestra lo importante que es para Dios este asunto.

Hechos 15:20. Dios ha ordenado a los cristianos “que se abstengan [...] de la sangre”, el mismo mandato que le dio a Noé. Y la historia revela que los primeros cristianos rechazaban el consumo de sangre y que ni siquiera la usaban con fines curativos.

Aunque los Testigos de Jehová rechacen las transfusiones de productos sanguíneos, si aceptan aquellas medidas que se basan en el PBM y lo apoyan con bibliografía accesible desde su página web ^[12]. También ofrecen un servicio de contacto con Comités de Enlace con los hospitales disponible 24 horas para los profesionales de la salud que tratan pacientes testigos de Jehová ^[13].

Aspectos éticos y jurídicos de las transfusiones en los pacientes Testigos de Jehová

El rechazo voluntario de un paciente para recibir algún tipo de tratamiento siempre ha representado un conflicto ético para el médico. Es frustrante enfrentarse a situaciones donde, conociendo el diagnóstico del paciente, teniendo las destrezas necesarias para intentar su curación y contando con los recursos para ello, el paciente no esté dispuesto a someterse al procedimiento terapéutico propuesto. Todo esto se agrava cuando la terapia propuesta es la única capaz de mantener con vida al paciente y más aún, en una situación de urgencia, donde el no realizar la intervención a tiempo conlleva su muerte en un plazo corto de tiempo.

El rechazo de la transfusión sanguínea y sus derivados por parte de pacientes pertenecientes al grupo religioso Testigos de Jehová es un claro ejemplo de esta situación, ya que no están dispuestos a aceptar ninguna transfusión de sangre, aunque signifique perder la vida.

Aspectos legales

El derecho a la vida y a la libertad se encuentran recogidos en la Declaración Universal de los Derechos Humanos de 1948, referencia para la Constitución Española, que garantiza los derechos a la vida e integridad física y moral (*artículo 15*), y a la libertad ideológica, religiosa y de culto (*artículo 16*). La protección conjunta del derecho a la vida y la libertad forma la “dignidad de la persona”, constituye el artículo 10 de la Constitución Española.

En el caso de los Testigos de Jehová habrá que distinguir dos supuestos según la decisión que tome el paciente sobre la recepción de una transfusión:

- Si el rechazo transfusional no comporta riesgo o peligra la vida del paciente. En este caso, la responsabilidad será exclusivamente del paciente.
- Si el rechazo transfusional supone un riesgo vital para el paciente y la única solución para no perder la vida es la transfusión.

El segundo caso genera más discusión, ya que a pesar de los 3 artículos de la Constitución Española, durante un tiempo el Tribunal Supremo español avaló resoluciones que autorizan a transfundir sangre a Testigos de Jehová, aún cuando sea en contra de la voluntad manifestada por el paciente, alegando que el derecho a la vida primaria frente a la libertad religiosa. Si el médico no llevara a cabo la transfusión podría incurrir en un delito de cooperación pasiva al suicidio o de omisión del deber de socorro. Sin embargo, a partir de la promulgación de la *Ley 14/1986*, General de Sanidad, se hace énfasis en la Autonomía del paciente, por lo que los pacientes tienen el derecho de decidir sobre su salud, esto implica que el médico tiene la obligación de informar al paciente del diagnóstico de la enfermedad, de la gravedad, del pronóstico, de las posibles alternativas de tratamiento y de la evolución de la enfermedad. Pero supone que el paciente tiene derecho tanto a aceptar como a rechazar cualquier tratamiento (*Artículo 2.4 de la Ley 41/2002 de 14 de noviembre reguladora de la autonomía del paciente*). Por lo tanto, la autonomía del paciente, puede beneficiar al Testigo de Jehová en los casos en los que la transfusión sea el único remedio disponible para preservar su propia vida, ya que el paciente tiene el derecho de tomar decisiones sobre su salud.

Actualmente, se cuenta con una respuesta clara y poco ambigua desde la suscripción por España en 2000 del Convenio de Oviedo y la promulgación de la *Ley 41/2002*, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Consagrando el principio de autonomía frente al tradicional de beneficencia, exigiendo el consentimiento informado del paciente para toda intervención médica o de investigación y se recoge también el derecho del paciente a negarse al tratamiento, excepto cuando exista riesgo para la salud pública o riesgo inmediato grave para la integridad física o psíquica del enfermo y no sea posible conseguir su autorización, en cuyo caso prima el principio de beneficencia y los facultativos podrán realizar las intervenciones clínicas indispensables a favor de la salud del enfermo sin su consentimiento.

La negativa al tratamiento constará por escrito y podrá hacerse por anticipado mediante un documento de instrucciones previas (*artículo 11*). Dicho documento y la creación de registros de voluntades anticipadas ya han sido legislados por la mayor parte de Comunidades Autónomas y la creación por el Ministerio de Sanidad y Consumo de un Registro Nacional de Instrucciones Previas. El documento de instrucciones previas sería ineficaz (*artículo 11.3*) en el caso de instrucciones previas contrarias al ordenamiento jurídico, la buena práctica clínica o la ética profesional. Puede ayudar a resolver los casos en que el paciente no esté en condiciones de otorgar o rehusar la firma del consentimiento informado y los casos de urgencia, aunque su eficacia puede depender de la interpretación por médicos y jueces de los conceptos de buena práctica clínica o ética profesional. La tendencia jurídica en la actualidad es hacia la despenalización de la actuación del profesional que respete la decisión del paciente adulto capaz, aunque hay que actuar de forma prudente y cautelosa, dado que el consentimiento del paciente y la negativa a la transfusión en situación vital carecen de cobertura legal en cuanto que no existe un derecho a la propia muerte y no existe un acuerdo total en la interpretación de las leyes por parte de los jueces.

En la actualidad se siguen dictando sentencias judiciales contradictorias en casos similares según la ideología y convicciones de los jueces. Si se considera el derecho a la vida como un valor superior del ordenamiento jurídico frente a cualquier otro derecho constitucionalmente reconocido, se suple la voluntad del paciente por la del juez y el personal sanitario, y se autoriza la transfusión. Si por el contrario se considera a la libertad

como un valor del ordenamiento jurídico superior o equivalente al derecho (no el deber) a la vida y se considera que la vida no es un puro hecho biológico que pueda desligarse del conjunto de valores, sentimientos e ideas, sin los que el mero hecho vital carece de dimensión humana y que sólo la vida compatible con la libertad es objeto de reconocimiento constitucional, y considerando que la imposición a una persona de un tratamiento en contra de su voluntad afecta al derecho a la integridad física, no se autoriza la transfusión sanguínea solicitada por el personal médico. Desde las instancias judiciales se insiste con frecuencia en que la asistencia médica o la transfusión de sangre en contra de la voluntad del paciente no deberían plantearse en los juzgados, dado que se trata de un problema que trasciende la cuestión jurídica, puesto que no corresponde al Derecho decir lo que es ético ni determinar qué derecho fundamental debe prevalecer cuando se enfrentan dos de tal naturaleza, y por tanto debería ser la sociedad quien solucionase el problema. Es un hecho que las resoluciones judiciales divergentes en casos similares con la misma base jurídica no contribuyen a evitar la judicialización de la cuestión, sino que incitan a la práctica de la medicina defensiva.

