

UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA



LAS TRANSFUSIONES EN LA HISTORIA

Patricia Buzón Díaz



DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

LAS TRANSFUSIONES EN LA HISTORIA

TRABAJO DE FIN DE GRADO DE CARÁCTER BIBLIOGRÁFICO

AUTORA: PATRICIA BUZÓN DÍAZ

TUTORA: CONSOLACIÓN MARTÍNEZ GARCÍA

LUGAR: FACULTAD DE FARMACIA

GRADO EN FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

SEPTIEMBRE, 2021

RESUMEN

Las transfusiones son actos médicos gracias a los cuales se han salvado miles de vidas, para ello se sigue un método protocolizado en el que la sangre pasa por procesos de extracción, conservación, fraccionamiento, preservación y transfusión. Los componentes sanguíneos deben presentar unas características de hemocompatibilidad de los grupos ABO y el factor Rh, así como la visualización de anticuerpos irregulares además del control de enfermedades transmitidas por la sangre para poder ser aceptados.

La sangre siempre ha sido fuente de vida, y en este trabajo plasmamos la historia de cómo se pudo llegar a dominar las técnicas de transfusión. Desde la antigüedad, dicho fluido se veía como un elemento de poder que podía dar o quitar la vida, usando medios como la sangría o la ingesta de sangre. No será hasta el siglo XVII cuando irán tomando forma los primeros experimentos que servirán para asentar los fundamentos básicos de la transfusión, primero realizándose experimentos en animales (Richard Lower) y, posteriormente, en personas (Jean Baptiste Denys).

El siglo XVIII supuso un letargo para su desarrollo debido a la prohibición de dicha técnica y no fue retomada hasta el siglo XIX, en el que gracias a los descubrimientos y avances en la ciencia, se pudo realizar de manera exitosa la primera transfusión vena a vena (James Blundell). Se trabajó en un método de transfusión directo y se empezaron a solucionar los problemas de incompatibilidad, gracias al descubrimiento de los grupos sanguíneos ABO por Karl Landsteiner, y posteriormente el factor Rh, además de solventar los problemas de coagulación. Como consecuencia de la Primera Guerra Mundial se empezaron a establecer los primeros depósitos de sangre, surgiendo así los bancos de hemocomponentes. Los descubrimientos fueron sucediéndose durante el siglo XX y XXI, convirtiendo la medicina transfusional en una técnica exitosa capaz de preservar vidas.

PALABRAS CLAVE: *sangre, transfusiones, donación.* Todas ellas combinadas con la palabra *historia.*

Agradecimientos:

En primer lugar quiero agradecer el esfuerzo y dedicación que mi tutora Consolación Martínez García ha tenido a lo largo de todo este proyecto. Ha hecho que el último esfuerzo de la carrera sea satisfactorio y agradecido, ayudando a construir este trabajo que con constancia y empeño hemos creado.

Agradecerle tanto al coordinador del Centro de Transfusión Rafael Lebrero Ferreiro como al Laboratorio de Hematología y Hematoterapia del HUC (Tenerife), no solo por la información cedida, sino por el trato y el ofrecimiento recibido por ambos.

Quiero agradecerle a mi familia el apoyo constante que me ha dado en todos estos años de carrera, animándome en todo aquello que me apasiona y brindándome siempre una mano para ayudarme. “No se escribe nada de los cobardes”, gracias papá.

Este trabajo está dedicado a la Farmacia Méndez Delgado (Tenerife). Con ellos he cerrado mi última etapa y me han abierto las puertas al mundo que se abre con ella. Espero que mi carrera laboral sea tan bonita y gratificante como han sido estos meses de aprendizaje con ellos.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. OBJETIVOS.....	9
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	9
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	11
4.1. Antecedentes.....	11
4.2. Siglo XVI y XVII.....	14
4.3. Siglo XVIII.....	21
4.4. Siglo XIX.....	22
4.6. Siglo XX.....	26
5. CONCLUSIONES.....	33
6. BIBLIOGRAFÍA.....	35

1. INTRODUCCIÓN

La salud es un concepto de bienestar físico, mental y social al que la población tiende en su máxima expresión. Para ello los profesionales sanitarios trabajan conjuntamente, tanto para proteger como para mejorar la salud mundial.

Para conseguir una población saludable, los problemas más frecuentes sobre los que trabaja la medicina son la infección, el dolor y la hemorragia (Marrón-Peña, 2017). Dentro del amplio abanico de campos que abarca la medicina, nos encontramos con la medicina transfusional, una importante rama del abordaje terapéutico. La transfusión es una acción terapéutica salvadora, aun así entre el 5 y el 58% de los casos se considera inadecuada por los problemas que conlleva su utilización, por lo que su uso queda restringido cuando las demás opciones de curación son insuficientes o inapropiadas (Nuñez, 2016).

Para poder ubicarnos, definiremos la transfusión sanguínea como el traspaso de un líquido, en especial sangre o componentes sanguíneos, de un sujeto donador a otro receptor (Arbona et al., 2015). Se considera un tratamiento paliativo y no radical o curativo, ya que no erradica la enfermedad o trastorno que ha causado la falta de hemocomponentes (anemia, hemorragia..) sino que únicamente subsana los síntomas causados al restablecer los componentes deficitarios (Brome et al., 2021).

