

Revisiones de conjunto

Transfusión sanguínea perioperatoria en el paciente neoplásico. I. Alteraciones inmunológicas y consecuencias clínicas

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

^aDoctor en Medicina. Profesor titular de GIEMSA. Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina. Málaga. ^bMédico especialista. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínico. Valencia. ^cDoctor en Medicina. Servicio de Cuidados Intensivos. Hospital Clínico Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ^dDoctor en Medicina. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ^eDoctor en Medicina. Jefe del Servicio de Cirugía II. Hospital de León.

Resumen

La administración perioperatoria de hemoderivados alogénicos (TSA) es relativamente frecuente en los pacientes oncológicos sometidos a cirugía y, aunque nunca antes habían sido tan seguros como en la actualidad, sobre todo con respecto a la transmisión de enfermedades infecciosas, sabemos que esta práctica no está exenta de efectos adversos. Uno de ellos es la inmunomodulación inducida por transfusiones alogénicas (IMITA), que mediante mecanismos no completamente esclarecidos induce un predominio de la respuesta Th2, caracterizada por la liberación de interleucina-4 (IL-4), IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 que inducen un predominio de la inmunidad humoral y una disminución o anulación de la inmunidad celular, creando un estado de susceptibilidad a la enfermedad. Tampoco se conocen con exactitud los componentes de la TSA que participan en la inducción de IMITA, aunque diversos estudios han implicado a los leucocitos del donante o los productos liberados por los mismos durante la conservación. En el paciente neoplásico sometido a cirugía, el grado de IMITA parece depender del volumen transfundido y va a potenciar otras alteraciones del sistema inmunitario producidas por la enfermedad de base, el estado nutricional e inflamatorio del paciente, el tipo de anestesia que se emplee, la magnitud del trauma quirúrgico y la medicación perioperatoria. Este estado de inmunodepresión, junto con las alteraciones de la microcirculación y la hipoxia tisular regional provocadas por la lesión de almacenamiento de los eritrocitos, puede llevar a un aumento de las infecciones

postoperatorias y de la recurrencia del tumor, aumentando por tanto la morbimortalidad de estos pacientes. Por ello, es necesario el desarrollo de programas multidisciplinarios para optimizar el manejo transfusional del paciente oncológico y reducir el número de TSA al mínimo indispensable, disminuyendo los riesgos inherentes a las mismas.

Palabras clave: Cirugía oncológica. Transfusión alogénica. IMITA (TRIM). Respuesta Th2. Lesión de almacenamiento. Infección postoperatoria. Recidiva tumoral.

PERIOPERATIVE BLOOD TRANSFUSION IN THE NEOPLASTIC PATIENT. I. IMMUNOLOGICAL ALTERATIONS AND CLINICAL CONSEQUENCES

Perioperative allogeneic blood transfusion (ABT) is relatively frequent in cancer patients undergoing surgery. Although these products are safer than ever before, especially concerning the transmission of infectious diseases, the process is not free of adverse effects. One of these adverse effects is the transfusion-related immunomodulatory (TRIM) effect, which, through mechanisms that are not entirely understood, induce a predominance of the Th2 response, characterized by the release of interleukin-4 (IL-4), IL-5, IL-6, IL-10 and IL-13. This induces a predominance of humoral immunity and reduces or suppresses cellular immunity, creating a state of disease susceptibility. The components of ABT that participate in the induction of TRIM have not been fully identified, although several studies have implicated donor leucocytes and/or the products released by these during conservation. In cancer patients undergoing surgery, the degree of TRIM seems to depend on the volume transfused, which aggravates other immune system alterations produced by the underlying disease, the patient's nutritional and inflammatory status, the type of anesthesia used, the degree of surgical trauma and the perioperative medication. This state of immu-

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

Aceptado para su publicación en mayo de 2002.

nosuppression, together with alterations in microcirculation and regional tissue hypoxia provoked by the erythrocyte storage lesion, may lead to an increase in postoperative infections and to tumoral recurrence, thus increasing morbidity and mortality in these patients. Consequently, multidisciplinary programs should be developed to optimize transfusion in oncological patients and to reduce the number of ABT to the minimum, thus decreasing the risks inherent to this procedure.

Key words: *Oncological surgery. Allogenic transfusion. TRIM. Th2 response. Storage lesion. Postoperative infection. Tumoral recurrence.*

Introducción

En los últimos años se ha producido en los países desarrollados una disminución significativa de la utilización de transfusiones de sangre homóloga o alogénica (TSA), y se están potenciando la investigación y la utilización de terapias alternativas, tales como la autotransfusión en sus distintas modalidades, los sustitutos artificiales de la sangre y los factores de crecimiento.

Ello ha sido debido, al menos en parte, a una toma de conciencia de los riesgos que esta actitud terapéutica implica, ya que en realidad se trata de un trasplante celular que somete al receptor a una sobrecarga de antígenos. De ellos cabría destacar los derivados de la posibilidad de transmisión de enfermedades víricas, como el sida, la hepatitis o los citomegalovirus¹ y los efectos adversos de tipo inmunológico, como reacciones hemolítica, febril o alérgica, anafilaxia, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), enfermedad de injerto contra el huésped (EICH), aloinmunización, púrpura postransfusional, etc. A estos últimos hay que añadir la inmunomodulación inducida por la TSA (IMITA; *transfusion-related immunomodulation*: TRIM), que representa probablemente el efecto adverso más preocupante en relación con la cirugía oncológica²⁻⁴.

Sin embargo, la IMITA es ciertamente cuestión de controversia, puesto que todavía no están completamente aclarados los agentes y mecanismos que participan en este proceso²⁻⁷. En esta revisión se analizará la información existente en la actualidad sobre la IMITA en el paciente neoplásico sometido a cirugía, contemplando los posibles mecanismos implicados en su inducción y sus consecuencias clínicas, cuya existencia ponen en duda algunos autores, dejando para una segunda parte el estudio de las medidas que se puede implementar para atenuarla o evitarla.

