

Revista Colombiana de Anestesiología

Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



Revisión

Niveles de hemoglobina preoperatorios y desenlaces en los pacientes llevados a cirugía cardiovascular, revisión sistemática y metaanálisis

Henry Oliveros Rodríguez^{a,*} y Édgar Beltrán Linares^b

^a Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad de la Sabana, Especialista en Medicina Crítica, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia

^b Anestesiólogo Cardiovascular, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de marzo de 2011

Aceptado el 17 de noviembre de 2011

Palabras clave:

Cirugía torácica

Anemia

Morbilidad

Mortalidad

R E S U M E N

Objetivo: Determinar si la anemia preoperatoria en los pacientes que son llevados a cirugía cardiovascular se asocia al aumento de la mortalidad, falla renal, accidentes cerebrovasculares y eventos cardiovasculares cuando se comparan sus casos con los de pacientes con niveles de hemoglobina normales en el preoperatorio.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis de los estudios observacionales de cohorte y de casos y controles que exploraron la asociación entre los niveles de hemoglobina prequirúrgica y los desenlaces adversos de los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular. Se consultaron las bases de datos MEDLINE, EMBASE y COCHRANE hasta la semana 50 de 2010; de manera independiente, fueron seleccionados los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión. Se evaluaron las fuentes de heterogeneidad entre los estudios, como el sesgo de publicación.

Resultados: De los estudios revisados se identificaron 260; entre dichos estudios, de 11 se pudieron extraer los datos suficientes para combinar el desenlace de mortalidad. De esos estudios, 6 se ajustaron por severidad y comorbilidades, mientras que en los restantes sus resultados no fueron ajustados; aun así se observó un incremento en el riesgo de mortalidad cuando se considera la anemia como variable independiente.

Conclusiones: Los pacientes anémicos sometidos a cirugía cardíaca tienen un mayor riesgo de sufrir eventos adversos postoperatorios. Varios factores más también limitan la interpretación de los datos, incluyendo la falta de una definición uniforme de la anemia y la carencia de estudios expresamente diseñados para cuantificar la prevalencia y el impacto de la anemia en pacientes con enfermedades cardiovasculares.

© 2012 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier.

Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia: Trans 4E # 61-05 apto. 402 T1, Bogotá, Colombia.
Correo electrónico: henryor@unisabana.edu.co (H. Oliveros).

Preoperative Hemoglobin Levels and Outcomes in Cardiovascular Surgical Patients; systematic review and meta-analysis

Keywords:

Thoracic surgery
Anemia
Morbidity
Mortality

ABSTRACT

Objective: To determine whether preoperative anemia in patients undergoing cardiovascular surgery is associated with higher mortality, renal failure, cerebrovascular accidents and cardiovascular events as compared to patients with normal preoperative levels of hemoglobin.

Methods: A systematic review and a meta-analysis of the cohort observational and of cases and control studies was conducted, exploring the association between the pre-surgical levels of hemoglobin and adverse outcomes in patients undergoing cardiovascular surgery. The MEDLINE, EMBASE, and COCHRANE data-bases up to the 50th week of 2010 were consulted. The studies that complied with the inclusion criteria were independently selected. The sources of heterogeneity among the studies were assessed, including publication bias.

Results: Of the total number of studies reviewed, 260 were identified; sufficient data could be extracted from 11 of them to combine the mortality outcome. Out of these studies, 6 were adjusted for severity and comorbidities, while the results of the remaining ones were not adjusted.

Conclusions: Anemic patients undergoing cardiac surgery have a higher risk of postoperative adverse events. There are several factors limiting the interpretation of the data, including a poor standardized definition of anemia, and the lack of studies explicitly designed to quantify the prevalence and the impact of anemia in patients with cardiovascular diseases.

© 2012 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier.

All rights reserved.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la anemia como Hb < 13 g/dl en los hombres, y Hb < 12 g/dl para las mujeres. Algunos trabajos observacionales han establecido la asociación entre la anemia preoperatoria y el aumento de las complicaciones posquirúrgicas en los pacientes que son llevados a cirugía no cardíaca. Atribuyen dicho aumento del riesgo al efecto confusor de las transfusiones y a las interacciones entre las comorbilidades y los niveles bajos de hemoglobina.