En el caso de los niños, prevalece el derecho a la vida y a la salud del menor frente a la libertad de conciencia u objeción de los padres o tutores. Por tanto, si la probabilidad de necesidad de transfusión es elevada, se obtendrá permiso judicial para la administración de hemoderivados en caso de riesgo vital. En situaciones de urgencia vital e indicación de transfusión se administrarán los hemoderivados, y se informará al juez de guardia, al ministerio fiscal y a los familiares a posteriori. En el caso del menor maduro (>12 años cumplidos), su opinión debe ser oída y tenida en cuenta. Si se trata de un menor de edad no incapaz ni incapacitado, pero emancipado o con dieciséis años cumplidos, no cabe prestar el consentimiento por representación y su voluntad debería ser respetada. Sin embargo, en caso de actuación de grave riesgo, según el criterio del facultativo, los padres serán informados y su opinión tenida en cuenta para la toma de la decisión correspondiente (artículo 9) *Ley 41/2002 de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE 274/2002, de 15 de noviembre. Referencia Boletín: 02/22188. EDL 2002/44837.*

Aspectos éticos

La atención médica a los TJ en situaciones que puedan requerir transfusión sanguínea crea en ocasiones conflicto entre sus valores y los de los profesionales que los atienden. El rechazo a la transfusión sanguínea enfrenta dos bienes fundamentales: la libertad para aceptar o rechazar un tratamiento médico (principio de autonomía) y el deber del médico de salvaguardar la vida del enfermo dispensando los tratamientos necesarios (derecho a la vida). También se ven implicados el resto de los principios de la bioética, como el de beneficencia (el médico debe actuar procurando el bien del paciente, pero la medida de esa bondad se determina, no por lo que el médico crea beneficioso para el paciente, sino por lo que éste estime como tal), el de no maleficencia (constituye la obligación del médico de no hacer daño, tanto físico como moral) y el de justicia (los recursos asistenciales son limitados y deben repartirse equitativamente, evitando "privilegios terapéuticos").

La conducta profesional del facultativo está basada en el Código Deontológico, donde podemos encontrar distintas consideraciones:

- El respeto a la vida humana, la dignidad de la persona y el cuidado de la salud del individuo y de la comunidad son los deberes primordiales del médico.
- El médico debe atender con la misma diligencia y solicitud a todos los pacientes, sin discriminación alguna.
- La salud del paciente debe anteponerse a cualquier otra conveniencia.
- El médico debe respetar las convicciones de sus pacientes y abstenerse de imponerles las propias.
- El médico ha de respetar el derecho del paciente a rechazar total o parcialmente una prueba diagnóstica o el tratamiento.

En distintos hospitales, los Comités de Ética, han elaborado protocolos para el tratamiento de los Testigos de Jehová, para tener una base en la relación médico-paciente, garantizar los derechos del paciente (favoreciendo la autonomía del paciente), respetar su ideología y evitar consecuencias legales para los facultativos en caso de problemas derivados del respeto de sus decisiones religiosas. El facultativo puede hacer uso del derecho a la objeción de conciencia, pero debe delegar y derivar el caso para que sea adecuadamente tratado por otro especialista.

¿Qué hacer cuando un paciente, Testigo de Jehová, ¿desde el punto de vista médico necesita una transfusión de productos sanguíneos?

Antes de emprender cualquier labor asistencial es importante realizar una buena historia clínica de los pacientes, en la que además de recoger los datos clínicos necesarios debemos recoger por escrito que el paciente es Testigo de Jehová, ya que esto repercutirá en el posible tratamiento.

Antes de emprender ninguna labor asistencial es importante hablar con el paciente a solas para asegurarnos de que su decisión es firme y no está influenciada por presiones de familiares o correligionarios, e informarle de los riesgos de la negativa a la transfusión y de las alternativas disponibles, individualizadas para cada caso. Puede ser útil, si el paciente lo autoriza, contactar con el Comité de Enlace con los Hospitales de los TJ (CEH), compuesto por voluntarios, miembros de esa religión, no necesariamente personal sanitario, cuya misión es servir de intermediarios y fomentar la cooperación entre paciente y médico.

Debemos ser meticulosos en la elaboración de la historia clínica de estos pacientes dejando por escrito el rechazo de la transfusión con un consentimiento informado específico (figura 4), así como tener debidamente cumplimentados los consentimientos informados del resto de técnicas a realizar.

En el caso de menores de edad es imprescindible enviar un parte al juez de guardia para que se postule acerca de la práctica transfusional en el menor.

En el caso de que sea una urgencia crítica y el paciente esté inconsciente se debe consultar el testamento vital si existe, y enviar un parte al juez de guardia para la toma de decisión.

ANEXO 1
CONSENTIMIENTO INFORMADO EN PACIENTES QUE RECHAZAN LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS

1. Relativo al paciente:
D./D^a con D.N.I.
Mayor de edad. En pleno uso de mis capacidades mentales, libre y voluntariamente manifiesto:
Que estoy ingresado en el hospital de....., con el diagnóstico de
Que se me ha comunicado por el doctor..... la necesidad de realizar (.....) para tratar de la forma más adecuada mi enfermedad.
Que he sido informado/a suficientemente del procedimiento que se me va a realizar, explicándome sus riesgos, complicaciones y alternativas; los he comprendido y he tenido el tiempo suficiente para valorar mi decisión. Por tanto estoy satisfecho/a con la información recibida. Por ello, **doy mi consentimiento para que se me realice dicho procedimiento, siempre que se lleve a cabo sin transfusión de sangre ni hemoderivados.** Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno, sin que esta decisión repercuta en mis cuidados posteriores.
Además, se me ha informado de los riesgos que comporta la realización de dicho procedimiento sin la posibilidad de transfusión de sangre ni hemoderivados, y soy plenamente consciente de que ello podría causarme secuelas graves y permanentes, cognitivas, motoras y sensoriales, e incluso acarrear la muerte.
He sido informado de las alternativas a la transfusión de sangre y hemoderivados disponibles en este centro y de sus posibles complicaciones, que asumo.
Mi negativa explícita a recibir sangre o sus derivados es absoluta y no debe ser invalidada de ninguna manera, por ningún familiar ni facultativo. Tal negativa permanecerá en vigor, incluso cuando me encuentre inconsciente o sea considerado incapaz, salvo que yo expresamente la revoque.
Exonero de responsabilidad a los médicos anestesiólogos, cirujanos y resto del equipo asistencial y al mismo Hospital en que se me asiste de las consecuencias de todo orden que se deriven de mi rechazo a las transfusiones de sangre, de las que soy el único responsable.
Firma del paciente Fecha:/...../.....

2. Relativo a los médicos:
Dr./Dra. y..... hemos informado al paciente y/o al tutor o familiar del objeto y la naturaleza del procedimiento que se le va a realizar explicándole los riesgos, complicaciones y alternativas posibles, así como los riesgos añadidos por la realización de dicho procedimiento sin el uso de sangre y hemoderivados y las complicaciones posibles por el uso de los métodos de ahorro de sangre disponibles.
Firma del médico (servicio) Fecha:/...../.....
Firma del médico (servicio) Fecha:/...../.....

3. Relativo a los familiares y tutores:
El paciente D./D^a no tiene capacidad para decidir en este momento.
D./D^a con D.N.I. y en calidad de he sido informado suficientemente del procedimiento que se le va a realizar, de las medidas alternativas a la transfusión sanguínea disponibles en este centro y de sus posibles complicaciones. Por ello, doy expresamente mi consentimiento **siempre que se lleve a cabo sin transfusión de sangre ni hemoderivados.** Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno.
Firma del tutor o familiar Fecha:/...../.....

Figura 4: Modelo de consentimiento informado en pacientes que rechazan la transfusión de hemoderivados ^[14]

6.3 Experiencias del “Patient Blood Management” en los Testigos de Jehová

En este apartado procederé a realizar una revisión bibliográfica sobre las diferentes situaciones clínicas donde se han aplicado procedimientos del PBM para llevar a cabo procesos sin necesidad de transfusión. La mayoría son “Case Report” o pequeñas series de casos. Todos los artículos revisados son muy recientes y aplicables al día a día de la práctica clínica hospitalaria.

6.3.1 Anemia aguda grave

No existe una definición universalmente aceptada de anemia grave. Si nos basamos en la bibliografía actual podemos definirla como una hemoglobina (Hb) inferior a 5 g/dL con síntomas de hipoperfusión (ácido láctico, déficit de bases, shock, inestabilidad hemodinámica o isquemia coronaria). El rechazo a la sangre humana alogénica y sus productos por parte de los TJ complica el tratamiento de la anemia potencialmente mortal. Para este tipo de pacientes, cuando los niveles de Hb disminuyen por debajo de los 7 g/dL (umbral tradicional de transfusión) se pueden utilizar métodos alternativos a la transfusión de sangre para aumentar la eritropoyesis y restaurar los niveles de Hb.