Mecanismos implicados en la IMITA

Aunque son conocidos desde hace tiempo los cambios inducidos por las TSA en las respuestas humoral y celular del sistema inmunológico⁸ (tabla 1), aún no se han desvelado con exactitud los mecanismos implicados, proponiéndose varias hipótesis, entre las que podríamos ci-

TABLA 1. Cambios en las respuestas humoral y celular del sistema inmunitario inducidas por la transfusiones de sangre alogénica⁸

Disminución de la función celular de los monocitos-macrófagos
Disminución de la función de los linfocitos T supresores
Alteración de la actividad de la células NK (<i>natural killer</i>)
Descenso de la relación CD4/CD8
Alteración de la activación de linfocitos B
Reducción de la presentación de antígenos por los macrófagos
Disminución de la producción de IL-2
Incremento de la producción de prostaglandina E2

tar: a) la inducción de anergia a nivel periférico, producida por la presencia de gran cantidad de antígenos en ausencia de señales coestimuladoras adecuadas⁹⁻¹¹; b) la regulación inhibitoria de las células T cuando donante y receptor comparten al menos un haplotipo HLA-DR^{12,13}; c) la presencia de leucocitos en la sangre alogénica transfundida, que pueden convivir con los del receptor (tolerancia o quimerismo) y serían causa de la inducción de la IMITA^{3,14}; d) la presencia de factores humorales en la sangre transfundida, PGE2 e histamina¹⁵, que serían los causantes de la inducción de IMITA por transfusiones de hematíes y de plasma, libres de leucocitos^{16,17}, o e) la estimulación de respuestas Th2 "inmunodepresoras".

Ésta es quizá la hipótesis que ha cobrado más fuerza en los últimos tiempos como paradigma unificador de los mecanismos anteriormente citados⁶. La respuesta Th1 se caracteriza primordialmente porque las células que están involucradas en ella sintetizan y liberan un determinado patrón de citocinas, entre las que destacan la interleucina 2 (IL-2), IL-12 e interferón- γ (IFN- γ). Estas citocinas dan lugar a un predominio de la inmunidad celular originando en el huésped un estado de resistencia a la enfermedad¹⁸. Contrapuesta a esta respuesta Th1, existe una respuesta Th2 que se caracteriza por la liberación de un patrón de citocinas totalmente distinto, entre las que se encuentran IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13. Estas citocinas inducen un predominio de la inmunidad humoral y una disminución o anulación de la inmunidad celular, creando un estado de susceptibilidad a la enfermedad¹⁸ (fig. 1). Las respuestas Th2 tienen, además, la capacidad de inhibir las respuestas Th1, con lo cual, tras una TSA, se produciría un predominio de la respuesta Th2. Esta respuesta, que origina un estado de inmunodepresión en el paciente que la recibe, se evidenciaría por el patrón de citocinas circulantes, como así parecen corroborarlo los estudios que demuestran una disminución de IL-2 y un aumento de IL-4, IL-5 e IL-10^{6,19,20}.

En este sentido, recientemente, Mynster et al²¹ han demostrado que los sobrenadantes de sangre conservada, tanto de sangre total como de sangre pobre en leucocitos (*buffy-coat-depleted*), inhibían la liberación de factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) e IL-2 por los macrófagos y los linfocitos del receptor estimulados con liposacárido bacteriano o fitohemaglutinina, y que este efecto era dependiente del tiempo de almacenamiento. Estos resultados corroboran los obtenidos *in vivo* por Heiss et al^{22,23}, quienes observaron que la TSA aumentaba los títulos de IL-10 y del receptor soluble de la IL-2 (que impide la acción de la IL-2) y la reactividad al toxoide tetánico (un indicador de inmunidad humoral), en tanto que disminuía el

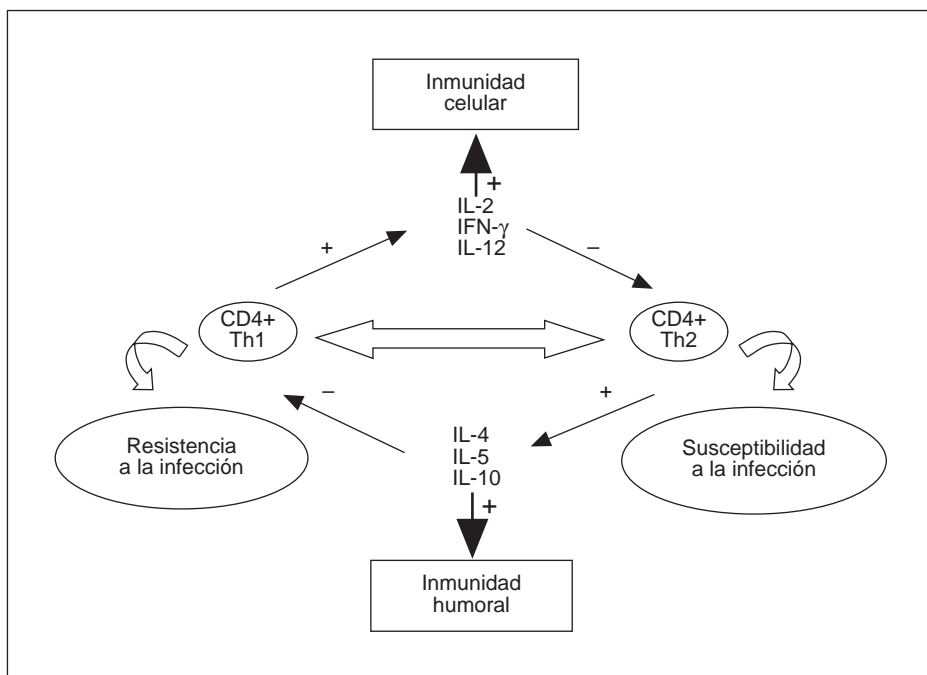


Fig. 1. Interrelaciones entre las respuestas Th1 y Th2 del sistema inmunitario. La respuesta Th1 se caracteriza por la liberación de interleucina 2 (IL-2), IL-12 e interferón- γ (IFN- γ), que dan lugar a un predominio de la inmunidad celular originando en el huésped un estado de resistencia a la enfermedad. Por el contrario, la respuesta Th2 se caracteriza por la liberación de IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, que inducen un predominio de la inmunidad humoral y una disminución o anulación de la inmunidad celular, y crean un estado de susceptibilidad a la enfermedad. Las respuestas Th2 tienen la capacidad de inhibir las respuestas Th1 y viceversa, por lo que se ha propuesto que el equilibrio entre ambas es imprescindible para una función inmunitaria óptima⁶.

TNF- α , las reacciones de hipersensibilidad retardada y la actividad de las células *natural killer* (NK) y LAK (*lymphokine activated killer*); esto es, inducían una respuesta tipo Th2.