Uno de los primeros estudios en reportar la mencionada asociación fue el de Carson *et al.*, en 1958, el cual se hizo con pacientes testigos de Jehová llevados a cirugía no cardíaca^{1,2}. El estudio encontró que los bajos niveles de hemoglobina preoperatorios y las pérdidas sanguíneas intraoperatorias incrementan el riesgo de morbilidad y mortalidad; el riesgo fue mucho mayor cuando los pacientes presentaban enfermedad cardiovascular.

Hardy *et al.*³ estudiaron la asociación entre los niveles de hemoglobina 24 horas después de la cirugía y la morbilidad en 2.664 pacientes de cirugía cardíaca. Estos autores hallaron que las concentraciones menores de hemoglobina se asociaban a mayor inestabilidad hemodinámica y falla renal; mientras, Nelson *et al.*⁴ encuentran que un hematocrito postoperatorio menor de 28 se asoció a isquemia miocárdica significativa y a presentación de un mayor número de eventos cardíacos.

Adicionalmente, otros estudios no hallaron un aumento de los eventos cardíacos adversos ni de los no cardíacos asociados a anemia preoperatoria en los pacientes de cirugía cardiovascular⁵, mientras que el tratamiento de la anemia con transfusión de glóbulos rojos sí fue asociada a un aumento del riesgo de eventos adversos del 21% por cada unidad de glóbulos rojos transfundida⁴.

El objetivo del presente trabajo fue revisar la evidencia disponible acerca de la asociación entre la anemia y los desenlaces adversos de los pacientes que son llevados a cirugía cardíaca de revascularización miocárdica o recambio valvular, en comparación con los pacientes con hemoglobinas normales.

Métodos

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura consultando las bases de datos electrónicas MEDLINE, EMBASE y COCHRANE hasta la semana 50 de 2010, utilizando la siguiente estrategia de búsqueda:

```
(((((revascularization))) OR ((cardiac surgery))) OR ((CPB))
OR ((cardiopulmonary bypass))) OR ((Bypass Graft Surgery)) OR
((ischemic heart disease))) AND (((Hb) OR ((Hemoglobin)) OR
((Hb concentration))) OR ((Hb)))) AND (((((Death) OR ((Mortality))
OR ((kidney failure)) OR ((outcomes)) OR ((Cardiovascular
Outcome)))) AND ((Humans[Mesh]) AND (adult[MeSH]))) AND
(((HemoglobinlevelsAND((Humans[Mesh])AND(adult[MeSH]))))
OR ((Hemoglobin levels normal AND ((Humans[Mesh]) AND
(adult[MeSH])))) AND ((Humans[Mesh]) AND (adult[MeSH]))))
AND ((Humans[Mesh]) AND (adult[MeSH]))
```

Como se observa en el diagrama de flujo, inicialmente fueron identificados 260 estudios; 2 revisores HO y EB verificaron de manera independiente la totalidad de los resúmenes, teniendo en cuenta los siguientes criterios de selección: que fueran estudios de casos y controles o de cohorte; que estos incluyeran a pacientes de cirugía cardíaca de revascularización o recambio valvular; además, que comparasen

niveles de hemoglobina subóptimos con niveles de hemoglobina normales en los desenlaces de mortalidad, falla renal y estancia en cuidado intensivo, y se seleccionaron los estudios adecuados para extraer la información.

Extracción de la información

Para cada uno de los estudios se extrajeron los datos acerca del tipo de población, las categorías de los niveles de hemoglobina comparados, los tipos de desenlaces reportados y los niveles de hemoglobina que se consideraron normales. Tal proceso se realizó por HO y EB, de manera independiente. Los desacuerdos se resolvieron por consenso.

Análisis de la información

El análisis de los resultados de los estudios individuales se realizó mediante los paquetes estadísticos CMA (Biostat, 14 North Dean Street, Englewood, NJ 0763) y STATA 9.0. Para obtener las medidas de resumen se utilizaron los *odds ratio* de presentación de eventos cardiacos y de mortalidad cuando se comparaba a los pacientes con niveles bajos de hemoglobina y valores normales. Estas medidas se combinaron utilizando el modelo de efectos fijos y aleatorios para desenlaces binarios.

De acuerdo con lo que se había planeado, se realizaron análisis de subgrupos dentro de las diferentes categorías de población, tales como los de los diferentes niveles de hemoglobina tenidos en cuenta, para las medidas de resumen de los estudios que informaron la mortalidad. De la misma manera se procedió para los estudios que informaron los desenlaces de eventos adversos.

