

Transfusión Sanguínea Masiva

REPORTE DE 62 CASOS

Por

Dr. Luis Guillermo Hidalgo Solís *

La gran expansión de las técnicas quirúrgicas, particularmente en la Cirugía Torácica y Vascular, se han debido, en gran parte, al mejor conocimiento de la fisiología y técnicas de suministro de la transfusión sanguínea.

El objeto del presente trabajo es analizar los casos quirúrgicos que requirieron un suministro considerable de sangre en el transoperatorio, tomados de las operaciones en que particularmente intervine como anestesiólogo durante el año de 1962 en el Hospital San Juan de Dios. Entre los 471 casos analizados, se encontraron 62 (13%) en los que el monto de la transfusión transoperatoria osciló entre 2.000 c.c. y 5.500 c.c. de sangre.

La relación entre el tipo de operación y el número de casos es así:

Panhistectomías	11	CASOS	En uno de ellos se trataba de una paciente que además del tumor maligno tenía un embarazo de 4 meses y requirió 5.500 c. c. de sangre.
Gastrectomías	18	Siete por úlcera sangrante.	
Toracotomías	14	Cirugía cardíaca o pulmonar.	
Cirugía Grandes Vasos	3		
Esplenectomías	7	Cinco por ruptura traumática con transfusiones hasta de 4.500 c. c.	
Embarazo Ectópico Roto	3		
Resección abdominoperineal	2		
Extirpación Fibroma		En uno de ellos se transfundieron	
Nasofaríngeo	2	4.500 c. c.	
TOTAL		62	casos

* Asistente de Anestesiología, Hospital San Juan de Dios.

Los requisitos que debe llenar el buen suministro de una transfusión sanguínea son numerosos. Abarcan desde la realización cuidadosa de las pruebas de compatibilidad hasta el cuidado esmerado que debe tenerse para evitar la contaminación bacteriana de la sangre; dada la índole de nuestro trabajo, nos concretaremos a considerar únicamente los problemas inherentes a la transfusión masiva.

De los trastornos que pueden presentarse durante las transfusiones masivas, la fibrilación ventricular y el paro cardíaco son los más serios. Howland y col. (11) reportaron en 1956 una serie de 253 pacientes que recibieron 2,500 c. c. o más de sangre citratada, en los que se presentó fibrilación ventricular en 9. Se atribuyen estos trastornos a diversos factores, siendo la intoxicación por citrato, la deplesión del calcio iónico plasmático, el incremento del potasio sérico y la hipotermia producida por la transfusión de sangre fría, las causas más frecuentemente señaladas. (12) Otra complicación adicional muy importante es la aparición de una tendencia hemorrágica post-transfusional.

La sangre del donador es tomada en un recipiente que contiene citrato y glucosa. La mezcla corrientemente usada tiene 2 gramos de citrato disódico y 3 gramos de dextrosa en 120 c. c. de agua, a la cual se le añade 420 c. c. de sangre (17). Es importante hacer notar que la botella standard de transfusión de 540 c. c. es equivalente, en términos de reposición sanguínea a sólo 420 c. c. de sangre total. La adición de dextrosa a la mezcla anticoagulante prolonga el tiempo que los glóbulos rojos pueden permanecer almacenados con una normal supervivencia después de la transfusión. El citrato forma con el calcio un complejo soluble, poco disociable; propiedad que permite prevenir la coagulación sanguínea debido a la neutralización del calcio iónico. La desventaja del uso del citrato es que se encuentra en exceso sobre el ión calcio y puede resultar en una intoxicación por citrato en las transfusiones masivas afectando peligrosamente la contracción del miocardio. Adams y col. (1), han demostrado que transfusiones masivas de sangre citratada pueden causar la muerte en animales de experimentación cuando son administradas en relativo corto período (equivalentes a transfundir 7,000 c. c. de sangre en 70 minutos a un hombre de 70 Kgs., de peso, o sea, un promedio de 100 c. c. de sangre por minuto). Cuando la velocidad de administración es más lenta, aún mayores cantidades pueden ser administradas sin efectos secundarios deletéreos; se presume que bajo estas circunstancias la velocidad de oxidación del citrato es aproximada a la de administración, siempre que haya un buen