Por otra parte, en las enfermedades autoinmunes, como la enfermedad de Crohn, hay un predominio de las respuestas Th1, ocasionado por la producción de grandes cantidades de IL-1 y TNF- α ²⁴. De ahí que la administración de una TSA a los pacientes con enfermedad de Crohn, al inducir una respuesta Th2, pueda restablecer el equilibrio Th1-Th2 y ejercer un efecto beneficioso sobre la recurrencia de enfermedad²⁵, similar al de la administración de anticuerpos monoclonales contra el TNF- α que inhibe la respuesta Th1²⁶. Por todo ello se ha propuesto que el equilibrio entre ambos tipos de respuesta es imprescindible para una función inmunitaria óptima^{6,18}.

Transfusión e inmunomodulación en el paciente quirúrgico

Aunque aún no disponemos de evidencias que confirmen de forma irrefutable que las TSA originan un aumento de infecciones bacterianas, un aumento de recidiva de tumores tras cirugía potencialmente curativa o una menor supervivencia de pacientes oncológicos, sí existen datos que indican la participación de IMITA en estos efectos adversos en otras cirugías.

En cirugía ortopédica se han publicado dos grandes estudios observacionales que engloban a casi 20.000 pacientes, en los que se registra un aumento de las complicaciones infecciosas postoperatorias en pacientes que recibieron TSA respecto a los no transfundidos, datos que indican la participación de IMITA en estos efectos adversos. En el primero de ellos, Carson et al²⁷ realizan un estudio retrospectivo (1983-1993) sobre 9.598 pacien-

tes consecutivos con fractura de cadera y mayores de 60 años. El análisis de los datos reveló que, una vez eliminados los otros factores de riesgo, la transfusión de sangre homóloga se asoció a un 35% de aumento en el riesgo de padecer una infección postoperatoria grave y a un 52% de aumento en el riesgo de padecer neumonía; además, este aumento depende del volumen de eritrocitos transfundidos.

En el segundo, Bierbaum et al²⁸ estudian prospectivamente a 9.482 pacientes sometidos a cirugía programada de rodilla o cadera, muchos de los cuales realizaron predepósito de sangre autóloga (60%; media, 1,7 U/paciente). Al analizar la incidencia de infecciones en función de las transfusiones recibidas observaron que los pacientes que recibieron TSA tuvieron un 47% más infecciones postoperatorias que los que no la recibieron ($p < 0,001$), mientras que no hubo diferencias entre los que recibieron sangre autóloga y los que no fueron transfundidos.

Por otro lado, en un estudio sobre casos y controles a fin de conocer los factores de riesgo relacionados con la adquisición de neumonía nosocomial en 684 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, el análisis multivariante demostró que la transfusión de al menos 4 unidades de concentrados de hematíes supuso un incremento del riesgo de padecer esta patología. Esta asociación fue independiente de las pérdidas sanguíneas y de la gravedad de los pacientes²⁹. Un estudio posterior de este mismo grupo plantea que la relación transfusión-infección puede involucrar otros hemoderivados (plasma o plaquetas) y otras infecciones (mediastinitis, sepsis), pero sólo se demostró una asociación definitiva entre transfusión de concentrado de hematíes y neumonía nosocomial³⁰.

Sin embargo, los datos existentes en los pacientes oncológicos que son intervenidos por neoplasia parecen menos consistentes, a pesar de que, además de nume-

TABLA 2. Medidas para paliar los efectos adversos de las transfusiones alogénicas en el paciente sometido a cirugía de cáncer

Optimizar la preparación preoperatoria del paciente
Planificar la intervención
Corregir las alteraciones de la hemostasia
Corregir la anemia
Normalizar el metabolismo del hierro
Administrar eritropoyetina
Corregir los déficit nutricionales
Estimular el uso de sangre autóloga
Donación preoperatoria de sangre autóloga
Hemodilución normovolémica
Recuperación de sangre intra y/o postoperatoria
Minimizar la pérdida sanguínea
Medidas anestésicoquirúrgicas
Medidas farmacológicas
Mejorar la transfusión alogénica
Criterio transfusional restrictivo
Mínimo tiempo de conservación
Leucodepleción
Fármacos inmunomoduladores

rosos estudios observacionales, se han publicado diversos estudios prospectivos aleatorizados que comparan distintas prácticas transfusionales (concentrados de hemáties, sangre desleucocitada, autotransfusión preoperatoria) contemplando múltiples variables relacionadas con la gravedad del paciente, la cirugía y los cuidados posquirúrgicos que pueden confundir la relación entre TSA y recidiva del tumor o infección posquirúrgica³¹⁻³⁶. Muy recientemente los resultados de estos estudios han sido objeto de un metaanálisis en el que los autores concluyen que "no existen evidencias definitivas en torno a la existencia de un efecto inmunomodulador deletéreo de las TSA que cause un incremento de la incidencia de recidiva de cáncer y/o de infecciones bacterianas postoperatorias", aunque "los datos procedentes de varios estudios clínicos y de estudios en animales de experimentación, así como los datos sobre posibles efectos beneficiosos de las transfusiones alogénicas en trasplantes, justifican un alto grado de sospecha de que la IMITA realmente existe" y que "podría aumentar alrededor de un 10% el riesgo de infección postoperatoria". No obstante, "suponiendo una tasa global de infección del 20%, para detectar un incremento del 10% del riesgo de infección postoperatoria sería necesario realizar un estudio en el que se incluyese a 20.000 pacientes y que, además, casi la mitad de ellos no recibiese transfusión, y es poco probable que este estudio se haga alguna vez"⁵.

A pesar de lo expuesto en este metaanálisis, merecen ser mencionados otros estudios en los que se consideran varios factores que podrían aportar una nueva visión del problema. A continuación comentamos algunos de ellos.

Localización y estadio del tumor

Es conocido que la localización en el recto y la presencia de un tumor en estadios C y D de Dukes se asocian con un peor pronóstico de supervivencia postoperatoria. Junto a esto, en un estudio sobre 614 pacientes intervenidos de cáncer colorrectal primario, el análisis multivariante demostró que las TSA perioperatorias se asocia-

ban significativamente con una menor supervivencia postoperatoria en pacientes con cáncer rectal en estadios A, B y C de Dukes, mientras que esta asociación no se presentaba en los pacientes con cáncer de colon³⁷. Por otra parte, se ha observado una menor supervivencia a largo plazo en mujeres que en varones, especialmente tras cirugía por cáncer rectal o en individuos mayores de 50 años con cáncer colorrectal, aunque se desconoce si esta distinta supervivencia en relación con el sexo es debida a diferencias en funciones específicas del sistema inmunitario o a la participación de factores locales o sistémicos relacionados con éste³⁸.