La heterogeneidad fue valorada mediante los gráficos de selva y la pruebas Q e I², para cada uno de los análisis de subgrupos, con el fin de determinar las fuentes de heterogeneidad; igualmente, se realizó un análisis de sensibilidad de la medida de resumen para aquellos estudios que ajustaron sus resultados por severidad y comorbilidad, y se comparó dicho análisis con el resultado de los estudios que no los ajustaron^{1,6-15}.

Resultados

Como se observa en el diagrama de flujo (fig. 1), 11 estudios cumplieron con los criterios de inclusión; dos de ellos incluyeron a pacientes de revascularización miocárdica; otros dos no discriminaron el tipo de cirugía cardiaca y otro más incluyó a pacientes de reemplazo valvular⁸.

Los estudios también se diferenciaron en cuanto a las variables que tuvieron en cuenta en el ajuste, así como en los puntos de corte de la hemoglobina para comparar a pacientes anémicos y no anémicos (tabla 1). Es así como en el estudio realizado por Kulier et al.¹⁶ se realiza un ajuste por el puntaje de Euroscore < 4 y ≥ 4, al igual que el número de unidades transfundidas; así se encuentra una asociación con los efectos adversos cardiacos y no cardiacos, a partir de hemoglobina por debajo de 11 g/dl.

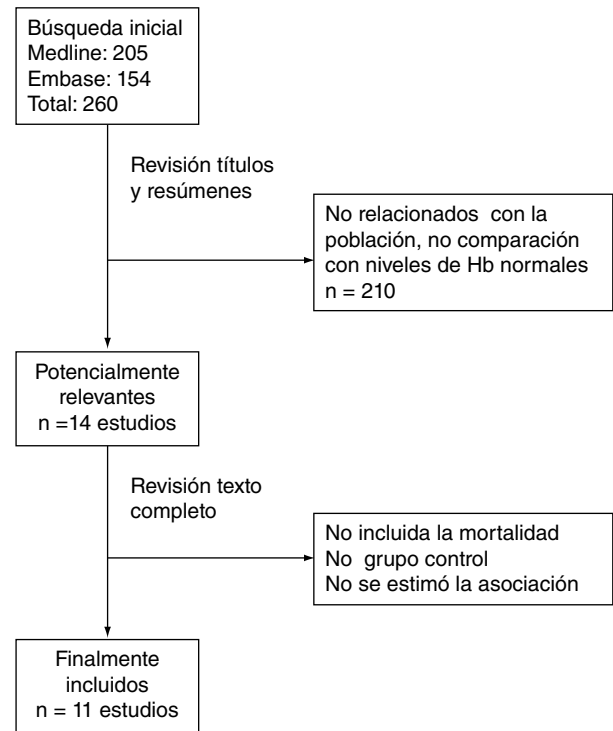


Fig. 1 – Diagrama de flujo del proceso de identificación de los estudios

Zindrou⁷ determina la mortalidad en los pacientes con Hb ≤ 10 g/dl, y la compara con los pacientes con Hb > 10 g/dl. Por otra parte, Cladellas⁸ estudia a 201 pacientes que son llevados a reemplazo valvular, con el fin de determinar cuál es el valor de hemoglobina que predice mejor la mortalidad; encontró como punto de corte Hb de 12 g/dl; luego, Hb < 12 g/dl fue un factor de riesgo independiente de mortalidad en este grupo de pacientes.

Karkouti¹⁰ toma como punto de corte hemoglobina por debajo de 12,5 g/dl; a los pacientes con dicha característica se los consideró anémicos y se los comparó con pacientes no anémicos en los desenlaces de mortalidad hospitalaria, accidente cerebrovascular o falla renal aguda, cuando se ajusta por variables de confusión, como comorbilidad, factores quirúrgicos, institución o transfusión.

Finalmente, Melanie L. Bell¹³ utiliza en su población estudiada diferentes categorías de hemoglobina; no encontró diferencias en la mortalidad, mas sí en la morbilidad con Hb > 10 ajustando por comorbilidad.

Con base en lo expuesto, se puede observar que cada estudio utilizó diferentes puntos de corte para definir anemia. Adicionalmente, cada uno de los estudios incluyó diferentes variables para el ajuste estadístico; más aún, ninguno de ellos establece el tiempo dentro del cual se instaura la anemia preoperatoria, y ello podría ser el resultado de una condición aguda o crónica.