funcionamiento hepático (9). El plasma de sujetos sanos contiene aproximadamente 3 mg./100 c. c. de citrato en forma de ácido cítrico (17); los niveles más altos que se han registrado durante una transfusión, han sido en recién nacidos sometidos a exanguíneo transfusión. Regularmente las manifestaciones premonitorias de la intoxicación por citrato son las de una hipocalcemia progresiva que conduce a temblores musculares, tetania y cambios electrocardiográficos estudiados exhaustivamente por Nakasone en 1954 (18); que encontró prolongación de QT, puso alternante, depresión de la onda T, depresión del voltaje de la onda P y las manifestaciones musculares señaladas; con mayor cantidad de citrato, la tensión arterial caía a cero y el animal moría, salvo que se le inyectara calcio prontamente. Aunque la inyección de calcio contrarresta los efectos tóxicos del citrato, parece que los signos observados no son debidos tanto a la falta de calcio como a los efectos del citrato. Esto se demostró por el hecho de que la administración de sangre hipocalcémica, por su paso a través de resinas de intercambio catiónico, no producía trastornos circulatorios tan severos como aquellos producidos por la sangre citratada (18).

Con el fin de contrarrestar estos efectos secundarios del citrato y mantener la calcemia en cifras compatibles con una función miocárdica adecuada, en nuestro caso, hemos seguido la conducta de administrar 1 gramo de gluconato de calcio, en forma de 10 c. c. de la solución al 10%, por cada litro de sangre citratada transfundida; se recomienda inyectarlo lentamente en la vena y de preferencia en otra vía para evitar la formación de grumos (4,17).

El plasma de la sangre fresca contiene normalmente 4mEq de K por litro y al transfundirla así no alteraría en nada la potasemia del receptor. En virtud de la hemólisis paulatina que la sangre va sufriendo con el almacenamiento, gran cantidad de K intracelular se libera aumentando el contenido de ese ión en el plasma. Se calcula que bajo estas circunstancias el K aumenta aproximadamente 1 mEq por litro por día (5), de tal manera que 1 litro de sangre con 21 días de almacenaje tendrá 25 mEq de K por litro. Bajo condiciones normales, una regular cantidad de esta sangre puede ser transfundida sin ningún riesgo; pero en transfusiones masivas existe el peligro de la hiperpotasemia con sus conocidas complicaciones cardíacas. En los casos que analizo en este estudio, siempre procuré administrar sangre fresca a partir de los 2.000 c. c. a fin de obviar ese peligro. Cuando se trataba de pacientes politraumatizados, como el caso de un trabajador que ingresó en estado de shock, con ruptura de vejiga, bazo y

machacamientos varios, les suministré sangre fresca desde el comienzo, ya que la gran destrucción de tejidos, por sí misma eleva el K sérico y cualquier aporte extra es peligroso. Del mismo modo, debe considerarse que la eventualidad de anuria postoperatoria es más frecuente en estos casos y tal posibilidad complicaría aún más el equilibrio electrolítico del K.

La sangre se almacena a una temperatura de 4° C. Durante la transfusión masiva, la sangre permanece a la temperatura ambiente del quirófano por muy corto tiempo y al transfundirla tendrá una temperatura muy cercana a los 4° C. Esta sangre fría administrada a presión alcanza al corazón derecho rápidamente sin tener la oportunidad de que los tejidos le aumenten su temperatura. A medida que la hemorragia aumenta, el cuerpo pierde más calor. Un ulterior reemplazo por sangre fría incrementará un nuevo descenso de la temperatura tanto de la sangre circulante como del cuerpo en general. En realidad se produce una hipotermia por perfusión.

