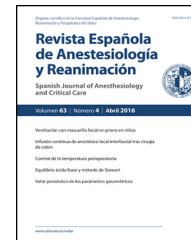




Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/redar



EDITORIAL

Monitorización, seguridad y eficacia en el uso de los componentes sanguíneos

Monitoring, safety and efficiency in the use of blood components

A. Shander^{a,b,*} y F. Gilsanz^c



^a Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Englewood Hospital and Medical Center, Englewood, New Jersey, Estados Unidos de América

^b TeamHealth Research Institute, Englewood, New Jersey, Estados Unidos de América

^c Servicio de Anestesia-Reanimación, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

El uso apropiado de los componentes sanguíneos alogénicos es una buena manera de sopesar los beneficios potenciales frente a los riesgos¹. Para las unidades de eritrocitos, el beneficio primario proviene del aumento rápido de la concentración de hemoglobina, que se espera que incremente la capacidad transportadora de oxígeno de la sangre (y mejore sus características reológicas, un aspecto particularmente importante para la microvasculatura)². Los estudios han demostrado que, tras una transfusión de sangre alogénica almacenada, no siempre se cumplen las expectativas comunes de los facultativos. En primer lugar, los hematíes almacenados con deficiencia de 2,3-difosfoglicerato no son altamente eficaces en cuanto a descarga de oxígeno en la periferia. No obstante, la elevación de la concentración de hemoglobina en el paciente transfundido se considera un signo positivo, y constituye normalmente el objetivo final del clínico.

No es un secreto que las transfusiones de sangre alogénica pueden suponer un riesgo considerable para los pacientes. Gracias a los avances de los modernos bancos de sangre, y a la exclusión de las amenazas ocasionales de reciente aparición (que este año podría constituir el zika)³, el perfil del riesgo de la sangre alogénica se ha modificado ampliamente, pasando de los riesgos infecciosos a aquellos más

comunes, pero menos obvios. Un número cada vez mayor de estudios vincula las transfusiones a un exceso de resultados clínicos desfavorables, incluyendo el incremento del riesgo de morbimortalidad, y a una prolongación de la estancia hospitalaria. Esta correlación se confunde a menudo con otras variables, pero la naturaleza reproducible de esta vinculación observada, bruta o ajustada, es difícil de refutar⁴. Además, ciertos ensayos clínicos sobre prácticas de transfusión han demostrado que las estrategias «restrictivas» de las mismas son generalmente comparables, si no superiores, a las estrategias de transfusión más «liberales» en términos de resultados clínicos de los pacientes, en diversas poblaciones y centros⁵.

Las estrategias de transfusión restrictivas y liberales se definen sobre la base del umbral u objetivo de hemoglobina utilizados para guiar la terapia de transfusión. Normalmente, se utiliza un nivel de hemoglobina de 9-10 g/dL para las estrategias de transfusión liberales, mientras que en el brazo restrictivo del estudio se utiliza un nivel menor de 1-2 g/dL. De igual modo, la hemoglobina es, de lejos, el parámetro más comúnmente utilizado en la toma de decisiones sobre transfusión, con respecto a las directrices de las que se dispone, aunque muchas de ellas subrayan la importancia de considerar otros factores, incluyendo las características de los pacientes y los signos que evidencian síntomas de hipoxia⁶.

Esta fuerte dependencia de un único parámetro de laboratorio, para la toma de decisiones clínica que constituye esencialmente un trasplante tisular, suscita la preocupación

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aryeh.shander@ehmhealth.org (A. Shander).

en relación con una serie de problemas inherentes. En primer lugar está la noción de tratar un número en lugar de tratar al paciente. Tomada como guía de tratamiento, la concentración de hemoglobina es una instantánea del parámetro dinámico que puede ser rápida y continuamente cambiante, dependiendo de las fluctuaciones del volumen y de la perfusión. Imaginemos a un piloto tratando de hacer volar un avión en condiciones de visibilidad limitada, que depende de un altímetro que muestra una nueva lectura cada 30 o 60 min. Huelga decir que volar en dichas condiciones constituiría una dificultad real, y que los médicos se encuentran en situaciones similares con sus pacientes a diario.