Lo anterior también podría estar explicando la heterogeneidad referente a los resultados tan distintos en los diferentes estudios, como se puede apreciar en la figura 2 y la tabla 2, donde se presentan, mediante los gráficos de bosque⁸, las medidas de resumen para los diferentes estudios que reportaron la

Tabla 1 - Estudios publicados evaluando la hemoglobina preoperatoria y desenlaces en cirugía cardiovascular

Autor, año, ref.	Población ¹	Desenlace	Categorías de hemoglobina			Odds ratio (IC 95%)	Ajustado	Transfusión
			N	Exposición	N			
Carson JL 1996 ¹	Cirugía cardiaca con bomba No trasfundidos	Mortalidad	547	< 12	1.411	≥ 12	No	No
Magovern 1996 ⁶	Cirugía revascularización Trasfundidos	Mortalidad	235	< 12	1.567	≥ 12	Sí	Sí
D. Zindrou, 2002, ⁷	Cirugía electiva de revascularización	Mortalidad	53	< 10	2.006	> 10	Sí	Sí
M. Cladellas, 2006, ⁸	Trasfundidos Cirugía valvular	Complicación mayor: falla cardiaca, accidente cerebrovascular, falla renal (30 días)	42	< 12	159	≥ 12	Sí	Sí
A. Kulier, 2007, ⁹	Cirugía electiva de revascularización	Mortalidad (30 días)	2	< 12	159	≥ 12	3,23 (1,09, 9,)	No
K. Karkouti, 2008, ¹⁰ Van Straten, 2009 ¹¹	Cirugía cardiaca con bomba	Eventos cardiacos (infarto miocárdico, falla cardiaca)	176	< 10	1.835	> 14	Sí	Sí
		Eventos no cardiacos	263	10 a 11				0,87 (0,64, 1,19)
			263	11 a 12				0,90 (0,70, 1,15)
			512	11 a 12				0,92 (0,77, 1,10)
			848	12 a 13				0,95 (0,84, 1,07)
			1.170	13 a 14				0,97 (0,91, 1,04)
			176	< 10	1.835	> 14		1,95 (1,32, 2,89)
			263	10 a 11				1,71 (1,25, 2,34)
			512	11 a 12				1,49 (1,18, 1,89)
			848	12 a 13				1,31 (1,12, 1,53)
K. Karkouti, 2008, ¹⁰ Van Straten, 2009 ¹¹	Cirugía cardiaca con bomba	Accidente cerebro vascular	515	< 12,5	515	≥ 12,5	Sí	No
		Mortalidad	515	< 12,5	515	≥ 12,5	Sí	No
		Mortalidad (30 días)	635	< 12	4.392	> 13 a < 14,5	Sí	Sí
		Mortalidad (30 días)	973	12 a 13	4.392	> 13	2,20 (1,5, 3,2)	
		Mortalidad hospitalaria	95	< 12	132	≥ 12	2,33 (1,9, 2,6)	No
Y. Carrascal, 2009 ¹²	Reemplazo valvular Cirugía electiva de revascularización	Mortalidad hospitalaria	95	< 12	132	≥ 12	No	Sí
Bell ML, 2008 ¹³	Cirugía electiva de revascularización	Mortalidad (30 días)	1.328	< 10	35.330	> 10	Sí	Sí
		Evento mayor, accidente cerebrovascular, endocarditis,	1.328	< 10	35.330	> 10	1,20 (1,02, 1,43)	Sí
Luca De Santo 2009 ¹⁴	Revascularización	Falla renal	320	< 12	727	≥ 12	Sí	No
		Falla renal	320	< 13	727	≥ 13	2,06 (1,14, 3,70)	Sí
M. Riera 2009 ¹⁵	Revascularización	Mortalidad	320	< 12	727	≥ 12	No	No
		Mortalidad	215	< 13	408	≥ 13	2,8 (2,0, 7,3)	No
M. Ranucci 2010	Revascularización	Mortalidad	215	< 12/< 13	408	≥ 12/> 13	No	Sí
		Mortalidad Falla renal		< 12/< 13	2.891	≥ 12/> 13	1,26 (0,210, 7,65) 0,92 (0,84-1,0) 0,92 (0,84-0,99)	Sí