Se ha reportado que bajo hipotermia, las probabilidades de fibrilación ventricular aumentan a medida que la temperatura corporal alcanza 28° C (14). La disminución de la temperatura corporal también afecta el intercambio de iones a través de la membrana celular, creando condiciones adversas que interfieren con la función normal del corazón (10). Estos problemas condujeron a Boyan y col. (2) a efectuar un estudio a fin de determinar cuantitativamente el descenso térmico corporal en relación con la temperatura y el volumen de sangre transfundidos. Se registraron las temperaturas esofágicas detrás del corazón; el termómetro se introducía en el esófago a una distancia promedio de 38 cm. de la fosan asal en aquellos pacientes a quienes se anticipaba una pérdida considerable de sangre en el transoperatorio. La temperatura se registraba a intervalos y se correlacionaba con la cantidad de sangre transfundida. La función cardiovascular se registró por medio del pulso, tensión arterial y electrocardiograma. Reportan el caso de un paciente que 6.350 c. c. de sangre fría en 57 minutos (aproximadamente 110 c. c. por minuto), la temperatura disminuyó de 37.2° C a 32° C. La primera manifestación de alteración cardíaca ocurrió a 33° C después de que el paciente había recibido 5.000 c. c. de sangre. Dicha alteración se manifestó por una prolongación del segmento ST seguida de bradicardia y extrasístoles ventriculares aisladas. La tensión arterial descendió progresivamente y al llegar a 6.350 c. c. de sangre transfundida y bajar la temperatura a 32° C sobrevino paro cardíaco y el paciente no pudo ser resucitado. En este momento, la cantidad de

sangre transfundida correspondía muy estrechamente a las pérdidas. En otro caso, la tensión arterial y el pulso desaparecieron al alcanzar el paciente 29.8°C de temperatura esofágica y presentó paro cardíaco irreversible al llegar a 27.5°C ; la sangre se transfundió a un promedio de 150 c. c. por minuto. En otros dos casos las temperaturas bajaron a 31.5°C con una transfusión de 4.800 c. c. a 80 c. c. por minuto en uno y en el otro que recibió 9.000 c. c. a 60 c. c. por minuto a 30.5°C . Estos dos pacientes presentaron temblor, manchas cutáneas amoratadas y vasoconstricción periférica intensa que interfería con un correcto registro de la tensión arterial. Los autores han correlacionado la disminución de la temperatura con el monto y la velocidad de transfusión, la masa corporal, temperatura de la sangre que se transfunde y el período de tiempo en que las cavidades se hallan expuestas al ambiente relativamente frío del quirófano. Los mismos autores han observado que después de $3\frac{1}{2}$ horas de exposición de la cavidad abdominal a la temperatura ambiente de 20.5°C , sin reemplazo significativo de sangre, la temperatura esofágica puede bajar 2.1°C . Los autores concluyen con los datos de monto y baja de temperatura observadas en sus estudios que la temperatura corporal disminuye de 0.7 a 0.9°C por cada litro de sangre fría transfundida.

A raíz de estas observaciones, estos autores decidieron transfundir sangre calentada después de los primeros 1.500 c. c. Originalmente las botellas frías de sangre se calentaban sumergiéndolas en agua caliente. Esto era antieconómico porque muchas botellas que habían sido calentadas no se administraban y no se podían regresar al banco y además este procedimiento aumentaba las posibilidades de hemólisis. En un esfuerzo para resolver este problema, crearon un dispositivo para recalentar la sangre durante la transfusión. Este dispositivo se puede mantener estéril y listo para ser incorporado al aparato de infusión; consiste fundamentalmente en un recipiente de 20 litros que contiene agua a 37°C en el cual se halla sumergido un carrete con un tubo de plástico enrollado de 4.5 mm. de diámetro por 7 metros de longitud. Al pasar la sangre a través del dispositivo fue posible elevar su temperatura a cifras entre 30.6 a 35°C para velocidades que oscilaron entre 50 y 150 c. c. por minuto. En un paciente sometido a hemipelvectomía y en el cual se pasaron 9.200 c. c. de sangre recalentada por este método, la temperatura esofágica sólo descendió de 36.7 a 35.7°C no habiendo cambios en el electrocardiograma. El paciente permaneció con piel caliente, rosada y la tensión arterial era fácilmente audible aún en momentos de hipotensión arterial.