Desde un aspecto fisiológico, varios de los sistemas de cualquier organismo vivo están equipados con diversos mecanismos de adaptación, ciertos niveles de capacidad de reserva, y grados variados de tolerancia a los fallos (capacidad de seguir funcionando, a pesar del fallo de ciertos componentes), que les permiten funcionar y sobrevivir bajo diversas situaciones. La intrincada cadena (o red, de forma más precisa) de acontecimientos que se producen durante la anemia constituye un ejemplo bien estudiado de esta capacidad versátil de adaptación y supervivencia⁴. Una de las implicaciones clínicas de esta capacidad de adaptación es que las cosas no siempre van mal sin que se produzcan algunos signos de advertencia. Exceptuando las catástrofes raras, como la rotura de un aneurisma, a menudo existe una acumulación de efectos que preceden a cualquier fallo sistémico corporal. Poder detectar los signos de alarma en una fase temprana podría proporcionar a los médicos, teóricamente, grandes oportunidades de intervenir y modificar el curso y los resultados.

Estos argumentos suponen un caso sólido para volver a evaluar las tecnologías de monitorización y desarrollar nuevas estrategias que guíen el uso de los componentes sanguíneos. Tener acceso a la información sobre una base continua a tiempo real ofrece claras ventajas con respecto al enfoque estándar de «instantánea». En teoría, el poder supervisar el nivel de la hemoglobina y su tendencia en cualquier momento –bien sea estable, bien decreciente o creciente– permitiría a los médicos la detección de las causas potenciales de preocupación y la adopción de medidas correctivas con mayor antelación al suceso de cualquier acontecimiento crítico. Por ejemplo, en el caso de un paciente cuyo nivel de hemoglobina es decreciente (incluso de manera suave) durante un periodo de tiempo relativamente pequeño, el cambio puede alertar al médico para buscar las fuentes de un sangrado o una coagulopatía incontrolados; ambas situaciones pueden gestionarse y tratarse proactivamente antes de que el paciente alcance un nivel cuya respuesta reactiva –transfusión sanguínea alogénica– sea la única opción práctica disponible. Además, los dispositivos de monitorización (y en particular, los tipos no invasivos) no dependen de las muestras de sangre, y la evitación de múltiples extracciones de sangre (flebotomías) puede suponer un gran paso adelante para proteger la sangre propia del paciente de cualquier despilfarro y reducir el riesgo de anemia iatrogénica⁷.

Diversos enfoques de monitorización pueden resultar potencialmente útiles en las transfusiones y tratamientos sanguíneos. La monitorización de la hemoglobina parece ser una elección obvia, dada la dependencia actual de los valores de esta para la toma de decisiones sobre transfusión

(véase más adelante). La monitorización de la tensión de oxígeno y su saturación en diversos órganos puede aportar una información útil para la administración local de oxígeno^{8,9}. Otros enfoques incluyen los dispositivos de monitorización de la coagulación y hemostasia, que pueden resultar altamente valiosos para la detección temprana y el control guiado de la coagulopatía, y la reducción del sangrado^{10,11}. También se han desarrollado estrategias novedosas de monitorización del sangrado quirúrgico que calculan la cantidad de sangre perdida basándose en el análisis de la imagen tomada a partir de las esponjas quirúrgicas, o los cilindros de succión¹².

Durante los últimos años, el concepto de monitorización continua ha experimentado una evolución notable. Sin embargo, el índice de su avance y adopción en las prácticas clínicas ha ido a la zaga con respecto a otras tecnologías médicas. Nuestra opinión es que las modalidades de monitorización actualmente disponibles no son lo suficientemente «inteligentes»; su actuación notifica normalmente a los médicos lo que ha sucedido, en lugar de alertarles sobre lo que habría o podría haber ocurrido. La diferencia puede asimilarse a la colocación de una señal de advertencia en la carretera, por delante del peligro, donde puede alertar a los conductores y hacer que estos se preparen ante lo que puede venir, en lugar de situarla en la zona de peligro, dejando que el conductor sepa que ha llegado a dicha zona. Los sistemas de advertencia temprana requieren una información más amplia que aquella recolectada y suministrada por los dispositivos actuales de monitorización, que tienden a ser relativamente limitados. De manera ideal, un sistema de monitorización debería poder recolectar datos de las múltiples tomas y combinarlas en forma de puntuación de riesgo fácil de interpretar y con significado clínico. Como hemos dicho anteriormente, la idea aquí es la de detectar los cambios adaptativos y los signos de advertencia mediante el análisis continuo de los múltiples conjuntos de datos (por ejemplo: frecuencia cardiaca, presión sanguínea, saturación de oxígeno, pH, nivel de hemoglobina y estado del volumen sanguíneo circulante), utilizando algoritmos adecuadamente validados. Dicho sistema preventivo de monitorización debería poder alertar a los usuarios de cualquier tendencia preocupante con la suficiente antelación, proporcionando una mayor cantidad de tiempo para la interpretación temprana, seguida de una precoz intervención para cambiar el curso de los cuidados y mejorar los resultados. A pesar de que estamos todavía muy lejos de disponer de dichos sistemas para su uso clínico rutinario, existen unas implementaciones más simples. Se ha demostrado que el uso de sensores transcutáneos en el lóbulo de la oreja, que combinan la oximetría de pulso, la capnografía y la monitorización de la frecuencia del pulso, puede aportar una valoración fiable de la situación respiratoria de los pacientes, tras una cirugía cardiaca¹³.