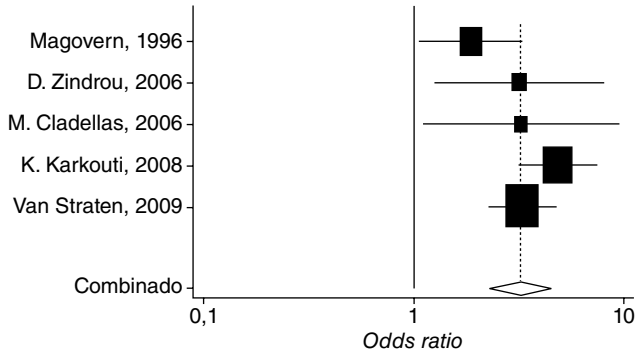


Fig. 2 – Metaanálisis de los estudios que evalúan la mortalidad en los pacientes cardiovasculares anémicos cuando se los compara con los no anémicos; desenlace ajustado por severidad y comorbilidad.

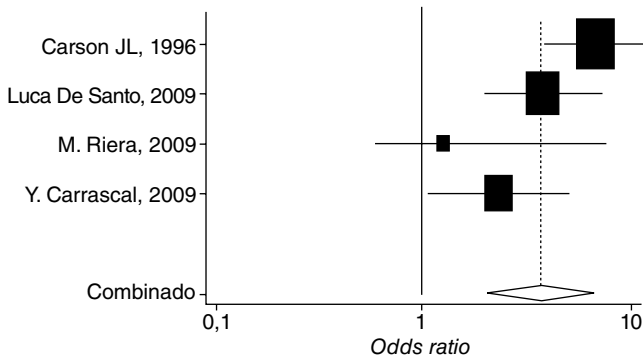


Fig. 3 – Metaanálisis de los estudios que evalúan la mortalidad en los pacientes cardiovasculares anémicos cuando se los compara con los no anémicos; desenlace no ajustado.

mortalidad de manera independiente ajustando por severidad y comorbilidad, y no ajustados, y, adicionalmente los valores de los estimativos obtenidos mediante los modelos de efecto fijo y aleatorio.

Finalmente, se exploró el sesgo de publicación mediante la apreciación gráfica de la dispersión de los estudios, teniendo en cuenta la distancia respecto a la medida de resumen de acuerdo con su precisión, tal como se puede apreciar en la figura 3.

Discusión y conclusiones

Son varios los estudios en el paciente cardiovascular que sustentan el hallazgo de que la anemia preoperatoria está asociada al aumento de los eventos adversos; sin embargo, dichos resultados pueden tener la confusión del efecto de la bomba y de la comorbilidad presente en los pacientes^{1,4,7,17-20}.

Los resultados de los estudios que se combinaron provienen, a su vez, de estudios que evaluaron la hemoglobina preoperatoria y ajustaron por las diferentes comorbilidades. El estimativo puntual del riesgo es conclusivo en cuanto a que los bajos niveles de hemoglobina preoperatoria se constituyen en un factor de riesgo de mortalidad y morbilidad para los pacientes que son llevados a cirugía cardiovascular.

Se ha demostrado el beneficio de la corrección de la anemia preoperatoria en pacientes con cáncer o cirugía de ortopedia: estos han disminuido la tasa de complicaciones postoperatorias al ser tratados con eritropoyetina²¹; sin embargo, el valor de hemoglobina para el cual se debe transfundir no ha sido bien establecido, pues debe tenerse en cuenta que está plenamente documentado que la transfusión aumenta el riesgo de presentación de eventos adversos²². La recomendación general es que por debajo de hemoglobina de 7-8 g/dl se deberá transfundir.

Por otra parte, a raíz de un estudio realizado a 179 pacientes de cirugía cardiovascular, Karkouti¹⁰ no encuentra diferencias entre los riesgos de desenlaces adversos con estos niveles de hemoglobina preoperatorios, mas sí con la disminución de la hemoglobina en un 50% respecto a los niveles de hemoglobina basales²³.

El riesgo de mortalidad en los pacientes anémicos desaparece cuando se ajusta por variables de confusión, como la edad, la enfermedad vascular periférica, la disfunción renal, el infarto de miocardio previo o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica¹³. Aunque por otra parte es difícil de controlar el sesgo por indicación de los estudios que reportan la asociación entre anemia y desenlaces adversos en pacientes que requieren ser transfundidos, es importante resaltar la importante cantidad de estudios que asocian la transfusión con el aumento de los desenlaces adversos, como neumonía, mediastinitis, disfunción renal, mortalidad y disminución de la supervivencia²⁴⁻⁴⁰.