De los 62 casos que venimos analizando, se registró la temperatura desde el principio del acto quirúrgico en 8 de ellos, en los que se previno hemorragia severa transoperatoria o que estaban en previo estado de shock. En 6 casos se registró esofágica: 1 panhisterectomía, 2 anastomosis porto-cava, 1 coartación de aorta y 2 rupturas traumáticas de bazo en estado de shock preoperatorio. En dos casos de fibroma nasofaríngeo se tomó rectal por no interferir con el campo operatorio. Aunque el dispositivo que señala Boyan es muy elemental y fácil de construir, no se dispuso de él en estos casos. Se procedió a hacer la venipuntura en las venas del dorso de la mano o del pie a fin de que su trayecto hacia el resto del cuerpo fuera lo más largo posible y se pusieron bolsas de agua caliente sobre el trayecto de la vena, lo cual, además de elevar discretamente la temperatura de la sangre antes de llegar al corazón, evita el venoespasma que se presenta con el ingreso de sangre fría a la vena y que se traduce por una disminución de la velocidad de transfusión. En general, prefiero colocar una transfusión en cada mano a razón de 50 c. c. de sangre por minuto que una de 100 c. c. por minuto en una sola vía, de este modo al disminuir la velocidad de suministro de cada transfusión y aumentar la superficie de calentamiento, la sangre ingresa en mejores condiciones térmicas al torrente circulatorio. También, cuando ha sido posible, he seguido la conducta de pedir la sangre al quirófano con anticipación a su uso previsto a fin de permitirle ir adquiriendo paulatinamente la temperatura ambiental.

Tres de los ocho casos citados requirieron transfusiones entre 4.500 y 5.500 c. c. a velocidades que oscilaron entre 50 y 100 c. c. por minuto. En uno de ellos se pasaron 5.500 c. c. y la temperatura esofágica bajó de 36.7 a 34° C, o sea, un promedio de 0.5° C por litro. En otro caso se tomó rectal y después de 4.500 c. c. la temperatura bajó de 37.2 a 35.2° C, lo que hace un promedio de descenso de 0.4° C por litro. El tercer caso fue una esplenectomía de emergencia con el paciente en estado de shock preoperatorio y con temperatura de 35° C después de transfundir 4.500 c. c., la temperatura bajó a 32.2° C dando, de ese modo un descenso de 0.6° C por litro. En este caso se ayudó al mencionado sistema de bolsas de agua caliente, con calentamiento adicional de regiones como las ingles y axilas donde pasan grandes vasos sanguíneos. La tensión arterial sistólica osciló desde 0 hasta 80 mm de Hg y se registró un pulso bigeminado en varias ocasiones. Al concluir la operación la tensión arterial era de 90/50 y la temperatura 33° C. Analizando estos tres casos de nuestra serie, observamos que el promedio de descenso en la tem-

peratura es de 0.5° C por litro de sangre transfundida, lo que comparado con la cifra de 0.7 a 0.9° C que encontraron Boyan y col- en sus primeros cuatro casos, deja ver que nuestro método es de utilidad y puede usarse siempre que el monto de la transfusión masiva no sobrepase 8.000 c. c. que daría un descenso en la temperatura del paciente de 4° C. Para casos más severos sería preciso acudir al dispositivo de Boyan.

Una de las mayores dificultades asociadas con la transfusión sanguínea masiva es la diátesis hemorrágica que hace al paciente hasta la muerte. En un estudio de 14 pacientes que recibieron más de 5.000 c. c. de sangre en 48 horas, Krevans y Jackson (13) encontraron una importante trombocitopenia en todos y en 11 de ellos hallaron una o más de las siguientes manifestaciones clínicas de sangramiento anormal: petequias cutáneas, equimosis, excesivo sangramiento en el sitio de la operación, sangramiento de las mucosas, hemorragia gastrointestinal y hematuria. Se encontró hipoprotrombinemia en 3 casos. En otro se halló una moderada hipofibrinogenemia. Solo dos de este grupo sobrevivieron. Otros cinco casos de recién nacidos en quienes se hicieron de 1 a 3 exsanguíneo transfusiones de 500 c. c. por enfermedad hemolítica, y a quienes se les había dado vitamina K al nacimiento y gluconato de calcio intravenoso durante el intercambio, desarrollaron trombocitopenia importante y dos de ellos dieron manifestaciones de tendencia hemorrágica.