Otra limitación actual de las tecnologías de monitorización es la necesidad de «vincular» a los pacientes con los sensores. Seguimos dependiendo de la colocación de catéteres y sensores invasivos para obtener algunos de los parámetros más importantes necesarios durante los cuidados críticos y quirúrgicos. Sin embargo, los avances tecnológicos están allanando el camino a más enfoques de monitorización no invasivos. Para poder realizar mediciones y obtener información, cualquier sensor debe poder

detectar una señal biológica. Un enfoque establecido son los sensores electroquímicos que se aplican a la superficie de la piel y que pueden utilizarse para calcular la presión parcial de CO₂ en sangre, basándose en la medición del pH sanguíneo. Debido a su diseño, dichos sensores requieren una proximidad cercana y una adhesión a la superficie dérmica para permitir las reacciones electroquímicas. De manera alternativa, los sensores basados en luz son normalmente menos dependientes del contacto físico próximo, pero siguen precisando de protección frente a las longitudes de onda de interferencia. Huelga decir que la capacidad de obtener datos fidedignos por medio de rutas no invasivas, sin necesidad de colocación de sensores incómodos, ya no es futurista, sino que está en proceso de desarrollo actualmente.

La cuestión de la precisión (o una fiabilidad incuestionada) sigue siendo una gran preocupación con ciertos enfoques de monitorización, en concreto, la monitorización de la hemoglobina basada en oximetría de pulso-gasto cardiaco. Los estudios han reportado del desempeño de estos métodos y la limitación de su precisión¹⁴. Recientemente, se compararon 2.465 mediciones obtenidas de 358 pacientes quirúrgicos admitidos en la UCI con los valores de laboratorio con tiempos pareados, y los resultados de la monitorización de la hemoglobina reflejaron una desviación media de 1 g/dL (límites de acuerdo de Bland-Altman: 2,5-4,6 g/dL). La precisión fue peor para los rangos inferiores de la hemoglobina¹⁵.

Sin embargo, a veces se pasa por alto que las mediciones de la hemoglobina que utilizan métodos rutinarios (analizadores hematológicos de laboratorio) también están sujetas a errores de hasta 1 g/dL¹⁶. Si volvemos a nuestro desafortunado piloto, que trata de navegar a través de un tiempo tormentoso, imaginemos cómo puede sentirse al saber que no solo el altímetro es lento, sino que también puede tener una desviación de varios cientos de metros. No obstante, es evidente que el rango de precisión de los dispositivos actuales de monitorización de la hemoglobina está al mismo nivel que los métodos rutinarios de medición en el laboratorio. Por tanto, se ha argumentado que dichos métodos (al menos en su forma actual) deberían contemplarse no como sustitutos de las mediciones de laboratorio de la hemoglobina, sino como herramientas para aportar información continua y a tiempo real a los médicos sobre los niveles de hemoglobina y sus variaciones –crecientes, estables o decrecientes– dentro de un rango de fiabilidad aceptable (en lugar de precisión)¹⁶. A cambio de un rango más amplio de error, la disponibilidad continua y a tiempo real de los datos puede resultar de mayor valor a la hora de detectar los cambios clínicos con la suficiente antelación para poder dar lugar a una intervención significativa.