Tabla 2 - Análisis de subgrupos de los Odds Ratio de mortalidad de acuerdo a si los resultados de los estudios son ajustados o no ajustados

Datos ajustados	Estudios n	Pacientes n	Medida de resumen odds ratio (IC 95%) Efectos fijos	Medida de resumen odds ratio (IC 95%) Efectos aleatorios	Heterogeneidad I ² %	P-valor
Sí	6	12.375	3,33 (2,61-4,25)	3,23 (2,28-4,56)	41,6	0,144
No	4	5.790	4,19 (2,91-6,02)	3,68 (2,02-6,70)	55,6	0,08

I²%; porcentaje de la varianza que es atribuida a la heterogeneidad entre los estudios.

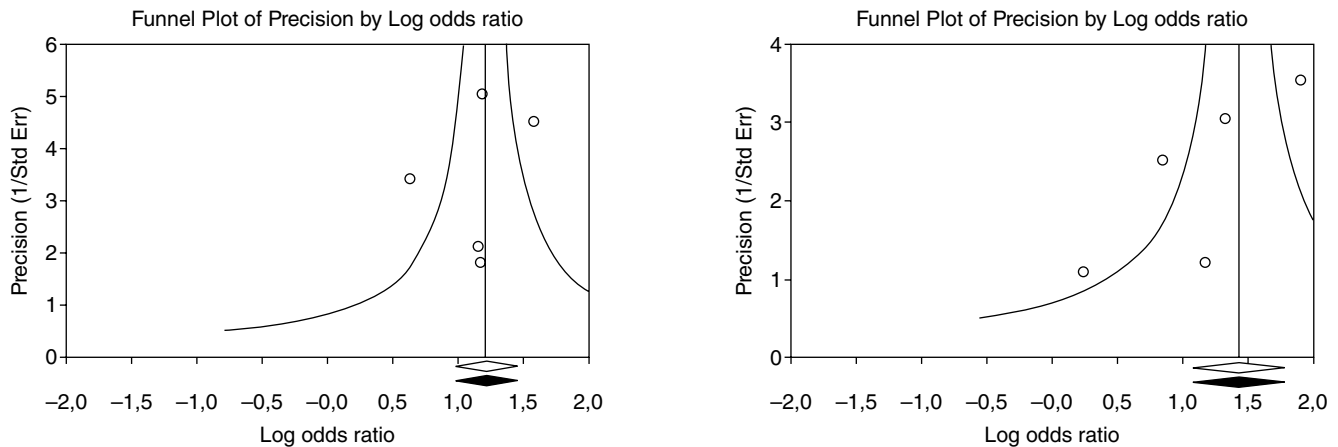


Fig. 4 – Valoración del sesgo de publicación mediante el gráfico de embudo.

En el lado izquierdo están representados los estudios cuyos valores fueron ajustados y en el lado derecho los que no se ajustaron.

Conflictos de interés

Ninguno declarado.

Fuente de financiación: recursos propios de los autores.