Existen muchos procesos donde se produce anemia aguda, como por ejemplo en intervenciones quirúrgicas, politraumatismos, hemorragias digestivas, etc. donde se ha demostrado que pueden abordarse sin requerimientos transfusionales.

Como ejemplo me refiero al caso publicado por Fayoda B.O et al, donde una paciente es intervenida de un aneurisma aórtico abdominal sin requerimientos transfusionales ^[15]. La paciente fue sometida a una reparación aneurismática endovascular (EVAR) por un riesgo de rotura inminente de aneurisma aórtico abdominal con una Hb inicial de 11,7 g/dL llegando a niveles de 2,7 g/dL. La paciente se había optimizado previamente con eritropoyetina (EPO), hierro intravenoso (iv) y vitaminas del grupo B que permitieron mejorar los niveles de hemoglobina hasta normalizarlos.

6.3.2 Patologías hematológicas

El tratamiento de pacientes TJ con leucemias agudas y otros procesos neoplásicos hematológicos es controvertido, ya que a menudo se les niega el tratamiento con quimioterapia intensiva y trasplante, por temor a que no puedan sobrevivir a la mieloablación inherente a estas terapias, sin soporte de hemoderivados. El departamento médico de Hematología y oncología de la universidad de Virginia (EEUU) ^[16] realiza una revisión en la que se describen modalidades alternativas a las transfusiones en estos pacientes, aunque con una mayor morbi-mortalidad.

Existe ya una amplia experiencia de trasplante de progenitores hematopoyéticos en paciente con TJ, tanto en la modalidad de trasplante autólogo como alogénico, sin soporte transfusional, con buenos resultados ^{[17][18]}.

Incluso en pacientes sometidos a terapia CART, como los casos publicados por Riedell P.A et al, donde dos pacientes de 68 y 72 años, con linfomas refractarios son sometidos a terapia con CART sin soporte transfusional con éxito. Los dos pacientes se optimizaron con hierro intravenoso y EPO ^[19].

También hay experiencias con otras patologías hematológicas no malignas como la Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT), una enfermedad poco frecuente, pero muy grave, donde los recambios plasmáticos y la inmunosupresión son los pilares del tratamiento. Baseri B. et al, publican un caso de PTT y revisan la literatura de un paciente TJ con esta patología que manejan con la administración de crioprecipitados y concentrados de Factor VIII, los cuales son generalmente aceptados por los TJ, junto a fármacos recientemente aprobados por las agencias reguladoras (FDA Y EMA) como el Caplacizumab, que en combinación con Rituximab, podría evitar la necesidad de recambios plasmáticos ^[20].

6.3.3 Ginecología y obstetricia

Las pacientes ginecológicas de los Testigos de Jehová constituyen un grupo de pacientes de alto riesgo, porque se niegan a someterse a transfusiones de sangre. No obstante, los principios de la cirugía de ahorro de sangre (BSS) deben aplicarse, no sólo a las pacientes de los Testigos de Jehová, sino también a todas las pacientes en general.

El servicio de Ginecología y Obstetricia en colaboración con el de Anestesia de Olomouc en República Checa llevan a cabo un estudio por Kudela M. et al, en el que se intervienen a 75 pacientes TJ de diversas enfermedades ginecológicas, tanto menores como operaciones radicales de gran envergadura, por tumores ginecológicos malignos ^[21]. Todas ellas realizadas por un equipo de cuatro cirujanos expertos que operaron según las normas y principios del BSS. En todas ellas no se observó ninguna pérdida de sangre excesiva que hiciera necesaria una alternativa a la transfusión. Los valores de pérdidas sanguíneas en ningún caso suponían mas de 150 cc.

Hoy en día, la mayoría de las intervenciones quirúrgicas se realizan siguiendo este protocolo, incluso las cesáreas, que siempre van acompañadas de algún grado de hemorragia, pueden realizarse de forma que se reduzca al mínimo la pérdida, gracias a la cooperación entre los obstetras y los radiólogos intervencionistas, con la ayuda del cateterismo preoperatorio y la embolización con balón de las arterias ilíacas internas entre otros.

Esto no quiere decir que las hemorragias, que complican hasta el 5% de los partos, no sea una de las causas obstétricas mas comunes de morbilidad y mortalidad. Debido a la rapidez de su desarrollo, la hemorragia periparto puede en muy poco tiempo, conducir a un shock hipovolémico potencialmente mortal. De hecho, se calcula que cada año mueren 1000 mujeres embarazadas por rechazar sangre. Desde el año 2000, el consejo de gobierno de la congregación permite a los fieles decidir sobre el uso de las “pequeñas fracciones de sangre” que incluyen, entre otros productos fibrinógeno, albumina y concentrados de factores de coagulación. La aceptación de estos productos difiere entre las mujeres embarazas de los TJ y, de hecho, las nulíparas son mas propensas a aceptar las fracciones sanguíneas (tabla IV) que las multíparas.

Tabla IV: Aceptación de las fracciones sanguíneas.

“FRACCIONES MAYORES” Inaceptable	“FRACCIONES MENORES” El paciente debe decidir
Sangre completa	Albúmina
Plasma	Inmunoglobulinas
Glóbulos rojos	Factores de coagulación
Glóbulos blancos	“Otros”: vitaminas, residuos, hormonas
Plaquetas	Interferones
	Fracciones de plaquetas

En la revisión llevada a cabo por Rajewska et al, se estudian medidas en el manejo de parturientas TJ para mantener el volumen sanguíneo y evitar hemorragias como por ejemplo el uso de bisturí eléctrico para facilitar la hemostasia mediante coagulación de tejidos, tratamiento antifibrinolítico con ácido tranexámico (TXA) para disminuir la

pérdida de sangre, realización de parches sanguíneos epidurales, un sistema cerrado de catéteres para permitir la extracción de sangre y la inyección epidural sin pérdida de continuidad y cánulas intravenosas pequeñas para evitar líneas centrales intravenosas innecesarias [22]. En algunos casos, incluso se ha realizado el drenaje de la herida para reinfundir el contenido drenado.

En las pérdidas de sangre intraparto, además de la estimulación farmacológica de la eritropoyesis, se aconseja una prevención antiinfecciosa eficaz ya que la infección, al potenciar el catabolismo, puede aumentar el consumo de oxígeno. Se propone también la administración de hierro por vía intravenosa con altas dosis de hierro carboximaltosa en las mujeres con anemia posthemorrágica grave, ya que, en comparación con la administración oral, acorta el tiempo para el aumento del nivel de Hb proporcionando una rápida respuesta hematopoyética y una rápida reposición.

6.3.4 Traumatología

En esta especialidad destaca la osteoartritis (OA), una enfermedad crónica caracterizada por la pérdida gradual del cartílago articular. Es una causa importante de discapacidad en la cadera y la rodilla, así como la indicación más común de procedimientos de sustitución de articulaciones (artroplastia) en pacientes de edad avanzada. La artroplastia articular total tiene como objetivo mejorar el estado funcional y la calidad de vida.

En la revisión de Mottla J.L et al, revisaron 184 artroplastias en TJ, realizadas con medidas de PBM [23]. Los objetivos primarios fueron los cambios en las medidas de hemoglobina preoperatoria y postoperatoria, medidas de resultados a corto plazo y complicaciones. Los resultados mostraron valores de hemoglobina postoperatoria aceptables clínicamente y no obligaron a una intervención adicional, siendo las tasas de complicaciones aceptables, concluyendo que es posible realizar las artroplastias sin requerimientos transfusionales.