A pesar de la probabilidad de que el nivel de hemoglobina permanezca entre los factores clave a la hora de tomar decisiones sobre transfusiones en los años venideros, se prevé que su papel quede degradado a medida que se disponga de otras mediciones fisiológicamente relevantes. Como hemos dicho anteriormente, el nivel de hemoglobina es meramente un parámetro de laboratorio, y podría no estar directamente relacionado con lo que sucede en el cuerpo y en las localizaciones de consumo de oxígeno. Sin ahondar demasiado en la fisiología, la aportación de oxígeno depende de diversos factores, además del nivel de hemoglobina. El contenido

de oxígeno en sangre es la suma de las fracciones ligadas a la hemoglobina y disueltas en plasma, dependiendo esta última del nivel de hemoglobina, y estando en relación directa con la presión parcial del oxígeno en sangre. La aportación de oxígeno a los tejidos, a nivel de la circulación sistémica, es función del contenido de oxígeno en sangre y del gasto cardiaco. Sin embargo, las cosas pueden variar sustancialmente en la circulación periférica. Debido a la disposición específica de los hematíes a su paso a través de la microvasculatura (efecto Fåhræus-Lindqvist), el hematocrito efectivo permanece inalterado dentro de un rango amplio del hematocrito sistémico (es decir, lo que indica el informe de laboratorio). El flujo sanguíneo a través de las arteriolas, la interacción entre la capa de glucocálix endotelial y los eritrocitos, y la ratio de extracción de oxígeno de la hemoglobina constituyen únicamente unos pocos de muchos otros pasos, férreamente regulados, que garantizan la adecuada aportación de oxígeno a los tejidos y la perfusión, para satisfacer las demandas locales^{4,17-20}. Estas interacciones pueden resumirse mediante el concepto de aportación crítica de oxígeno, que es el nivel de aportación de oxígeno bajo el cual no puede satisfacerse la demanda del mismo, produciéndose una hipoxia (metabolismo anaerobio)²¹.

La parte de la demanda del equilibrio –que incluye las respuestas celulares y subcelulares a la hipoxia– puede ser también complicada. Es importante reconocer que no todos los tejidos y órganos tienen el mismo nivel de necesidad de oxígeno y de tolerancia a la anemia, y que algunos órganos (por ejemplo, los riñones) son más susceptibles a la reducción de la aportación de oxígeno en la anemia²². No es difícil imaginar que la demanda de oxígeno en cualquier tejido dado puede ser también dinámica y continuamente cambiante (es decir, la demanda de oxígeno de las células del músculo cardiaco es cambiante, basándose en la actividad cardiaca).

Con todo, queda claro por qué la dependencia de la hemoglobina como principal indicador de la transfusión puede ser engañosa. La hemoglobina es una concentración, y como otras muchas, no puede interpretarse plenamente sin conocer el volumen total. ¿Qué contiene más sal? ¿La solución A, con una concentración salina de 5 g/L, o la solución B, con una concentración salina de 0,5 g/L? Antes de responder rápidamente, consideren esta pieza adicional de información: la solución A tiene un volumen de 10 mL, mientras que la solución B es de 500 mL. Un parámetro alternativo a la concentración de hemoglobina es la masa eritrocitaria (RCM). RCM es un indicador de la cantidad total de eritrocitos en el torrente sanguíneo (similar a la cantidad total de sal en el ejemplo anterior de las soluciones). RCM constituye una medición más fiable para valorar la capacidad de aportación de oxígeno de la sangre²³, habiendo sido utilizada en la valoración de la policitemia vera durante años²⁴. Sin embargo, las mediciones de RCM son ligeramente complicadas, y no siempre se dispone de ellas de manera rutinaria. Además, incluso el valor RCM puede no aportar una visión completa, ya que 2 pacientes con el mismo nivel de RCM pueden contar con niveles muy diferentes de demanda de oxígeno.

El concepto de nivel crítico de hemoglobina pretende abordar la misma cuestión que el nivel crítico de aportación de oxígeno, aunque dicho nivel no puede ser una simple cifra fija para todos los pacientes, todos los órganos/tejidos,

o incluso todo el tiempo. Los niveles y umbrales de hemoglobina (como criterios para tomar decisiones sobre transfusiones) son objetivos esencialmente cambiantes. Por tanto, creemos que el último enfoque de monitorización, como guía para la transfusión, puede no basarse simplemente en el nivel de hemoglobina, sino en uno que mida la demanda/consumo de oxígeno frente a la aportación, preferiblemente a nivel tisular/orgánico. La esperanza es que no transcurrirá mucho tiempo antes de que la amplia disponibilidad de dichos monitores sea un hecho.