Estado inflamatorio previo

La existencia preoperatoria de una respuesta de fase aguda (RFA), evidenciada por la presencia de concentraciones plasmáticas elevadas de proteína C reactiva (PCR) o de inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1), se asocia con una menor supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal^{39,40}. Las concentraciones preoperatorias de PCR se correlacionan con una disminución de los linfocitos circulantes y pueden ser un indicador de alteración inmunitaria⁴¹. Sin embargo, mientras que en un estudio dicha elevación sólo tendría valor pronóstico en pacientes con enfermedad avanzada⁴², en otro, en el que se realizó un análisis multivariante incluyendo clasificación de Dukes, sexo, edad, localización del tumor y transfusiones perioperatorias, la PCR fue una variable con valor pronóstico independiente, mientras que el PAI-1 fue una variable dependiente⁴³.

Volumen de sangre administrada

En diversos estudios se ha encontrado que, al igual que en cirugía ortopédica o cirugía cardíaca, el efecto inmunomodulador de la TSA en pacientes con cáncer colorrectal es dependiente del volumen de concentrado de hemáties que se transfunde. Así, se ha observado que, con respecto a los pacientes no transfundidos, el riesgo relativo de infección postoperatoria es de 1,5-1,6 cuando se administran de una a tres unidades, y de 3,1-3,6 cuando se transfunden más de tres unidades^{35,44}. Por otra parte, la recidiva local y las metástasis a distancia fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron más de dos unidades y, además, se asociaron de forma significativa e independiente con un aumento del riesgo relativo de muerte por cáncer colorrectal (2,7 respecto a los pacientes no transfundidos)⁴⁵.

Tiempo de almacenamiento de la sangre

Durante el tiempo que la sangre se encuentra almacenada en el banco se produce la liberación de sustancias inmunomoduladoras, como citocinas, histamina o CD154, que pueden inducir una respuesta Th2⁴⁶⁻⁵⁰. Se produce también la llamada "lesión de almacenamiento de los eritrocitos", caracterizada por disminución de ATP

y 2,3-BPG, alteración de la bomba de protones, alteración de las membranas y pérdida de control metabólico^{51,52}. El 2,3-BPG es un metabolito casi exclusivo del eritrocito y cumple un importante papel no sólo en la regulación de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, sino también en el control de la estabilidad de la membrana a través de la regulación las principales uniones entre las proteínas de la bicapa y las del esqueleto subyacente^{53,54}.

Por otra parte, la hemólisis que se produce durante el almacenamiento no sólo eleva las concentraciones de hemoglobina libre en plasma⁵¹, sino que hay un progresivo aumento de hierro libre en los concentrados de hematíes, dada la escasa cantidad de transferrina presente en el plasma residual. Dicho hierro favorece el crecimiento bacteriano en los concentrados de hematíes y genera radicales libres, por lo que su reinfusión favorecería la sobrecarga férrica, la disfunción endotelial y la infección bacteriana en el receptor, sobre todo en politransfundidos.

Además, durante el almacenamiento, la hipertonicidad y acidez del medio conservante van a producir cambios en la morfología del eritrocito (crenación)⁵⁵, mientras que la hiperglucemia induce una pérdida de la asimetría normal de la membrana, que no puede ser restaurada debido, al menos en parte, al descenso de ATP⁵⁶. Estos cambios, junto con el descenso en los valores de 2,3-BPG, disminuyen la elasticidad de las membranas de los eritrocitos, aumentado su destrucción en la microcirculación, y pueden contribuir a una mayor adhesión al endotelio, especialmente si éste ha sido sometido a un estímulo inflamatorio^{57,58}. Estos defectos hemorreológicos, junto al aumento de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, hacen que la transfusión de sangre almacenada durante más de 15 días no aumente de forma inmediata la liberación de oxígeno a los tejidos y que incluso pueda conducir a isquemia tisular en algunos órganos^{59,60}. Un descenso en el aporte de oxígeno por debajo de un punto crítico puede dar lugar a un aumento de infecciones de la herida quirúrgica⁶¹ y a una discontinuidad de la barrera mucosa intestinal que facilita la traslocación bacteriana, un proceso que parece ser importante en el desarrollo de sepsis y posterior fallo multiorgánico (FMO)^{62,63}. Estos fenómenos adquieren una especial relevancia en el paciente neoplásico quirúrgico ya que, como se comentará, el riesgo de recurrencia y de muerte es significativamente superior en quienes desarrollan infección después de la transfusión.

En varios trabajos se ha estudiado la posible conexión del tiempo de almacenamiento de la sangre con las consecuencias clínicas de la IMITA, aunque con resultados contradictorios. Así, mientras que unos autores no encuentran que el tiempo de almacenamiento sea un factor pronóstico de infección o recidiva postoperatoria^{44,45}, otros, utilizando un análisis multivariante, encuentran que el riesgo relativo de infección de los pacientes que recibieron transfusión de sangre almacenada durante 21 días o más fue de 2,5 con respecto a los pacientes no transfundidos⁶⁴. En otro tipo de cirugía también se ha visto que la sangre almacenada durante más de dos semanas puede favorecer la adquisición de neumonía posquirúrgica⁶⁵ y aumentar la morbilidad⁶⁶.

Presencia de leucocitos en la sangre transfundida

Los leucocitos y sus productos están o pueden estar implicados no sólo en la inducción de IMITA, sino también en la génesis de varios de los efectos adversos de las transfusiones, tales como la transmisión de virus y priones, la enfermedad de injerto contra el huésped (EICH), el edema pulmonar no cardiogénico (SDRA)^{67,68}, la acumulación de mediadores que pueden aumentar el estado inflamatorio del paciente⁴⁶⁻⁴⁹ y la alteración de la microcirculación por aumento de la agregación plaquetaria⁶⁹ y de la adhesión al endotelio vascular⁷⁰.