Mencía M. M et al, presentan un caso y realizan una revisión sistemática de artroplasia de cadera sin transfusión de hematíes, en un paciente TJ [24]. La intervención fue un éxito a pesar de haberla realizado en un hospital público del Caribe, de recursos

limitados. Para ello se aplica un plan de gestión de la sangre basado en la evidencia, que incluye la optimización de la hemoglobina preoperatoria, la anestesia hipotensiva, una técnica quirúrgica meticulosa y el uso de TXA. Por lo que se concluye que en pacientes sometidos a una ATC se puede emplear fácilmente este protocolo sin gastos adicionales en un entorno de bajos recursos.

6.3.5 Urología

Han. J et al, llevaron a cabo una revisión retrospectiva de 161 pacientes TJ sometidos a cirugías urológicas entre 2003 y 2019 ^[2]. La duración media de la estancia aumento en 1,6 días, sin embargo, no hubo aumento en las tasas de complicaciones y reingresos. Concluyeron que las cirugías urológicas sin transfusión se pueden llevar a cabo de forma segura en TJ con una buena optimización perioperatoria.

6.3.6 Cirugía cardiovascular

La cirugía cardiovascular esta asociada a muchos riesgos como hemorragias agudas que pueden provocar la muerte, siendo necesarias las transfusiones en muchos pacientes.

Jubouri M. et al hacen una revisión sobre la optimizacion de la cirugía cardiovascular en los testigos de Jehová, un grupo que se beneficia de las técnicas sin sangre. Se adaptan métodos farmacológicos, quirúrgicos y otros dispositivos para eliminar la necesidad de transfundir ^[26]. Se incluyen 13 estudios que informan sobre 53 330 pacientes sometidos a cirugía cardiaca.

Se encontró que no hay diferencias significativas en la morbilidad y mortalidad entre los que rechazaron la transfusión de sangre (la mayoría TJ) y los que la aceptaron, al igual que tampoco hay diferencias en la duración de la estancia hospitalaria y prevalencia de complicaciones post-quirúrgicas. Por tanto, la cirugía sin sangre podría realizarse de forma segura en todo tipo de pacientes aunque esta requiera de factores difíciles de controlar como el aumento de la preparación y vigilancia durante los cuidados preoperatorios.

Chambault A.L et al, revisaron la evidencia actual de la literatura sobre los resultados obtenidos en cirugías cardiacas desde el año 2010 al 2020 ^[27]. Los artículos revisados comparaban la optimización- resultados tanto en los pacientes TJ como en los

no testigos de Jehová. El resultado es que no se observan diferencias significativas entre estos dos grupos de pacientes, incluidas variables como la mortalidad. Lo realmente importante para lograr buenos resultados es la optimización pre, intraoperatoria y postoperatoria de los pacientes por parte del equipo multidisciplinar que lleva a cabo las cirugías. Se concluye que un enfoque sin sangre puede proporcionar ventajas a todos los pacientes sometidos a este tipo de cirugías.

Sander. S et al, llevan a cabo un estudio retrospectivo de casos y controles entre 2010 y 2020 de trasplante cardiaco en TJ que rechazaron los productos sanguíneos [28]. De los 20 pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada propuestos para trasplante, 7 fueron rechazados por esternotomía previa, necesidad de trasplante multiorgánico o porque la indicación no fue adecuada. De los 13 aceptados, 8 fueron sometidos al trasplante. Al comparar al grupo de TJ sometidos al trasplante con el grupo de control no TJ sin cirugía cardiaca previa los transplantados tuvieron una incidencia similar de disfunción primaria del injerto, rechazo, vasculopatía cardiaca del aloinjerto y supervivencia. Concluyen que, con una selección adecuada, los pacientes TJ que rechazan los productos sanguíneos, pueden someterse con éxito a un trasplante cardiaco.

6.3.7 Pediatría

Los pacientes pediátricos que se someten a cirugías importantes, como el caso de la corrección de la escoliosis corren el riesgo de sufrir anemias agudas que requieren la transfusión de productos sanguíneos. Aunque gracias a los equipos multidisciplinarios, centrados en técnicas de PBM antes, durante y después de las cirugías de escoliosis, cada vez se realizan mas cirugías sin necesidad de utilizar productos sanguíneos alogénicos.

McVey M.J et al, realizaron una revisión analizando las estrategias que se utilizan actualmente para promover la conservación perioperatoria de la sangre y examinando también el equipo multidisciplinar que abarca la fase pre, intra y postoperatoria [29]. Los autores incluyen la discusión de un caso de cirugía por etapas de una cifosis infantil progresiva en un paciente TJ con una curvatura severa: curvatura torácica inferior de 105° en el lado izquierdo y una curvatura torácica superior de 88° con una alineación sagital de 73,3 de T2-T12 y 78,6° de L1-L5. Concluyeron que las estrategias perioperatorias de conservación de la sangre son capaces de minimizar la exposición a hemoderivados y

proponen aplicar estas estrategias que en todos los pacientes sometidos a cirugía de escoliosis pediátrica, no solo en pacientes TJ.

6.4 Perspectivas futuras: hemoderivados artificiales

Con el aumento en el número de procedimientos quirúrgicos, tanto electivos como de emergencia, así como casos de traumatismos, la demanda de sangre humana para transfusiones ha experimentado un aumento abrumador. El número de unidades extraídas de los donantes de sangre, es insuficiente para hacer frente a las crecientes necesidades de sangre humana que exige la medicina y la cirugía modernas, siendo la disponibilidad de la sangre limitada, especialmente en situaciones de emergencia como pueden ser las catástrofes y conflictos bélicos.

La sangre artificial es un concepto innovador de la medicina transfusional, donde compuestos específicamente diseñados realizan la tarea de transporte y liberación de oxígeno en el cuerpo, para reemplazar a la transfusión de sangre humana alogénica. Se han desarrollado varias moléculas en las últimas décadas para lograr este objetivo y se están realizando mejoras continuas en la búsqueda del sustituto ideal de la sangre.

El término sangre artificial a menudo se usa indistintamente con sustituto de la sangre o sustitutos de la sangre y todos ellos son en realidad nombres inapropiados ya que la sangre artificial carece de numerosos atributos esenciales de la sangre humana como procesos hemostáticos y tipificación y defensa inmunológica del cuerpo. Sin embargo, cumple la importante función de transportar oxígeno y dióxido de carbono en todo el cuerpo. Por lo tanto, los términos apropiados para estas sustancias pueden ser sustitutos de glóbulos rojos (SGR) o transportadores artificiales de oxígeno (TAO).

Actualmente, la tecnología disponible sintetiza TAO a partir de hemoglobina obtenida de sangre humana/bovina (transportadores de oxígeno a base de hemoglobina) o utilizando perfluorocarbonos. Estos sustitutos sintéticos de la sangre son ventajosos porque no requieren pruebas de compatibilidad, están libres de infecciones transmitidas por la sangre, tienen una vida útil prolongada y no requieren refrigeración, además de evitar la aloinmunización. El problema es que no están exentos de complicaciones. Los efectos secundarios comúnmente observados incluyen aumento de la resistencia arterial

sistémica y pulmonar, disminución del gasto cardíaco, ictericia, aumento de la actividad de enzimas como la amilasa, la lipasa o las transaminasas [30] [31] [32] [33].

6.4.1 Perspectiva histórica y desarrollo de los sustitutos de la sangre

Amberson et al, en 1949, informó la primera infusión de hemoglobina libre de células en una paciente con hemorragia postparto [34]. Los experimentos con animales en los que se obtuvo hemoglobina libre al lisar los glóbulos rojos y transfundir los productos no modificados en animales dieron como resultado múltiples complicaciones como insuficiencia renal, coagulopatía, activación del complemento, liberación de histamina, depósito de hierro y vasoconstricción; atribuyendo la toxicidad a la presencia de estroma de glóbulos rojos en el producto [35]. También la fuerte afinidad de la hemoglobina libre por el óxido nítrico (un potente vasodilatador) provocó una vasoconstricción e hipertensión debido a la disminución del óxido nítrico [36].