A pesar de que prosiga la investigación y el desarrollo de los enfoques noveles sobre monitorización, y de que se espera que transformen en un futuro cercano el escenario de la gestión de las transfusiones y la sangre, no debería olvidarse que incluso el sistema más preciso e inteligente de monitorización carece de utilidad si no se integra como parte de las vías rutinarias de tratamiento al paciente. Cualquier tecnología novedosa es susceptible de enfrentarse a cierta resistencia durante las etapas tempranas de su adopción, y los dispositivos de monitorización no son una excepción. Los motivos pueden ser numerosos, incluyendo a menudo dificultades no resueltas de desempeño, cuestiones de interpretación de los resultados, costes, inercias, fatigas por alarmas, cuestiones de reembolso y trabas regulatorias. Estos factores son consideraciones importantes, capaces de dejar sin efecto a las tecnologías de monitorización más prometedoras.

Otra potencial traba para la adopción de nuevas tecnologías reside en su naturaleza propietaria y en el hecho de que los fabricantes de los dispositivos son a menudo reacios a la hora de revelar los entresijos de sus tecnologías patentadas. Desde el punto de vista de un médico, el conocer el funcionamiento de un dispositivo de monitorización, y sus características, tiene perfecto sentido. Comprender la relación entre los parámetros medidos y los resultados mostrados puede contemplarse como una parte vital de la interpretación de los resultados. Sin embargo, los fabricantes de los dispositivos, quienes han realizado a veces enormes inversiones en investigación y desarrollo de los nuevos instrumentos, no comparten necesariamente esta opinión, ya que tratan de proteger sus propiedades intelectuales. Antes de que cualquier nuevo dispositivo obtenga la aprobación de las agencias reguladoras de EE. UU. o la Unión Europea, en cuanto a uso clínico y *marketing*, deben hacerse grandes esfuerzos para garantizar la seguridad y la precisión razonable de los instrumentos, pero dichas agencias no necesitan a los fabricantes para revelar el funcionamiento interno de estos, si están patentados y protegidos. De igual modo, podemos prever la visualización creciente de un fenómeno de «caja negra», en el que se nos pide que confiemos en las mediciones realizadas por un nuevo dispositivo, sin saber demasiado acerca de los algoritmos utilizados por dicho instrumento para calcular sus resultados. Por tanto, no nos queda más que decidir entre el rechazo a dichas nuevas tecnologías y aceptar únicamente los dispositivos de arquitectura abierta, o reconocer quizás el fenómeno de la «caja negra» y aprender clínicamente (es decir, tras el mercado) dónde residen las limitaciones potenciales del dispositivo. A pesar de que pensamos que el último enfoque es el más sensible y el que tiene más probabilidades de ayudarnos a cuidar mejor a nuestros pacientes, también creemos que este enfoque aporta una gran responsabilidad compartida

para todos nosotros, como médicos. Deberíamos comprometernos a recolectar, sintetizar y publicar la información clínica de estos dispositivos para ayudar a la comunidad médica a valorar su desempeño de manera continua e independiente.

Debemos recordar que incluso el dispositivo de monitorización más avanzado es, después de todo, una simple herramienta entre las muchas de las que disponen los médicos, y que el factor humano no debe verse perjudicado a la hora de planificar el uso de cualquier dispositivo de monitorización. El reconocer que cualquier monitor posee un rango de recolección de datos, con límites a ambos lados de dicho rango, por lo que el médico debe utilizar otro instrumento, no debería ser motivo para rechazar las nuevas tecnologías. Después de todo, son las herramientas adecuadas, en las manos adecuadas, las que pueden traer consigo el cambio deseado y la mejora de los resultados clínicos de los pacientes.

Conflicto de intereses

AS ha sido asesor o conferenciante, habiendo percibido honorarios o respaldo para investigación por parte de Luitpold, Masimo, Gauss, Vifor y Zymogenetics; es miembro fundador de la Society for the Advancement of Blood Management (SABM). FG declara no tener conflicto de intereses alguno.