Por ello se han realizado estudios prospectivos en los que se ha evaluado el posible beneficio de la leucodeplección de los preparados sanguíneos que se transfunden a los pacientes sometidos a cirugía por cáncer. Los resultados de 4 de ellos incluidos en el metaanálisis de Vamvakas et al⁵ son de difícil unificación. De una parte, dos trabajos demuestran una disminución muy significativa de la incidencia de infección postoperatoria cuando se transfunden concentrados de hematíes desleucocitados^{31,34}; otro también reseña una disminución, aunque menor³⁶, mientras que el cuarto no encuentra beneficios derivados de la leucodeplección³⁵. Estas diferencias podrían explicarse por el empleo de distintos tipos de hemocomponentes en la transfusión de los controles: sangre total o concentrados de hematíes en los primeros, y concentrados de hematíes pobres en leucocitos en el último. Los resultados de Houbiers et al³⁵ se ven confirmados por un trabajo reciente en el que se utilizaron concentrados pobres en leucocitos y concentrados desleucocitados, en el que no hubo diferencias en la presentación de efectos adversos⁷¹. Sin embargo, este estudio demostró la existencia de una menor supervivencia de los pacientes transfundidos, sin cambios en las tasas de recidiva, salvo un ligero aumento de la recidiva local en pacientes transfundidos y con cirugía complicada, en particular de recto⁷¹.

Efectos de la asociación de transfusión e infección postoperatoria

En un estudio prospectivo reciente sobre 740 pacientes sometidos a resección electiva por cáncer colorrectal primario, se constató un aumento de infección postoperatoria en los pacientes que recibieron concentrados de hematíes, aunque pobres en leucocitos, respecto a los no transfundidos. Además, en un análisis multivariante, el riesgo de muerte fue significativamente superior solamente en aquellos que desarrollaron infección después de la transfusión. Por su parte, la transfusión asociada a infección postoperatoria, la localización en recto y el estadio de Dukes fueron factores independientes de riesgo de recurrencia⁷².

Entre los agentes que pueden influir en este aumento de la recidiva tumoral en pacientes transfundidos que desarrollan infección se encuentra la liberación de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) por los leucocitos y las plaquetas inducida por bacterias⁷³, liberación que también se produce de modo dependiente del tiempo durante el almacenamiento de diversos hemocompo-

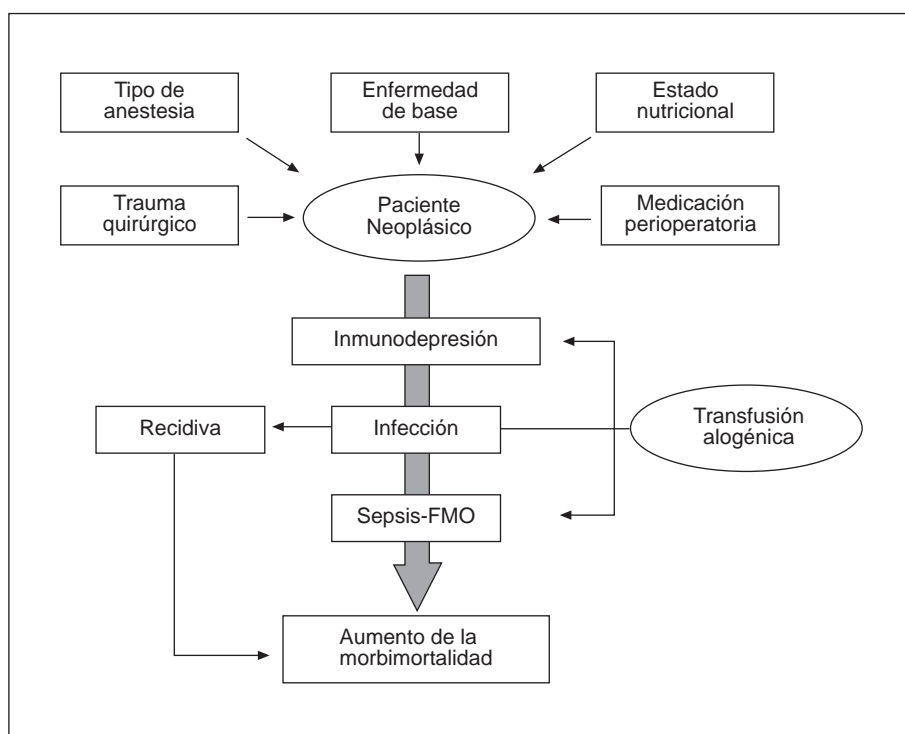


Fig. 2. Posible modelo de integración de los mecanismos fisiopatológicos por los que las transfusiones alogénicas pueden conducir a un aumento de las infecciones postoperatorias y de las recidivas tumorales en el paciente neoplásico. FMO: fracaso multiorgánico.

nentes⁷⁴. Los VEGF son una familia de glucoproteínas que promueven la regeneración endotelial, estimulan la formación de vasos colaterales, aumentan la permeabilidad vascular, inhiben la función de las células presentadoras de antígenos y parecen participar en la quimiotaxis de monocitos, la producción de factores tisulares y la linfangiogénesis⁷⁵. El aumento de expresión de VEGF se asocia a un mayor crecimiento tumoral, así como a un aumento de recidivas locales y metástasis tumorales, como ocurre en el carcinoma papilar de tiroides⁷⁶, y por ello se está desarrollando una serie de fármacos antitumorales cuyo objetivo es la neutralización de los efectos de VEGF inhibiendo las vías de transducción de señal de su receptor⁷⁷.

Integración de los mecanismos fisiopatológicos que conducen a un aumento de las infecciones postoperatorias y de la recidiva tumoral

Con todos estos elementos hemos de desarrollar un modelo que nos permita integrar los mecanismos fisiopatológicos de las diversas complicaciones observadas en los distintos tipos de pacientes e implementar medidas para evitar o disminuir los citados efectos adversos (fig. 2). Este modelo podría también ser válido en el contexto global del paciente quirúrgico, oncológico o no, considerando los efectos que sobre el sistema inmunitario tienen la enfermedad de base, el estado nutricional del paciente, el tipo de anestesia que se emplee, la magnitud del trauma quirúrgico y la medicación perioperatoria⁷⁸⁻⁸⁰. En este sentido, los resultados de estudios recientes realizados por nuestro grupo en cirugía cardíaca y en cirugía ortopédica no complicadas indican que la acción conjun-

ta de estas circunstancias da lugar a un estado de inmunodepresión transitorio (7-10 días), caracterizado por el aumento del número total de leucocitos, a costa de un aumento de los polimorfonucleares, la disminución del número total de linfocitos, que afecta a todas la subpoblaciones, especialmente a las NK, y un aumento de los títulos circulantes de citocinas inmunodepresoras⁸¹⁻⁸³; esto es, un predominio de la respuesta Th2 que predispondría, al menos en teoría, a la infección.