La investigación y el desarrollo centrados en este campo recibieron un ímpetu a mediados de la década de 1980, tras los temores causados por la transmisión de enfermedades infecciosas a través de la sangre como el VIH, la hepatitis B y C, la encefalitis por el virus del Nilo Occidental, el coronavirus, el virus de la leucemia de células T humanas y las infecciones bacterianas. Las transfusiones de sangre alogénica también son causantes de ciertas complicaciones no infecciosas, como reacción transfusional hemolítica, lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión, rechazo del injerto contra el huésped, anafilaxia y púrpura postransfusional. Por otra parte, la cantidad de sangre almacenada donada fue gradualmente incapaz de hacer frente a la demanda cada vez mayor, además del coste que conlleva la recolección, almacenamiento y procesamiento de sangre. Los efectos acumulativos de estos factores dieron un gran impulso al desarrollo de la sangre artificial en las últimas décadas.

Además de ser capaz de transportar oxígeno, las cualidades deseables en la sangre artificial son:

- Ningún requisito previo de pruebas de grupos sanguíneos y compatibilidad.
- Larga vida útil (preferiblemente a temperatura ambiente).
- Supervivencia en la circulación durante un período sustancial (el tiempo de “permanencia” intravascular antes de ser eliminado de los riñones).

- Ausencia de patógenos y efectos adversos.
- Transporte de oxígeno adecuado y capacidad de entregar oxígeno de manera efectiva a los tejidos.

Las estrategias actuales para producir sangre artificial incluyen la producción sintética, el aislamiento químico y las tecnologías bioquímicas recombinantes [37]. Los sustitutos de la sangre pueden ser de dos clases: transportadores de oxígeno a base de hemoglobina (HBOC) o perfluorocarbonos (PFC).

6.4.2 Transportadores de oxígeno a base de hemoglobina (HBOC)

Los HBOC, del inglés “hemoglobin oxygen carrier”, derivan de la hemoglobina aislada o fabricada sintéticamente (Figura 5). El oxígeno se une covalentemente a estos compuestos como lo hace con la hemoglobina natural.

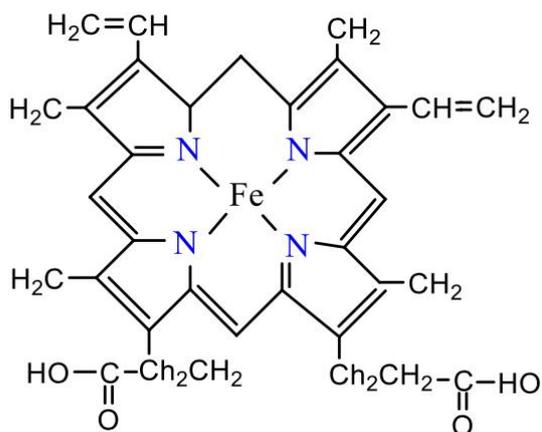


Figura 5. HBOC fabricado de manera artificial [38]

Fueron diseñados para cumplir los siguientes propósitos: disminución de la afinidad del oxígeno para aumentar la descarga tisular, retención intravascular prolongada, disminución de la actividad osmótica coloidal y ausencia de toxicidad renal. La fuente de hemoglobina es humana, obtenida de sangre almacenada o sangre bovina modificada genéticamente [39] [40]. Las sustancias del grupo sanguíneo, las proteínas y los virus (si los hay) se eliminan por calentamiento y filtración a través del proceso de purificación de hemoglobina de los eritrocitos. La hemoglobina aislada se somete a modificación molecular y reconstitución en una fórmula de sangre artificial. Los procesos de fabricación de HBOC implican la extracción de hemoglobina y, posteriormente, la estabilización con enlaces cruzados como tetrámeros o polimerización (usando

glutaraldehído u o-rafinosa), conjugación con polietilenglicol o encapsulación en vesículas de fosfolípidos antes de mezclar en una solución electrolítica ^[41]. La estabilización de HBOC mediante reticulación o polimerización con moléculas más grandes como polietilenglicol, dextrano o polioxietileno también ayuda a aumentar sustancialmente el tiempo de "permanencia" intravascular (24 a 48 horas). Se están desarrollando moléculas que tienen antioxidantes como la superóxido dismutasa o la catalasa entrecruzadas con la estructura de la hemoglobina que ayudan a reducir la gravedad de la lesión por reperfusión isquémica en condiciones como accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o trasplante de órganos ^[42].

Es necesario considerar ciertos factores antes de la defensa generalizada de los HBOC. Los glóbulos rojos no ejercen ninguna presión osmótica coloidal mientras que la hemoglobina libre (como otras proteínas plasmáticas) si lo hace, actuando como un expansor del plasma. La vida media de circulación de HBOC es más corta que la de los glóbulos rojos normales, permaneciendo en circulación durante unas 20-30 horas, mientras que la transfusión de sangre total dura 34 días. Liberan radicales libres dentro del cuerpo a partir de la hemoglobina libre y los productos de degradación como el hemo y el hierro, que tienen efectos tóxicos y aumentan las concentraciones de metahemoglobina, que es menos eficiente en el transporte de oxígeno. Además, la hemoglobina bovina tiene el potencial de albergar el prión patógeno responsable de causar la encefalopatía espongiforme bovina (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob).

Todos los HBOC, que se han desarrollado hasta ahora han fracasado en su autorización por las agencias reguladoras por distintos motivos (Tabla V).

Tabla V: Estado de aprobación de transportadores de oxígeno basados en hemoglobina, de segunda generación

PRODUCTO	FABRICANTE	DÓNDE SE USA	ESTADO DE APROBACIÓN DE LA FDA	SITUACIÓN ACTUAL
PolyHeme	Laboratorios Northfield	EEUU	No aprobado. Fase III	Aprobado en Sudáfrica. Actualmente en ensayo de fase II. En espera debido a problemas de seguridad
Hemopure	Terapéutica de oxígeno hemoglobina	EEUU Europa	No aprobado. Disponible a través del programa de acceso expandido (uso compasivo) de la FDA	La FDA concede permiso en caso de no haber otra alternativa en pacientes con anemia severa
HemAssist	Corporación internacional Baxter	EEUU	No aprobado. Llegó a ensayos fase III	Suspendido. Los ensayos en fase III dejaron de llevarse a cabo debido a su poca eficacia y seguridad
Hemolink	Hemosol Inc.	Norte América	No aprobado. Llegó a ensayos fase II	Ensayos en curso en pacientes con anemia falciforme y cirugía cardíaca

HemAssist, una hemoglobina entrecruzada con diaspirina fue desarrollada alcanzando ensayos clínicos de Fase III, fracasando debido al aumento de la mortalidad debido a complicaciones graves de vasoconstricción ^[43]. Hemolink una solución de hemoglobina que contenía una hemoglobina humana polimerizada con o-rafinosa, tuvo problemas de seguridad. Hemopure una hemoglobina bovina reticulada, se aprobó en EEUU y Europa y se introdujo en clínicas y hospitales veterinarios en marzo de 1998. Tras su aprobación y revocación en Sudáfrica, la compañía fabricante Biopure se declaró en bancarrota en 2009.

Otras como PolyHeme, Optro, PHP y Hemospan no han llegado a comercializarse por efectos adversos en los ensayos clínicos, falta de aprobación por las agencias reguladoras (FDA y EMA) o por quiebra de las compañías farmacéuticas en su desarrollo.

Los HBOC de última generación son los pegilados y actualmente hay varios ensayos clínicos en marcha para determinar si Hemospan es superior al remplazamiento con volumen para prevenir los episodios hipotensivos y mejorar la oxigenación durante el periodo perioperatorio de cirugía traumatológica y prostática (NCT00421200, NCT00425334) y en shock hemorrágico en pacientes traumatológicos (NCT01004198).