Bibliografía

1. Shander A, Fink A, Javidroozi M, Erhard J, Farmer SL, Corwin H, et al. Appropriateness of allogeneic red blood cell transfusion: The international consensus conference on transfusion outcomes. *Transfus Med Rev.* 2011;25:232–46.
2. Cabrales P, Intaglietta M, Tsai AG. Transfusion restores blood viscosity and reinstates microvascular conditions from hemorrhagic shock independent of oxygen carrying capacity. *Resuscitation.* 2007;75:124–34.
3. Marano G, Pupella S, Vaglio S, Liembruno GM, Grazzini G. Zika virus and the never-ending story of emerging pathogens and transfusion medicine. *Blood Transfus.* 2016;14:95–100.
4. Shander A, Javidroozi M, Ozawa S, Hare GM. What is really dangerous: Anaemia or transfusion? *Br J Anaesth.* 2011;107 Suppl 1:i41–59.
5. Holst LB, Petersen MW, Haase N, Perner A, Wetterslev J. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: Systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ.* 2015;350:h1354.
6. Shander A, Gross I, Hill S, Javidroozi M, Sledge S. A new perspective on best transfusion practices. *Blood Transfus.* 2013;11:193–202.
7. Levi M. Twenty-five million liters of blood into the sewer. *J Thromb Haemost.* 2014;12:1592.
8. De Santis V, Singer M. Tissue oxygen tension monitoring of organ perfusion: Rationale, methodologies, and literature review. *Br J Anaesth.* 2015;115:357–65.
9. Lejus C, De Windt A, LeBoeuf-Pouliquen D, Le Roux C, Bérard L, Asehnoune K. A retrospective study about cerebral near-infrared spectroscopy monitoring during paediatric cardiac surgery and intra-operative patient blood management. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2015;34:259–63.
10. Naidech AM, Kumar MA. Monitoring of hematological and hemostatic parameters in neurocritical care patients. *Neurocrit Care.* 2014;21 Suppl 2:S168–76.

11. Leon-Justel A, Noval-Padillo JA, Alvarez-Rios AI, Mellado P, Gomez-Bravo MA, Álamo JM, et al. Point-of-care haemostasis monitoring during liver transplantation reduces transfusion requirements and improves patient outcome. *Clin Chim Acta*. 2015;446:277–83.
12. Sharareh B, Woolwine S, Satish S, Abraham P, Schwarzkopf R. Real time intraoperative monitoring of blood loss with a novel tablet application. *Open Orthop J*. 2015;9:422–6.
13. Roediger R, Beck-Schimmer B, Theusinger OM, Rusch D, Seifert B, Spahn DR, et al. The revised digital transcutaneous PCO₂/SpO₂ ear sensor is a reliable noninvasive monitoring tool in patients after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25:243–9.
14. Suehiro K, Joosten A, Alexander B, Cannesson M. Continuous noninvasive hemoglobin monitoring: Ready for prime time. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21:265–70.
15. Xu T, Yang T, Kim JB, Romig MC, Sapirstein A, Winters BD. Evaluation of noninvasive hemoglobin monitoring in surgical critical care patients. *Crit Care Med*. 2016;44:e344–52.
16. Barker SJ, Shander A, Ramsay MA. Continuous noninvasive hemoglobin monitoring: A measured response to a critical review. *Anesth Analg*. 2016;122:565–72.
17. Tarbell JM, Simon SI, Curry FR. Mechanosensing at the vascular interface. *Annu Rev Biomed Eng*. 2014;16:505–32.
18. Secomb TW, Pries AR. Blood viscosity in microvessels: Experiment and theory. *C R Phys*. 2013;14:470–8.
19. Madjdpour C, Spahn DR, Weiskopf RB. Anemia and perioperative red blood cell transfusion: A matter of tolerance. *Crit Care Med*. 2006;34 5 Suppl:S102–8.
20. Shander A. Anemia in the critically ill. *Crit Care Clin*. 2004;20:159–78.
21. Spiess BD. Critical oxygen delivery: The crux of bypass with a special look at the microcirculation. *J Extra Corpor Technol*. 2011;43:10–6.
22. Hare GM. Tolerance of anemia: Understanding the adaptive physiological mechanisms which promote survival. *Transfus Apher Sci*. 2014;50:10–2.
23. Jacob M, Annaheim S, Boutellier U, Hinske C, Rehm M, Breyman C, et al. Haematocrit is invalid for estimating red cell volume: A prospective study in male volunteers. *Blood Transfus*. 2012;10:471–9.
24. Tefferi A. The rise and fall of red cell mass measurement in polycythemia vera. *Curr Hematol Rep*. 2005;4:213–7.