Resultados similares se han obtenido en un estudio sobre 180 pacientes sometidos a cirugía por enfermedad no neoplásica, en el que además se ha registrado un aumento de IgE detectable a las 24 h y que puede mantenerse durante los 7 primeros días del postoperatorio en función del tipo de cirugía. Este aumento en las concentraciones circulantes de IgE puede indicar el predominio de una respuesta Th2 y, al correlacionarse con la intensidad del trauma quirúrgico, podría considerarse un marcador postoperatorio del mismo más persistente y fácil de medir que la IL-6⁸⁴.

A la inmunodepresión inducida por el procedimiento anestésicoquirúrgico se suma la causada por los componentes de la TSA y los mediadores inflamatorios e inmunodepresores liberados durante su conservación. Por otra parte, durante su estancia en el banco, los eritrocitos sufren la llamada "lesión de almacenamiento", que hace que disminuya su capacidad de oxigenación y produzcan alteraciones de la microcirculación, lo que, junto a la IMITA, conduce a un aumento del riesgo de infección, tanto en la herida quirúrgica como en otros órganos o aparatos. Estos mismos mecanismos pueden producir también isquemia intestinal y traslocación bacteriana, que a su vez puede conducir a un estado de sepsis que puede llevar a un cuadro de fracaso multiorgánico (FMO), con el

consiguiente aumento de la morbimortalidad. Además, si la TSA concurre con la presencia de infección postoperatoria, puede dar lugar a un aumento de la liberación de VEGF y a una mayor incidencia de recidivas locales y metástasis a distancia, lo que también contribuye de manera importante a la mortalidad de estos pacientes.

Conclusiones

En España se transfunden cada año unos 2.000.000 de componentes sanguíneos, de los cuales en algo más del 20% la indicación de transfusión parece que no estaría plenamente justificada según las circunstancias de las transfusiones^{85,86}.

La administración de concentrados de hematíes, plasma fresco o plaquetas forma parte esencial de la práctica perioperatoria habitual y, aunque nunca antes habían sido tan seguros como en la actualidad, sobre todo con respecto a la transmisión de enfermedades infecciosas, sabemos que la transfusión de hemoderivados no está exenta de riesgos. En los pacientes oncológicos sometidos a cirugía lo que más preocupa son los efectos clínicos de la IMITA, ya que pueden llevar a un aumento de las infecciones postoperatorias y de la recurrencia del tumor, y aumentar por tanto su morbimortalidad.

Para evitar o minimizar los efectos adversos de las TSA en el paciente neoplásico, además de realizar una exhaustiva historia clínica, hacer una detallada planificación de la intervención, aplicar políticas transfusionales restrictivas y reducir la variabilidad^{86,87}, se puede implementar una serie de estrategias perioperatorias⁸⁸⁻⁹⁰ encaminadas a conseguir:

– *Un aumento de la masa sanguínea circulante*, mediante la estimulación de la eritropoyesis con eritropoyetina, lo que eleva las concentraciones preoperatorias de hemoglobina o acelera su recuperación postoperatoria. Dicho tratamiento permite, además, aumentar el depósito de sangre autóloga en cirugía programada.

– *Reducción de la hemorragia perioperatoria*, mediante desmopresina, antifibrinolíticos sintéticos (ácido tranexámico y ϵ -aminocaproico), estrógenos conjugados o aprotinina, cuyo principal efecto adverso puede ser el aumento del riesgo trombotico.

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

– *Recuperación y reinfusión de la sangre autóloga* que se pierde durante o después del acto quirúrgico, mediante técnicas de autotransfusión que implican la aspiración y anticoagulación de dicha sangre, su lavado y filtrado y/o irradiación para eliminar detritus tisulares y células tumorales antes de su reinfusión al paciente.

Para la aplicación efectiva de estas y otras medidas (tabla 2), cuyo desarrollo detallado merece un espacio aparte, es necesaria la creación de equipos multidisciplinares en los que participen los distintos profesionales implicados (cirujanos, anestelistas, intensivistas, hematólogos, inmunólogos, etc.) con el objetivo de optimizar el

manejo transfusional del paciente oncológico para reducir el número de TSA al mínimo indispensable, y con ello los riesgos inherentes.

Bibliografía

1. Ruiz MD, Pascual NJ, Muñoz MI, Maldonado J, García G, Maldonado Eloy-García J. Efectos adversos de las transfusiones. En: Muñoz M, coordinador. Autotransfusión y otras alternativas al uso de sangre homóloga en cirugía. Málaga: SPICUM, 1999; p. 69-84.
2. Fariñas F, Muñoz M, García-Vallejo JJ, Ruiz MD, Morell M. Inmunodepresión inducida por transfusión de sangre homóloga. *Sangre* 1998;43:213-7.
3. Klein HG. Immunomodulatory aspects of transfusion. *Anesthesiology* 1999;91:861-5.
4. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine: first of two parts –blood transfusion. *N Engl J Med* 1999;340:438-47.
5. Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? *Blood* 2001; 97:1180-95.
6. Blumberg N, Heal JM. The transfusion immunomodulation theory: the Th1/Th2 paradigm and an analogy with pregnancy as a unifying mechanism. *Semin Hematol* 1996;33:328-40.
7. Blajchman MA. Immunomodulatory effects of allogeneic blood transfusion: clinical manifestations and mechanisms. *Vox Sang* 1998; 74(Suppl 2):315-9.
8. Leal SR, Jara I, Román MJ. Transfusión de concentrado de hematíes e infección posquirúrgica en pacientes críticos. *Med Clin (Barc)* 2000;115:625-9.
9. Lanzavecchia A. Identifying strategies for immune intervention. *Science* 1993;260:937-44.
10. Mincheff MS, Meryman HT. Blood transfusion, blood storage and immunomodulation. *Immunol Invest* 1995;24:303-9.
11. Mincheff MS. Changes in donor leukocytes during blood storage. Implications on post-transfusion immunomodulation and transfusion-associated GVHD. *Vox Sang* 1998;74(Suppl 2):189-200.
12. Claas FHJ, Lagaay EL, Van Rood JJ. Immunological consequences of blood transfusions. *Schweiz Med Wschr* 1991;121(Suppl 43): 70-2.
13. Verove C, Jollet I, Lobbedez T, Dumont G, Griveau AM, Hurault de Ligny B, et al. Compared effects of random and one HLA semi-identical transfusions on alloimmunization and acute rejection episodes in first renal allograft recipients. *Transplant Proc* 1998;30:2863-4.
14. Blajchman MA, Bardossy L, Carmen R. Allogeneic blood transfusion-induced enhancement of tumour growth: two animal models showing amelioration by leukodepletion and passive transfer using spleen cells. *Blood* 1993;81:1880-2.
15. Nielsen HJ, Reimer CM, Pedersen AN, Brüner N, Edvardsen L, Dybkjaer E, et al. Time-dependent, spontaneous release of white cell- and platelet-derived bioactive substance from stored human blood. *Transfusion* 1996;36:960-5.
16. Vliet WC, Drock NL, Davey FR. Factors in the liquid portion of stored blood inhibit the proliferative response in mixed lymphocytes cultures. *Transfusion* 1989;29:41-5.
17. Ross WB. Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1993;329:1354-5.
18. Clerici M, Shearer GM. The Th1-Th2 hypothesis of HIV infection: new insights. *Immunol Today* 1994;15:575-81.
19. Babcock GF, Alexander JW. The effect of blood transfusion on cytokine production Th1 and Th2 lymphocytes in the mouse. *Transplantation* 1996;61:465-8.
20. Kalechman Y, Gafer U, Sobelman D. The effect of a single whole blood transfusion on cytokine secretion. *J Clin Immunol* 1990;10:99-105.
21. Mynster T, Dybkjoer E, Kronborg G, Nielsen HJ. Immunomodulating effect of blood transfusion: is storaged time important? *Vox Sang* 1998;74:176-81.
22. Heiss MM, Farunberger P, Delanoff C, Stets R, Allgayer H, Strohleim MA, et al. Modulation of immune response by blood transfusion: evidence for a differential effect of allogeneic and autologous blood in colorectal cancer surgery. *Shock* 1977;8:402-8.