En otra serie estudiada por Stefanini en 1954 (22), concluye que el excesivo sangrado era debido principalmente a deficiencia de plaquetas y que la sangre almacenada es una fuente muy pobre de plaquetas viables.

En pacientes transfundidos con más de 5.000 c. c., las plaquetas regularmente bajan a menos de 50.000 mm³, trombocitopenia que es proporcional a la cantidad de sangre transfundida y la velocidad de transfusión.

El período de vida normal de las plaquetas es de 2 a 3 días después de haberse hecho la sangría y aunque en algunos recuentos plaquetarios de sangre citratada almacenada más de 3 días, se muestra buena sobrevida in vitro, estas plaquetas o no son viables o no desempeñan su función después de transfundidas (4). Estas dificultades pueden ser parcialmente superadas retirando la sangre a través de equipo plástico siliconizado y usando como reservorio botellas tratadas con silicón, o mejor aún, bolsas plásticas que gozan de excelentes propiedades hemorre-

pelentes gracias a que el plástico de polivynil no permite que los elementos figurados se adhieran a la superficie. Gardner (8) usó bolsas plásticas conteniendo Verseno como anticoagulante y encontró que hasta un 70% de las plaquetas transfundidas se hallaban en la circulación del paciente inmediatamente después de la transfusión. Muchos investigadores prefieren el anticoagulante Verseno o Secuestreno que es el nombre comercial de la sal disódica del ácido etileno diamino tetra-acético (EDTA) cuando se trata de transfundir plaquetas; Sprague y col. (21) usan 100 c. c. de una solución al 0.75% para 500 c. c. de sangre Sacker y col. hicieron extracciones de sangre en medios que contenían diferentes tipos de anticoagulantes y hallaron que los eritrocitos y leucocitos mantenían su morfología y viabilidad igual en cualquier medio usado; las plaquetas se agrupaban en pequeños grumos y solo algunas pocas conservaban su individualidad en la mayoría de las sustancias anticoagulantes usadas, excepto en las extracciones hechas con secuestreno, en que permanecían libres y de morfología normal (21).

En padecimientos hematológicos graves, como la púrpura trombocitopénica idiopática, en que la transfusión de sangre con su mayor viabilidad de plaquetas es urgente, el recurso más efectivo ha sido pasar la sangre del donador al receptor inmediatamente después de la sangría. (6).

Con el fin de evadir al máximo este problema hemorrágico y suministrar una sangre con regular contenido de plaquetas, hemos seguido por norma proporcionar sangre fresca a partir de los primeros 2.000 c. c., sin embargo, estas diátesis hemorrágicas post transfusionales la hemos observado en nuestros casos, especialmente en dos de ellos. Una paciente, operada de panhisterectomía, recibió 5.500 c. c. de sangre en el transoperatorio; presentó sangrado en capa incontrolable en las superficies despujadas del sitio de la operación, que obligó a empacar fuertemente la pelvis con tres paños abdominales y cerrar la cavidad dejándolos adentro. En el postoperatorio se suministraron antibióticos a grandes dosis y se siguió cuidadosamente la curva de temperatura. Una semana después se hizo una laparotomía para extraer los paños y la paciente hizo un buen postoperatorio, siendo dada de alta un mes después.

TECNICAS DE SUMINISTRO DE LA TRANSFUSION MASIVA

Para hacer posible el ingreso de sangre al torrente circulatorio a una velocidad entre 75 y 125 c. c. por minuto, es necesario recordar aquí los enunciados de dos leyes físicas que señala MacIntosh (15):

- 1ª Ley: El volumen de líquido que fluye a través de un tubo de una dada longitud, varía en razón directa con la cuarta potencia del diámetro del tubo.