La medicina transfusional es una rama multidisciplinar que consta de una serie de pasos dirigidos a la obtención segura y de calidad de componentes sanguíneos y la uniformidad de unos requisitos mínimos en cada paso de la cadena transfusional, regulados por un marco legal que en España tiene su pilar básico en el *Real Decreto 1088/2005 de 16 de septiembre por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión*. Esta regulación incluye los procesos de obtención, donación, conservación, procesamiento, transfusión, suministro, distribución y fraccionamiento de la sangre y sus derivados (Palma, 2018).

La donación tiene un carácter voluntario, anónimo y no remunerado, esto es así ya que es determinante a la hora de la obtención de hemocomponentes, pues se podría falsificar u omitir información esencial al ser retribuida.

Dicha actividad tiene tanta importancia, ya que a pesar de los avances médico-científicos (actualmente se realizan transfusiones autólogas y se estudia la obtención de sangre artificial), la única fuente disponible y fiable de componentes sanguíneos sigue siendo la donación.

Para hacernos una idea de la magnitud de esta práctica, mostramos una serie de datos cedidos por el Centro de Transfusión, Tejidos y Células de Sevilla, dirigido por el coordinador médico Rafael Lebrero Ferreiro:

En 2020 se registraron en Andalucía un total de 277.765 donaciones de componentes sanguíneos de las que 262.734 unidades corresponden a donaciones de sangre total y 15.031 a aféresis (donaciones selectivas de plasma y plaquetas). En la provincia de Sevilla se han registrado en el año 2020 un total de 62.370 donaciones de sangre y 1.986 de plasma.

El número de donaciones diarias para cubrir las necesidades hospitalarias y tener reservas suficientes estarían entre las 270-300 donaciones diarias. Las donaciones son suficientes pero el inconveniente principal es el mantenimiento de las reservas, debido a que los donantes no responden durante todo el año de la misma manera ya que hay periodos, como la época estival, en el que las donaciones caen y hacen peligrar los depósitos de sangre.

Hoy en día la medicina transfusional se basa en la terapia de hemocomponentes que se rige por tres principios básicos: se deben identificar las causas de las deficiencias, solamente se debe administrar el componente deficitario y deberá existir la máxima seguridad en el producto sanguíneo y a la hora de su administración (Palma, 2018).

Además, es esencial conocer la hemodinámica de las transfusiones, sus indicaciones y contraindicaciones según la patología. Así, la transfusión se utiliza con tres razones fundamentalmente: la reposición del volumen sanguíneo, reponer la capacidad de oxigenación y recuperación de la hemostasis (Valle et al., 1996).

Para conseguir estos objetivos, nos encontramos diferentes hemocomponentes con los que se puede trabajar (Palma, 2018; Valle et al., 1996):

- **Sangre completa:** es la unidad de sangre tal como es captada. Se utiliza para incrementar la masa eritrocítica, plasmática y para la coagulación.
- **Sangre total reconstituida:** resulta de la unión de un paquete globular y un volumen corriente de plasma fresco congelado. Sirve para aumentar la masa eritrocítica en anemias.
- **Concentrado de plaquetas:** se prepara a partir de la sangre entera no refrigerada y se separa el plasma rico en plaquetas. Para el sangrado por trombocitopenia o trombopatía.

- **Concentrado de hematíes:** corresponde a la unidad de sangre entera a la cual se extrae la mayor parte del plasma. Utilizada para incrementar la masa eritrocítica disminuyendo el riesgo de reacción alérgica y febril, debido a las proteínas plasmáticas.
- **Plasma fresco congelado:** se trata de plasma con anticoagulante como conservante almacenado a -18°C. Utilizado para el tratamiento de trastornos de la coagulación.
- **Crioprecipitado:** concentrado de proteínas de alto peso molecular obtenido del plasma fresco congelado. Para el tratamiento de la hemofilia A y deficiencias de coagulación.

Para el proceso de donación, fuente de todos estos hemocomponentes, se exigen tanto unas condiciones físicas como sanitarias. Las condiciones físicas se comprueban con la información que es recogida previa a la donación. El individuo debe predisponer de unos valores mínimos de hemoglobina, leucocitos y plaquetas, además de obtener datos de su edad, presión arterial, peso y temperatura para poder ser aceptado como donante (Valle et al., 1996). En cuanto a las condiciones sanitarias, tienen como objetivo garantizar la seguridad tanto del donante como del receptor, mediante el examen de posibles causas de exclusión a través de una entrevista personal y documentación escrita. Se excluyen definitivamente determinadas situaciones como son: padecimiento de enfermedades infecciosas (VIH,VHB,VHC), cáncer, epilepsia y diabetes.

Además puede haber exclusiones temporales, entre ellas: seis meses tras haber pasado un embarazo, toxoplasmosis o mononucleosis, un mes tras el tratamiento con isotretinoína o finasteride, una semana tras una extracción dental (Real Decreto 1088/2005).