23. Heiss MM, Fasol-Merten K, Allgayer H, Strohle 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.
24. Isaacs KL, Sartor RB, Haskill S. Cytokine messenger RNA profiles in inflammatory bowel disease mucosa detected by polymerase chain reaction amplification. *Gastroenterology* 1992;103:1587-95.
25. Peters WR, Fry RD, Fleshman JW, Kodner IJ. Multiple blood transfusion reduce the recurrence rate of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1989;32:749-53.
26. Peña AS. Patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Gastroenterol* 1998;1:390-403.
27. Carson JL, Altman DG, Duff A, Noveck H, Weinstein MP, Sonenberg FA, et al. Risk of bacterial infection associated with allogenic blood transfusion among patients undergoing hip fracture repair. *Transfusion* 1999;39:694-700.
28. Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, Rubash HE, Tooms RE, Welch RB. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 1999;81-A:2-10.
29. Leal SR, Márquez JA, García-Curiel A, Camacho P, Rincón MD, Ordóñez A, et al. Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Crit Care Med* 2000;28:935-40.
30. Leal-Noval SR, Rincón-Ferrari MD, García-Curiel A, Herruzo-Avilés A, Camacho-Larana P, Garnacho-Montero J, et al. Transfusion of blood components and postoperative infection in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 2001;119:1461-8.
31. Jensen LS, Andersen AJ, Christensen PM, Hokland P, Juhl CO, Madsen G, et al. Postoperative infection and natural killer cell function following blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg* 1992;79:513.
32. Jensen LS, Kissmeyer-Nielsen P, Wolff B, Qvist N. Randomised comparison of leukocyte-depleted versus buffy-coat-poor blood transfusion on infectious complication after colorectal surgery. *Lancet* 1996;348:841-5.
33. Houbiers JG, Van de Velde CJ, Van de Watering LM, Hermans J, Schreuder S, Bijnen AB, et al. Transfusion of red cells is associated with increased incidence of bacterial infection after colorectal surgery: a prospective study. *Transfusion* 1997;37:126-34.
34. Tatter PI, Mohandas K, Azar P, Endres J, Kaplan J, Spivack M. Randomised trial comparing packed red blood cell transfusion with or without leukocyte depletion for gastrointestinal surgery. *Am J Surg* 1998;176:462-6.
35. Wether K, Christensen IJ, Nielsen HJ, Danish RANX05 Colorectal Cancer Study Group. The association between preoperative concentration of soluble vascular endothelial growth factor, perioperative blood transfusion, and survival in patients with primary colorectal cancer. *Eur J Surg* 2001;167:287-92.
36. Wichman MW, Müller C, Hornung HM, Lau-Werner U, Schilberg FW, Colorectal Cancer Study Group. Gender differences in long-term survival of patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 2001;88:1092-8.
37. Nozoe T, Matsumata T, Kitamura M, Sugimachi K. Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator for prognosis in colorectal cancer. *Am J Surg* 1998;176:335-8.
38. Nielsen HJ, Pappot H, Christensen IJ, Brünner N, Thorlacius-Ussing O, Moesgaard F, et al. Association between plasma concentration of plasminogen activator inhibitor-1 and survival in patients with colorectal cancer. *BMJ* 1998;316: 829-30.
39. Nozoe T, Matsumata T, Sugimachi K. Preoperative elevation of serum C-reactive protein is related to impaired immunity in patients with colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2000;23:263-6.
40. Wigmore SJ, McMahon AJ, Sturgeson CM, Fearon KC. Acute-phase response, survival and tumour recurrence in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 2001;88:255-60.
41. Nielsen HJ, Christensen IJ, Sorensen S, Moesgaard F, Brünner N. Preoperative plasma plasminogen activator inhibitor type-1 and serum C-reactive protein levels in patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2000;7:617-23.
42. Edna TH, Bjerkeset T. Association between transfusion of stored blood and infective bacterial complications after resection for colorectal cancer. *Eur J Surg* 1998;164:449-56.
43. Edna TH, Bjerkeset T. Perioperative blood transfusion reduce long-term survival following surgery for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998;41:451-9.
44. 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.
45. Kristiansson M, Soop M, Shanwell A, Sundqvist KG. Prestorage versus bedside white blood cell filtration of red blood cell concentrates: effects on the content of cytokines and soluble tumor necrosis factor receptors. *J Trauma* 1996;40:379-83.
46. Weisbach V, Wanke C, Zingsem J, Zimmermann R, Eckstein R. Cytokine generation in whole blood, leukocyte-depleted and temporarily warmed red blood cell concentrates. *Vox Sang* 1999;76: 100-6.
47. Jacobi KE, Wanke C, Jacobi A, Weisbach V, Hemmerling TM. Determination of eicosanoid and cytokine production in salvaged blood, stored red blood cells concentrates, and whole blood. *J Clin Anesth* 2000;12:94-9.
48. Phipps RP, Kaufman J, Blumberg N. Platelet derived CD154 (CD40 ligand) and febrile responses to transfusion. *Lancet* 2001;357: 2023-4.
49. 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 preonada y sangre de drenaje postoperatorio. *Sangre* 1999;44:443-50.
50. Messana I, Ferroni L, Misisti F, Girelli G, Pupella S, Castagnola M, et al. Blood bank conditions and RBCs: the progressive loss of metabolic modulation. *Transfusion* 2000;40:353-60.
51. Low PS, Willardson BM, Mohandas N. Contribution of band 3-ankyrin interaction to erythrocyte membrane mechanical stability. *Blood* 1991;77:1581-6.
52. Moriyama R, Lombardo CR, Workman RF, Low PS. Regulation of linkages between the erythrocyte membrane and its skeleton by 2,3-diphosphoglycerate. *J Biol Chem* 1993;268:10990-6.
53. Rasia A, Bolini A. Red blood cell shape as a function of medium's ionic strength and pH. *Biochim Biophys Acta* 1998;1372:198-204.
54. Wilson MJ, Richter-Lowney K, Daleke DL. Hyperglucemia induces a loss of phospholipid asymmetry in human erythrocytes. *Biochemistry* 1993;32:11302-10.
55. Closser C, Dachary-Prigent J, Boisseau MR. Phosphatidylserine-related adhesion of human erythrocyte to vascular endothelium. *Br J Haematol* 1999;107:300-2.
56. Eichelbronner O, Sielenkamper A, Cepinskas G, Sibbald WJ, Chin-Yee IH. Endotoxin promotes adhesion of human erythrocytes to human vascular endothelial cells under conditions of flow. *Crit Care Med* 2000;28:1865-70.
57. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993;269:3024-9.
58. 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.
59. 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.
60. Saadia R, Schein M, MacFarlane C, Boffard KD. Gut barrier function and the surgeon. *Br J Surg* 1990;77:487-92.
61. 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.
62. Mynster T, Nielsen HJ. The impact of storage time of transfused blood on postoperative infectious complications in rectal cancer surgery. Danish RANX05 Colorectal Cancer Study Group. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:212-7.
63. Vamvakas EC, Carven JH. Transfusion and postoperative pneumonia in coronary artery bypass graft surgery. Effect of the length of storage of transfused red cells. *Transfusion* 1999;39:701-10.
64. Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Baurman W. Impact of blood transfusion on inflammatory mediators release in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 1999;116:1233-9.
65. Silliman CC, Paterson AJ, Dickey WO, Stroncek DF, Popovsky MA, Cadwell SA, et al. The association of biologically active lipids with the development of transfusion-related acute lung injury: a retrospective study. *Transfusion* 1997;37:719-26.
66. Silliman CC, Volekel NF, Allard JD, Elzi DJ, Tuder RM, Johnson JL, et al. Plasma and lipids from stored packed red blood cells cause acute lung injury in an animal model. *J Clin Invest* 1998;101:1458-67.
67. Faraday N, Scharp RB, Doddo JM, Martínez EA, Rosenfeld B, Dorman T. Leukocytes can enhance platelet-mediated aggregation and thromboxane release via interaction of P-selectin gly-