Esto quiere decir, que cada vez que nosotros dupliquemos el calibre de la aguja, la sangre fluirá 16 veces más aprisa ($2 \times 2 \times 2 \times 2 = 16$). Por lo tanto debe usarse la aguja más gruesa posible, que nunca debe ser menor del N° 18 y recordar siempre, que es más práctico duplicar el diámetro de la aguja que aumentar la presión 16 veces dentro del frasco.

- 2ª Ley: El volumen de líquido que fluye a través de un tubo de un dado calibre, varía en razón inversa con la longitud del tubo.

Esto quiere decir, que si en una disección de vena, el cirujano coloca dentro del vaso un catéter de 30 cm. de largo, la sangre pasará 3 veces más lenta que si pusiera uno de solo 10 cm., por esto, siempre que se pueda, es preferible, en las disecciones, introducir el trocar directamente en la vena.

Hay varios métodos para impulsar la sangre a presión dentro del torrente circulatorio, pero el más usado en nuestro medio es aumentar la presión del aire dentro del frasco donador. Es un método muy efectivo, pero necesita extremo cuidado para evitar que, al vaciarse la botella, ingrese aire a presión dentro del torrente circulatorio dando una embolia gaseosa. De 60 a 80 c. c. de aire pueden producir síntomas alarmantes y aún cantidades menores pueden ser fatales (20).

Finalmente, debe estarse alerta para no sobrecargar la circulación suministrando sangre rápidamente sin hacerse una estimación cabal de las pérdidas. Esta complicación se manifiesta por aumento de la presión venosa y, en ocasiones, lleva al edema pulmonar.

En cuanto a las rutas de suministro de la transfusión, la más frecuentemente usada es la intravenosa. sin embargo, puede usarse la intraarterial y se ha dicho que en sujetos sangrados a punto de morir, una transfusión intraarterial podría salvar la vida cuando la ruta intravenosa resultara infructuosa. Se ha sugerido que la ventaja puede estribar en el hecho que la circulación coronaria se llena directamente cuando la sangre se introduce en el lado arterial de la circulación. La circulación intraarterial ha sido cuidadosamente estudiada por Case y col. (3); en perros que se hi-

cieron sangrar hasta niveles de hipotensión, el flujo coronario y la presión arterial respondieron rápida y efectivamente ya fuera usada la vía intravenosa o intraarterial. Los autores concluyen que la única ventaja para la infusión intraarterial sería cuando, debido a un paro cardíaco, o a una contracción cardíaca casi inefectiva, la sangre no pudiera pasar del lado venoso al lado arterial de la circulación. Consideran, asimismo, que la posible bondad del procedimiento estaría desvirtuada por el tiempo que se perdería en preparar la transfusión intraarterial; y que sería poco práctico iniciar transfusión intraarterial rutinaria ya que la presión venosa es menor y permite un ingreso más rápido a la circulación general. Melrose y Wilson (16) han señalado que el aumento de la concentración de K en el plasma de la sangre almacenada puede ser altamente peligroso en transfusiones intraarteriales, puesto que en un paciente hipotenso, la sangre puede entrar a las arterias coronarias directamente antes de ser adecuadamente mezclada con la propia sangre del sujeto.

En cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, la transfusión directa en aorta o corazón puede llevar a una elevación considerable del citrato en las coronarias dando reacciones tóxicas muy graves. En tales circunstancias, lo indicado es usar sangre heparinizada.