Además, se ha aprobado por la FDA un compuesto (Sanguinate) como fármaco huérfano para el tratamiento de las crisis vasooclusivas de la enfermedad de células falciformes (tabla VI).

Tabla VI: Estado de aprobación de Hemospan y Sanguinate

PRODUCTO	FABRICANTE	DÓNDE SE USA	ESTADO DE APROBACION DE LA FDA	SITUACION ACTUAL
Hemospan	Sangart	EEUU Europa	No aprobado. Ensayos fase III en Sweden. Ensayos fase II en EEUU	Ensayo Fase III en Australia y Brasil
Sanguinate	Farmacéuticas Prolong	EEUU	Medicamento huérfano designado por la FDA	Usado en pacientes con crisis vasooclusivas en anemia falciforme

6.4.3 Productos basados en perfluorocarbonos (PFC).

Los PFC son moléculas químicamente inertes con una estructura similar a los hidrocarburos y donde los grupos de hidrógeno se reemplazan con flúor. Su tamaño es unas 100 veces más pequeño que el de los glóbulos rojos. Debido a su insolubilidad en agua, necesitan ser emulsionados mediante la adición de lípidos que suspende partículas diminutas de PFC en la sangre. La oxigenación de PFC está relacionada con la presión parcial de oxígeno que está en contacto con PFC. Por lo tanto, se obtienen mejores resultados si el paciente respira oxígeno al 100 % en el momento de la infusión ($PaO_2 > 350$ mm Hg).

El sistema reticuloendotelial es responsable de la eliminación sistémica de los PFC y se exhalan a través de los pulmones, lo que da como resultado una vida media circulatoria corta dependiente de la dosis. Después de la infusión, las moléculas se vaporizan y luego se exhalan durante días. Los PFC que se utilizaron inicialmente tenían la desventaja de acumularse en el sistema reticuloendotelial.

Al ser completamente artificiales tienen ventajas sobre los sustitutos de la sangre que dependen de la hemoglobina modificada, como las capacidades de fabricación ilimitadas, la capacidad de esterilización por calor y la eficiente administración de oxígeno y la eliminación de dióxido de carbono de los PFC.

Hay PFC de primera y segunda generación (Tabla VII). Fluosol DA 20% fue el prototipo de esta clase y constaba de perfluorodecalina y perfluorotripropilamina. Fluosol fue aprobado por la FDA en 1989 como sustituto de la sangre para la cirugía cardíaca, pero fue abandonado por la producción de edema pulmonar y las dificultades en el almacenamiento del producto que precisaba estar congelado.

Tabla VII: Productos basados en PFC

PRODUCTO	FABRICANTE	DÓNDE SE USA	ESTADO DE ABROBACION DE LA FDA	SITUACION ACTUAL
Flusol-DA-20	Corporación Green Cross	Japon EEUU	Sí (1989)	Descatalogado debido a los efectos secundarios y un éxito limitado
Oxygent	Corporación farmacéutica aliada	Europa China EEUU	No aprobado. Llego a fase II	Descatalogado debido al coste
Oxycyte	Sangre sintética internacional	EEUU	No aprobado. Llegó a fase IIb	Descatalogado debido a la falta de inscripción en fase II
Perftoran	Academia rusa de las ciencias	Rusia Méjico	No aprobado	Renombrado a Vidaphor en EEUU y actualmente esperando a ensayos clínicos

Los inconvenientes de los PFC de primera generación es que producían activación del complemento especialmente aquellos que estaban basados en lecitina causando síntomas similares a los de la gripe debido a la opsonización y la fagocitosis de la emulsión de PFC por parte del sistema inmunitario del organismo receptor. Las exposiciones a altas concentraciones de oxígeno durante la infusión de PFC pueden provocar toxicidad por oxígeno. Los PFC también están implicados en la reducción transitoria de los recuentos de plaquetas que comienza 3-4 días después de la administración y se normaliza entre 7 y 10 días. Además, los productos PFC no pueden ser utilizados por el cuerpo humano y deben eliminarse y este proceso requiere alrededor de 18 a 24 meses, pudiendo sobrecargar el sistema reticuloendotelial y suprimir su función. Se ha encontrado una mayor tasa de complicaciones neurológicas en casos de cirugía cardíaca humana [44].

Los PFC de segunda generación (Perfluorodecalina, bromuro de perfluorooctilo y bis(perfluorobutil-etileno) con una capacidad de transporte de oxígeno mayor que la de los PFC de primera generación y su excreción es más rápida con una menor retención de tejido (Figura 6).

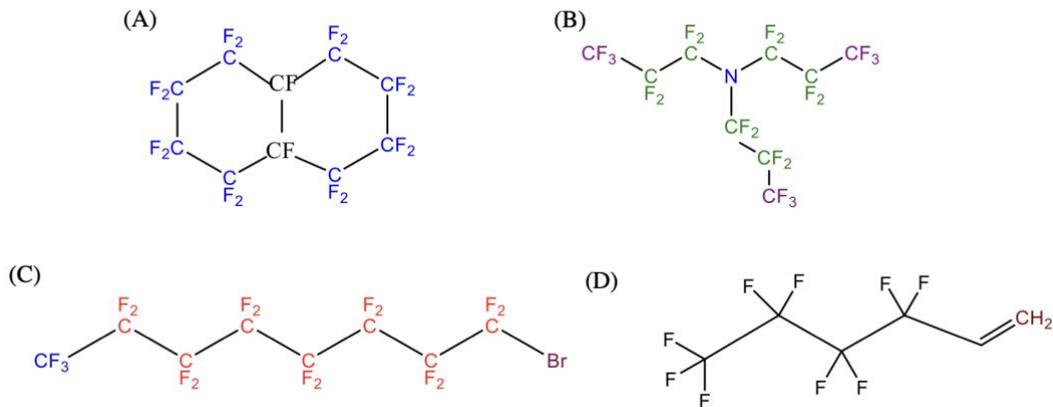


Figura 6: Clasificación de los PFC. Perfluorodecalin (A); Perfluorotripropylamine (B); Perfluorooctyl bromide (C); and Perfluorobutyl ethylene (D) [38].

Oxygent fue PFC de segunda generación (emulsión estabilizada con lecitina) que detuvo su desarrollo por un estudio de Fase III debido a un aumento en la incidencia de accidentes cerebrovasculares.

Perftoran (Vidaphor) contiene perfluorodecalina y perfluoro-N-(4-metilciclohexil) – piperidina junto con un surfactante, Proxanol-268. Fue desarrollado en Rusia y comercializado desde el año 2005, con especial aplicación en shock y cirugía cardiaca, pero no aprobado por la FDA ni EMA.

La sangre artificial ha surgido como una opción prometedora en el desarrollo de la atención médica en el futuro. Puede complementar los productos sanguíneos actuales para transfusiones y crear un suministro estable de productos seguros y efectivos en entornos de trauma y cirugía, reduciendo así la dependencia de la sangre donada en bancos.

Todavía se necesita realizar un volumen considerable de ensayos clínicos y estudios sistemáticos sobre la seguridad y la eficacia clínicas antes de que los sustitutos artificiales de la sangre lleguen a la práctica habitual. La literatura reciente apunta hacia visiones más nuevas de la aplicación terapéutica de los sustitutos de la sangre en la práctica clínica que van desde la hipoxia fetal en la preeclampsia ^[45], la isquemia cerebral ^[46] y el trasplante de hígado ^[47]. Además, se están utilizando como agentes de contraste ^[48] o marcadores de infección ^[49]. Las futuras iniciativas de investigación en este contexto deben, por lo tanto, estar dirigidas a proporcionar alternativas seguras, eficaces, comercialmente viables y con menores inconvenientes que reduzcan la dependencia de sangre donada y reduzcan la mortalidad por requerimientos de transfusión. De este modo, se abre una nueva vía en el campo de la medicina transfusional con inmensas posibilidades.