- coprotein ligand 1 with P-selectin. *Anesthesiology* 2001;94:145-51.
70. Zhang XF, Feng MF. Adherence of human monocytes and NK cells to human TNF α -stimulated porcine endothelial cells. *Immunol Cell Biol* 2000;78:633-40.
 71. Van de Watering LMG, Brand A, Houbiers JGA, Klein Kranenbarg WM, Hermans J, Van de Velde CJH. Perioperative blood transfusions, with or without allogeneic leucocytes, relates to survival, not to cancer recurrence. *Br J Surg* 2001;88:267-72.
 72. 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.
 73. Nielsen HJ, Werther K, Mynster T, Svendsen MN, Rosendahl S, Elley T, Skov F. Bacteria-induced release of white cell- and platelet-derived vascular endothelial growth factor in vitro. *Vox Sang* 2001;80:170-8.
 74. Nielsen HJ, Werther K, Mynster T, Brünner N. Soluble vascular endothelial growth factor in various blood transfusion components. *Transfusion* 1999;39:1078-83.
 75. Zachary I. Vascular endothelial growth factor. *Int J Biochem Cell Biol* 1998;30:1169-74.
 76. Lennard CM, Patel A, Wilson J, Reinhardt B, Tuman C, Fenton C, et al. Intensity of vascular endothelial growth factor expression is associated with increased risk of recurrence and decrease disease-free survival in papillary thyroid cancer. *Surgery* 2001;129:552-8.
 77. Shawver LK, Slamon D, Ullrich A. Smart drugs: tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *Cancer Cell* 2002;1:117-23.
 78. Culebras JM, De Paz R, Jorquera F, García de Lorenzo A. Nutrición en el paciente quirúrgico: inmunonutrición. *Nutr Hosp* 2001;16:67-77.
 79. Navarro M. Inmunomodulación en cirugía. En: Navarro M, director. Aspectos inmunológicos de la cirugía. Zaragoza: Prensas Universitarias de Zaragoza, 1997; p. 301-31.
 80. López-Andrade A, Almazán A, Martín 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 Anesthesiol Reanim* 2000;47:67-80.
 81. 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 Anesthesiol Reanim* 2001;48:122-30.
 82. 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.
 83. Ruiz MD, Maldonado Taillefer J, Muñoz M, Maldonado J. Modificaciones de las subpoblaciones linfocitarias en respuesta a la cirugía. En: Muñoz M, coordinador. Respuestas del sistema inmunitario a la cirugía. Málaga: SPICUM, 2001; p. 97-121.
 84. Navarro-Zorraquino M, Lozano R, Deus J, Pastor C, Larrad L, Tejero E, et al. Determination of the immunoglobulin E postoperative variation as a measure of surgical injury. *World J Surg* 2001;25:585-91.
 85. 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.
 86. Fernández Montoya A. Variaciones de la práctica de la transfusión en España. *Sangre* 1999;44:30-7.
 87. Llau JV, Sánchez AM. Práctica transfusional entre los anestesiólogos en España. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1998;45:226-32.
 88. Llau JV. Medicina transfusional perioperatoria. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2002;48:103-5.
 89. García-Caballero M, García-Vallejo JJ, Muñoz M. Medidas no farmacológicas de ahorro de sangre en cirugía. *Cir Esp* 1999;66:250-5.
 90. García-Caballero M, Gómez A, Pavía J, Villalobos JA, García-Vallejo JJ, Muñoz M. Medidas farmacológicas de ahorro de sangre en cirugía. *Cir Esp* 2001;69:146-58.