La necesidad de tener en mente los problemas expuestos a lo largo de este trabajo, es más útil día a día, dado el constante aumento del uso de la transfusión sanguínea como coadyuvante en el tratamiento de diversos casos médico-quirúrgicos y el progresivo desarrollo de las técnicas quirúrgicas abordando casos cada día más delicados. Así, durante los años de 1959-60-61, el Banco de Sangre del Hospital San Juan de Dios suministró 8.461.425 c. c. de sangre a los diferentes servicios de la Institución (7). Durante ese mismo lapso, se practicaron 26.111 operaciones de cirugía mayor. Estas cifras muestran aumento años tras año

BIBLIOGRAFIA

- 1.—ADAMS, W. E., THORNTON, T. F. and ALLEN, J. G. — The danger and prevention of citrate intoxication in massive transfusion of whole blood. *Am. Surg.* 120:656, 1944.
- 2.—BOYAN, C. P. and HOWLAND W. S. — Blood Temperature. A critical factor in massive transfusion. *Anesthesiology* 22:559, 1961.
- 3.—CASE, R. B., SARNOFF, S. J. and WAITHE, P. E. — Intraarterial and intravenous blood infusions in hemorrhagic shock. Comparison of effects in coronary blood flow and arterial pressure. *J. A. M. A.* 152: 208, 1953.
- 4.—CHURCHILL-DAVIDSON. — A practice of Anaesthesia. Pag. 506. Lloyd Luke Ltd. London, 1960.
- 5.—DAM, WILLY. — Comunicación personal, 1961.
- 6.—ELIZONDO, JORGE. — Comunicación personal. 1963.
- 7.—FONSECA, JOSE. — Comunicación personal. 1963.
8. GARDNER, F. H. and HOWELL, D. - - Platelet transfusions utilizing plastic equipment. *J. Lab. Clin. M.* 43:196, 1954.
- 9.—GOODMAN and GILMAN. — The Pharmacological Basis of Therapeutics. Pag. 832. The Macmillan Company, N. Y., 1958.
- 10.—HOFFMAN, B. F. - - Temperature effects in cardiac transmembrane potentials; physiology of induced hypothermia. National Academy of Sciences. Publication 451, Washington, D. C. 1956. Pag. 302. (Citado por Boyan).
- 11.—HOWLAND, W. S., BOYAN, C. P. and SCHWEIZER, O. Ventricular fibrillation during massive blood replacement. *Am. J. Surg.* 92:356, 1956.
- 12.—HOWLAND, W. S., SCHWEIZER, O and BOYAN, C. P. - Physiologic alterations with massive blood replacement *Surg. Gynec. Obst.* 101: 478. 1955.
- 13.—KREVANS, J. R., JACKSON, D. P. - - Hemorrhagic disorder following massive whole blood transfusions. *J. A. M. A.* 159:171, 1955.
14. LITTLE, D. - Hypothermia (Review) *Anesthesiology* 20:842, 1959.
- 15.—MACINTOSH, SIR ROBERT. — Physics for the Anaesthetist. Pag. 161. Blackwell Scientifics Publications, Oxford, 1958.
16. MELROSE, D. G. and WILSON, A. O. — Intraarterial transfusion. The potassium hazard. *Lancet* i, 1266, 1953.
- 17.—MOLLISON, P. L. Blood transfusion in Clinical Medicine. Blackwell Scientifics Publications, Oxford. 1956.

- 18.—NAKASONE, N., WATKINS, E. JANEWAY, C. A. and GROSS, R. E. — Experimental studies of circulatory derangement following the massive transfusion of citrated blood. Comparison of blood treated with ACD solution and blood decalcified by ion exchange resin. J. Lab. clin. M. 43: 184, 1954.
 - 19.—SACKER, L. S. and SAUNDERS, K. S. — Dillithium Sequestrene as an Anticoagulant. J. Clin. Path. 12:254, 1959.
 - 20.—SELDON, T. H. - Untoward reactions and complications during transfusion and infusions. Anesthesiology 22:810, 1961.
 - 21.—SPRAGUE, C. C. SHAPLEIGH, J. B. and MAYES, S. — *Post-transfusion survival of erythrocytes stored in a solution of ethylene diamine tetra-acetic acid and dextrosa.* J. Lab. Clin. M. 41:84, 1953.
 - 22.—STEFANINI, M. and MEDNICOFF, I. B. *Thrombocytopenia of replacement transfusion. A cause of surgical bleeding.* Clin. Res. Proc. 2:61, 1964. (citado por Mollison).
-