7. CONCLUSIONES

Las transfusiones de hemoderivados deben evitarse siempre que sea posible debido al riesgo de transmisión de infecciones, sobrecarga de volumen, aloinmunización e incremento de mortalidad y aumento de estancias hospitalarias.

Las estrategias de “Patient Blood Management” aplicadas en el ámbito hospitalario, han permitido reducir las necesidades transfusionales y son objetivo primordial de las organizaciones de salud. Para una correcta aplicación de las mismas es necesario un manejo multidisciplinar de los pacientes con implicación de múltiples servicios.

La aplicación de las estrategias de PBM han permitido abordar procesos clínicos en pacientes Testigos de Jehová, sin requerimientos transfusionales, hasta hace poco impensables.

Aunque la legislación avala la autonomía del paciente para rechazar la transfusión sanguínea, incluso en situaciones de urgencia vital, existe un conflicto ético en el médico cuyo deber profesional es salvar la vida.

Es posible que en un futuro cercano dispongamos de “sustitutos de sangre artificiales” que permitan el transporte de oxígeno en la sangre sin los inconvenientes de la sangre alogénica, y que puedan ser utilizados sin restricciones en cualquier paciente.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Pfuntner, A., Wier, L. M., & Stocks, C. (2013). Most Frequent Procedures Performed in U.S. Hospitals, 2010: Statistical Brief #149. In *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs*. Agency for Healthcare Research and Quality (US).
2. Morton, J., Anastassopoulos, K. P., Patel, S. T., Lerner, J. H., Ryan, K. J., Goss, T. F., & Dodd, S. L. (2010). Frequency and outcomes of blood products transfusion across procedures and clinical conditions warranting inpatient care: an analysis of the 2004 healthcare cost and utilization project nationwide inpatient sample database. *American journal of medical quality : the official journal of the American College of Medical Quality*, 25(4), 289–296. <https://doi.org/10.1177/1062860610366159>
3. Trentino, K. M., Farmer, S. L., Swain, S. G., Burrows, S. A., Hofmann, A., Ienco, R., Pavey, W., Daly, F. F., Van Niekerk, A., Webb, S. A., Towler, S., & Leahy, M. F. (2015). Increased hospital costs associated with red blood cell transfusion. *Transfusion*, 55(5), 1082–1089. <https://doi.org/10.1111/trf.12958>
4. Shander, A., Hofmann, A., Ozawa, S., Theusinger, O. M., Gombotz, H., & Spahn, D. R. (2010). Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. *Transfusion*, 50(4), 753–765. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2009.02518.x>
5. Shander, A., Javidroozi, M., Perelman, S., Puzio, T., & Lobel, G. (2012). From bloodless surgery to patient blood management. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*, 79(1), 56–65. <https://doi.org/10.1002/msj.21290>
6. (N.d.-b). Www.Jw.Org. Retrieved May 23, 2022, from <https://www.jw.org/es/b%C3%BAsquadas/?q=transfusion>
7. (N.d.). Researchgate.Net. Retrieved May 23, 2022, from https://www.researchgate.net/publication/310902293_Patient_Blood_Management

8. Softwarecorp. (n.d.). *MAPBM*. Mapbm.Org. Retrieved May 23, 2022, from <https://mapbm.org/whatis/en>
9. Beattie, W. S., Karkouti, K., Wijeyesundera, D. N., & Tait, G. (2009). Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: A single-center cohort study. *Anesthesiology*, *110*(3), 574–581.
<https://doi.org/10.1097/aln.0b013e31819878d3>
10. Mueller, M. M., Van Remoortel, H., Meybohm, P., Aranko, K., Aubron, C., Burger, R., Carson, J. L., Cichutek, K., De Buck, E., Devine, D., Fergusson, D., Folléa, G., French, C., Frey, K. P., Gammon, R., Levy, J. H., Murphy, M. F., Ozier, Y., Pavenski, K., So-Osman, C., ... ICC PBM Frankfurt 2018 Group (2019). Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA*, *321*(10), 983–997.
<https://doi.org/10.1001/jama.2019.0554>
11. (N.d.-c). Www.Jw.Org. Retrieved May 23, 2022, from <https://www.jw.org/es/ense%C3%B1anzas-b%C3%ADblicas/preguntas/bibliatransfusiones-sangre/>
12. (N.d.-d). Www.Jw.Org. Retrieved May 23, 2022, from <https://www.jw.org/es/informacion-medica/recursos-descargables/estrategias-clinicas-para-evitar-transfusiones-sangre/>
13. (N.d.-e). Www.Jw.Org. Retrieved May 23, 2022, from <https://www.jw.org/es/informacion-medica/contactos-representantes-comite-enlace-hospitales/espana/>
14. (N.d.-a). Researchgate.Net. Retrieved May 23, 2022, from https://www.researchgate.net/publication/310902293_Patient_Blood_Management
15. Fayoda, B. O., Patel, D., Davis, M., Adarkwah, O., & Orsini, J. (2020). Acute Blood Loss Anemia in the Setting of Abdominal Aortic Aneurysm Rupture in a

- Jehovah's Witness. *Cureus*, 12(11), e11400.
<https://doi.org/10.7759/cureus.11400>
16. El Chaer, F., & Ballen, K. K. (2020). Treatment of acute leukaemia in adult Jehovah's Witnesses. *British journal of haematology*, 190(5), 696–707.
<https://doi.org/10.1111/bjh.16284>
17. Beck, A., Lin, R., Reza Rejali, A., Rubens, M., Paquette, R., Vescio, R., Merin, N., Guerrero, M., Federizo, Y., Lua, M., Uy, L., Hernandez, L., Allred, M., Legaspi, R., Leaverton, M., Oliva, S., Castillo, R., Dean, L., Bourke, J., Cooper, S., ... Linhares, Y. P. (2020). Safety of bloodless autologous stem cell transplantation in Jehovah's Witness patients. *Bone marrow transplantation*, 55(6), 1059–1067. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0777-9>
18. Mazza, P., Palazzo, G., Minoia, C., Amurri, B., & Pisapia, G. (2016). Autologous and allogeneic stem cell transplant in Jehovah's Witnesses: a single-center experience on 22 patients. *Bone marrow transplantation*, 51(7), 1002–1003. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.29>
19. Riedell, P. A., Wu, M., Collins, J. M., Gideon, J. M., Jakubowiak, A. J., Kline, J. P., Kosuri, S., Liu, H., Smith, S. M., & Bishop, M. R. (2021). Bloodless chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy in Jehovah's Witnesses. *Leukemia & lymphoma*, 62(6), 1497–1501.
<https://doi.org/10.1080/10428194.2021.1876868>
20. Baseri, B., Vishwanathan, S., Benasher, D., Khazan, M., Luhrs, C., & Tsai, H. M. (2019). Survival of a Jehovah's Witness with thrombotic thrombocytopenic purpura without using plasma: A case report and review of the literature. *Journal of clinical apheresis*, 34(5), 623–630.
<https://doi.org/10.1002/jca.21710>
21. Kudela, M., Pilka, R., Dzvincuk, P., Marek, R., & Klementova, O. (2021). Bloodless surgery and gynecological patients among Jehovahs Witnesses. “Bloodless surgery” a gynekologické pacientky hlásící se k víře Svědků