REFERENCIAS

- Carson JL, Duff A, Poses RM, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet*. 1996;348:1055-60.
- Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:818-27.
- Hardy JF, Martineau R, Couturier A, et al. Influence of haemoglobin concentration after extracorporeal circulation on mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 1998;81 Suppl 1:S38-45.
- Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH. Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 1993;21:860-6.
- McKechnie RS, Smith D, Montoye C, et al. Prognostic implication of anemia on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2004;110:271-7.
- Magovern JA, Sakert T, Magovern GJ, et al. A model that predicts morbidity and mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1147-53.
- Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP. Preoperative haemoglobin concentration and mortality rate after coronary artery bypass surgery. *Lancet*. 2002;359:1747-8.
- Cladellas M, Bruguera J, Comin J, et al. Is pre-operative anaemia a risk marker for in-hospital mortality and morbidity after valve replacement? *Eur Heart J*. 2006;27:1093-9.
- Kulier A. Anemia and morbidity and mortality in coronary bypass surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2007;20:57-64.
- Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study. *Circulation*. 2008;117:478-84.
- van Straten AH, Hamad MA, van Zundert AJ, et al. Preoperative hemoglobin level as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: a comparison with the matched general population. *Circulation*. 2009;120:118-25.
- Carrascal Y, Maroto L, Rey J, et al. Impact of preoperative anemia on cardiac surgery in octogenarians. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;10:249-55.
- Bell ML, Grunwald GK, Baltz JH, et al. Does preoperative hemoglobin independently predict short-term outcomes after coronary artery bypass graft surgery? *Ann Thorac Surg*. 2008;86:1415-23.
- De Santo L, Romano G, Della Corte A, et al. Preoperative anemia in patients undergoing coronary artery bypass grafting predicts acute kidney injury. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138:965-70.
- Riera M, Ibáñez J, Molina M, et al. Anemia preoperatoria en la cirugía coronaria: ¿un factor de riesgo? *Med Intensiva*. 2009;33:370-6.
- Kulier A, Levin J, Moser R, et al. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2007;116:471-9.
- Fang WC, Helm RE, Krieger KH, et al. Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation*. 1997;96 Suppl II:194-9.
- Ferraris VA, Ferraris SP. Risk factors for postoperative morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;111:731-8.
- Rady MY, Ryan T, Starr NJ. Perioperative determinants of morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care Med*. 1998;26:225-35.
- Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, et al. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:1438-50.
- Drueke TBE, Eckardt KU, Frei U, et al. Does early anemia correction prevent complications of chronic renal failure? *Clin Nephrol*. 1999;51:1-11.

22. Hebert PC, Yetisir E, Martin C, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med*. 2001;29:227-34.
23. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, et al. The influence of baseline hemoglobin concentration on tolerance of anemia in cardiac surgery. *Transfusion*. 2008;48:666-72.
24. Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion*. 1999;39: 1070-7.
25. Mohnle P, Snyder-Ramos SA, Miao Y, et al. Postoperative red blood cell transfusion and morbid outcome in uncomplicated cardiac surgery patients. *Intensive Care Med* 2011;37:97-109.
26. Dardashti A, Ederoth P, Algotsson L, Bronden B, Luhrs C, Bjursten H. Blood transfusion after cardiac surgery: is it the patient or the transfusion that carries the risk? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:952-61.
27. Scott BH, Seifert FC, Grimson R. Blood transfusion is associated with increased resource utilisation, morbidity and mortality in cardiac surgery. *Ann Card Anaesth*. 2008;11:15-9.
28. Paone G, Brewer R, Theurer PF, Bell GF, Cogan CM, Prager RL. Preoperative predicted risk does not fully explain the association between red blood cell transfusion and mortality in coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143:178-85.
29. Dorneles CC, Bodanese LC, Guaragna JC, et al. The impact of blood transfusion on morbidity and mortality after cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2011;26:222-9.
30. van Straten AH, Kats S, Bekker MW, et al. Risk factors for red blood cell transfusion after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;24:413-7.
31. van Straten AH, Bekker MW, Soliman Hamad MA, et al. Transfusion of red blood cells: the impact on short-term and long-term survival after coronary artery bypass grafting, a ten-year follow-up. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;10:37-42.
32. Roth JV. Blood transfusion and survival in cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2010;112:761-2.
33. Gross I, Shander A, Waters JH. The evidence shows that allogeneic transfusion is associated with reduced survival after coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology*. 2010;112: 760-1.
34. Koch C, Li L, Figueroa P, Mihajevic T, Svensson L, Blackstone EH. Transfusion and pulmonary morbidity after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:1410-8.
35. Rogers MA, Blumberg N, Saint SK, Kim C, Nallamothu BK, Langa KM. Allogeneic blood transfusions explain increased mortality in women after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J*. 2006;152:1028-34.
36. Surgenor SD, Kramer RS, Olmstead EM, et al. The association of perioperative red blood cell transfusions and decreased long-term survival after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2009;108: 1741-6.
37. Whitson BA, Huddleston SJ, Savik K, Shumway SJ. Risk of adverse outcomes associated with blood transfusion after cardiac surgery depends on the amount of transfusion. *J Surg Res*. 2010;158:20-7.
38. Gardner TJ. To transfuse or not to transfuse. *Circulation*. 2007;116:458-60.
39. Yap CH, Lau L, Krishnaswamy M, Gaskell M, Yip M. Age of transfused red cells and early outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2008;86:554-9.
40. Engoren M, Habib RH, Hadaway J, et al. The effect on long-term survival of erythrocyte transfusion given for cardiac valve operations. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:95-100.