- Jehovových. *Ceska gynekologie*, 86(2), 110–113.
<https://doi.org/10.48095/cccg2021110>
22. Rajewska, A., Mikołajek-Bedner, W., Sokołowska, M., Lebdowicz, J., Kwiatkowski, S., & Torbè, A. (2019). The Jehovah's Witness obstetric patient - a literature review. *Anaesthesiology intensive therapy*, 51(5), 390–403.
<https://doi.org/10.5114/ait.2019.90991>
23. Mottla, J. L., Murphy, J. P., Keeling, L. E., Verstraete, R., & Zawadsky, M. W. (2021). Role of arthroplasty in the Jehovah's Witness population. *European journal of orthopaedic surgery & traumatology : orthopedie traumatologie*, 31(6), 1097–1104. <https://doi.org/10.1007/s00590-020-02852-7>
24. Mencia, M. M., Beharry, A., & Hernandez Cruz, P. P. (2021). Revision Total Hip Arthroplasty in Jehovah's Witnesses at a Public Hospital: Practical Recommendations for a Low-Resource Setting. *Cureus*, 13(6), e15761.
<https://doi.org/10.7759/cureus.15761>
25. Han, J., Ahmadi, H., Ladi-Seyedian, S. S., Clifford, T. G., Douglawi, A., Xu, W., ... & Djaladat, H. (2022). Safety and feasibility of urological procedures in Jehovah's Witness patients. *International Journal of Urology*, 29(1), 83-88.
26. Jubouri, M., Hedayat, F., Abrar, S., Mellor, S. L., Brown, L. J., & Harky, A. (2022). Optimising bloodless cardiovascular surgery for Jehovah's Witnesses and beyond. *Coronary artery disease*, 31(1), 52–60.
<https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000001050>
27. Chambault, A. L., Brown, L. J., Mellor, S., & Harky, A. (2021). Outcomes of cardiac surgery in Jehovah's Witness patients: A review. *Perfusion*, 36(7), 661–671. <https://doi.org/10.1177/0267659120980375>
28. Sander, S., Singer-Englar, T., Nishihara, K., Esmailian, F., Patel, J. K., Kobashigawa, J. A., & Kittleson, M. M. (2021). Heart transplant in Jehovah's Witness patients: A case-control study. *The Journal of heart and lung*

transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation, 40(7), 575–579. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.03.014>

29. McVey, M. J., Lau, W., Naraine, N., Zaarour, C., & Zeller, R. (2021). Perioperative blood conservation strategies for pediatric scoliosis surgery. *Spine deformity*, 9(5), 1289–1302. <https://doi.org/10.1007/s43390-021-00351-1>
30. Kasper, S. M., Walter, M., Grüne, F., Bischoff, A., Erasmi, H., & Buzello, W. (1996). Effects of a hemoglobin-based oxygen carrier (HBOC-201) on hemodynamics and oxygen transport in patients undergoing preoperative hemodilution for elective abdominal aortic surgery. *Anesthesia and analgesia*, 83(5), 921–927.
31. Lamy, M. L., Daily, E. K., Brichant, J. F., Larbuisson, R. P., Demeyere, R. H., Vandermeersch, E. A., Lehot, J. J., Parsloe, M. R., Berridge, J. C., Sinclair, C. J., Baron, J. F., & Przybelski, R. J. (2000). Randomized trial of diaspirin cross-linked hemoglobin solution as an alternative to blood transfusion after cardiac surgery. The DCLHb Cardiac Surgery Trial Collaborative Group. *Anesthesiology*, 92(3), 646–656. <https://doi.org/10.1097/00000542-200003000-00007>
32. Schubert, A., Przybelski, R. J., Eidt, J. F., Lasky, L. C., Marks, K. E., Karafa, M., Novick, A. C., O'Hara, J. F., Jr, Saunders, M. E., Blue, J. W., Tetzlaff, J. E., Mascha, E., & and the Perioperative Avoidance or Reduction of Transfusion Trial (PARTT) Study Group (2003). Diaspirin-crosslinked hemoglobin reduces blood transfusion in noncardiac surgery: a multicenter, randomized, controlled, double-blinded trial. *Anesthesia and analgesia*, 97(2), 323–332. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000068888.02977.DA>
33. Sprung, J., Kindscher, J. D., Wahr, J. A., Levy, J. H., Monk, T. G., Moritz, M. W., & O'Hara, P. J. (2002). The use of bovine hemoglobin glutamer-250 (Hemopure) in surgical patients: results of a multicenter, randomized, single-blinded trial. *Anesthesia and analgesia*, 94(4), . <https://doi.org/10.1097/00000539-200204000-00006>

34. AMBERSON, W. R., JENNINGS, J. J., & RHODE, C. M. (1949). Clinical experience with hemoglobin-saline solutions. *Journal of applied physiology*, 1(7), 469–489. <https://doi.org/10.1152/jappl.1949.1.7.469>
35. Farrar, D., & Grocott, M. (2003). Intravenous artificial oxygen carriers. *Hospital medicine (London, England : 1998)*, 64(6), 352–356. <https://doi.org/10.12968/hosp.2003.64.6.352>
36. Kresie L. (2001). Artificial blood: an update on current red cell and platelet substitutes. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*, 14(2), 158–161. <https://doi.org/10.1080/08998280.2001.11927754>
37. Sarkar S. (2008). Artificial blood. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 12(3), 140–144. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.43685>
38. Haldar, R., Gupta, D., Chitranshi, S., Singh, M. K., & Sachan, S. (2019). Artificial Blood: A Futuristic Dimension of Modern Day Transfusion Sciences. *Cardiovascular & hematological agents in medicinal chemistry*, 17(1), 11–16. <https://doi.org/10.2174/1871525717666190617120045>
39. Henkel-Honke, T., & Oleck, M. (2007). Artificial oxygen carriers: a current review. *AANA journal*, 75(3), 205–211.
40. Kim, J. H., & Lee, K. Y. (2009). Current Status and Future of Artificial Blood-Focusing on Red Blood Cell Substitutes. *Journal of the Korean Medical Association*, 52(2), 168-181.
41. Pape, A., & Habler, O. (2007). Alternatives to allogeneic blood transfusions. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*, 21(2), 221–239. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2007.02.004>

42. Chang T. M. (2002). Oxygen carriers. *Current opinion in investigational drugs (London, England : 2000)*, 3(8), 1187–1190.
43. Sloan, E. P., Koenigsberg, M., Weir, W. B., Clark, J. M., O'Connor, R., Olinger, M., & Cydulka, R. (2015). Emergency Resuscitation of Patients Enrolled in the US Diaspirin Cross-linked Hemoglobin (DCLHb) Clinical Efficacy Trial. *Prehospital and disaster medicine*, 30(1), 54–61.
<https://doi.org/10.1017/S1049023X14001174>
44. Spahn, D. R., & Kocian, R. (2005). Artificial O₂ carriers: status in 2005. *Current pharmaceutical design*, 11(31), 4099–4114.
<https://doi.org/10.2174/138161205774913354>
45. Ohta, H., Kaga, M., Li, H., Sakai, H., Okamura, K., & Yaegashi, N. (2017). Potential New Non-Invasive Therapy Using Artificial Oxygen Carriers for Pre-Eclampsia. *Journal of functional biomaterials*, 8(3), 32.
<https://doi.org/10.3390/jfb8030032>
46. Kaneda, S., Ishizuka, T., Sekiguchi, A., Morimoto, K., & Kasukawa, H. (2014). Efficacy of liposome-encapsulated hemoglobin in a rat model of cerebral ischemia. *Artificial organs*, 38(8), 650–655. <https://doi.org/10.1111/aor.12358>
47. Fontes P. A. (2017). The Evolution of Oxygen Carrier Solutions for Machine Perfusion. *Transplantation*, 101(11), 2657–2658.
<https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001857>
48. Xu, X., Song, R., He, M., Peng, C., Yu, M., Hou, Y., ... & Yao, S. (2017). Microfluidic production of nanoscale perfluorocarbon droplets as liquid contrast agents for ultrasound imaging. *Lab on a Chip*, 17(20), 3504-3513.
49. Bönner, F., Merx, M. W., Klingel, K., Begovatz, P., Flögel, U., Sager, M., Temme, S., Jacoby, C., Salehi Ravesh, M., Grapentin, C., Schubert, R., Bunke, J., Roden, M., Kelm, M., & Schrader, J. (2015). Monocyte imaging after myocardial infarction with ¹⁹F MRI at 3 T: a pilot study in explanted porcine

hearts. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, 16(6), 612–620.
<https://doi.org/10.1093/ehjci/jev008>