Una vez comprobado que el donante cumple con las condiciones mínimas exigidas, se procede a la extracción y el posterior análisis y realización de una secuencia de determinaciones que se encuentran regidas por ley y otras que son de elección para determinados pacientes (Arbona, 2015):

1. Grupo sanguíneo ABO y Rh
2. Escrutinio de anticuerpos irregulares antieritrocitarios
3. Pruebas para la detección de agentes infecciosos: sífilis, antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana I/II, anticuerpos contra el virus de la hepatitis C, detección genómica directa del VHC
4. Otras pruebas que se consideren necesarias para situaciones epidemiológicas concretas

Aun realizando correctamente las determinaciones siempre existe un riesgo inherente de infección en el proceso de transfusión, así que es responsabilidad del médico decidir cuándo se requiere el traspaso de sangre (Brome et al., 2021).

Ocasionalmente, pueden darse reacciones transfusionales causadas por la destrucción de glóbulos rojos al ser detectados por el sistema inmune como extraños. Estas reacciones hemolíticas se clasifican en dos grupos: agudas y tardías. Ambas son debidas a la incompatibilidad de la sangre tanto por los grupos ABO como por el factor Rh y hace que el proceso de transfusión deba ser parado de manera inmediata (Gestern, 2019).

El siguiente paso es la preservación de la sangre el tiempo suficiente para poder ser transferida al paciente receptor. Se realiza en bolsas de sangre con unas condiciones de conservación y almacenamiento que varían en función del anticoagulante utilizado y de las características propias de los componentes sanguíneos. Las bolsas actuales de extracción son de plástico (plastificante DEHP en extracciones convencionales y poliolefina para algunos componentes sanguíneos). Es un sistema cerrado que permite obtener la sangre y separar los componentes sanguíneos de manera estéril al tener conectadas bolsas satélites. Tiene un volumen aproximado de 520 ml, en el que 450 ml es de sangre y 60-70 ml es de solución conservadora y anticoagulantes (Ladrón et al., 2004).

El equipo necesario para este proceso son congeladores y refrigeradores específicos para la utilización en bancos de sangre. El anticoagulante (ácido cítrico/citrato) produce una quelación con el Ca iónico para mantener la sangre en estado líquido y a un valor de pH adecuado. Las soluciones que se utilizan son variadas (ACD,CDP,CDP-A...) pero todas ellas tienen una composición común en las que se utiliza como base dextrosa, fosfato y adenina en diferentes concentraciones (Ladrón et al., 2004).

En general, la sangre, los glóbulos rojos y el plasma se conservan a 4°C para un máximo de 42 días (si se añade CPD el tiempo de conservación es 21 días y si al CDP le adicionamos adenina aumenta a un máximo de 35 días). Los preparados de plaquetas y crioprecipitados se conservan a temperatura ambiente (24°C) durante 5 días pudiendo aumentar a 7 días si se emplean técnicas de reducción de contaminación bacteriana (Rodríguez, 2004).

Es imprescindible que el transporte desde el centro de transfusión al servicio de transfusión sea rápido y que se realice en unas condiciones precisas para asegurar las óptimas condiciones para cada componente sanguíneo, siendo la temperatura para hematíes entre 1-10°C y de plaquetas entre 18-24°C (Arbona et al., 2015).

Una vez llegado al centro, el último paso consiste en la transfusión al paciente receptor. Para la administración, se utiliza un equipo estéril libre de pirógenos y un filtro con capacidad para retener coágulos, fibras y partículas dañinas. De igual manera se controla la vía de infusión, en el que se utiliza siempre el mínimo calibre de la aguja, prestando especial atención en pacientes pediátricos y adultos con venas de tamaño reducido, ya que se requiere un calibre menor (esto significa un flujo más lento). La velocidad de infusión, un parámetro que hay que controlar en todo el proceso, es proporcional al calibre de la aguja. Los primeros 15 minutos se realiza a una velocidad lenta y con un control constante, ya que es el periodo donde nos encontramos las reacciones hemolíticas agudas.

También hay que tener en cuenta el tiempo requerido, ya que si se superan las 4 horas favorece la contaminación microbiana. El tiempo se adapta según las características del paciente, siendo aumentado en individuos con hipovolemia y reducido en personas con una reserva cardiorrespiratoria baja.

En general el tiempo de infusión para hematíes (volumen de 200 a 300ml) es en torno 60-120 minutos, las plaquetas (200-400 ml) de 20 a 40 minutos y el plasma (300-400 ml) de 30 a 60 minutos (Arbona et al., 2015).

Los medios de extracción, control y conservación se han ido adaptando a los tiempos y son consecuencia de la experiencia acumulada y los avances científicos aplicables. La seguridad que ofrecen estos procesos en la actualidad es fruto de ellos, pero no siempre fue así. Las transfusiones tienen una larga historia a sus espaldas poco conocida y eso vamos a tratar en este TFG, su historia, desde que surge la idea original y las vicisitudes que pasaron hasta llegar al siglo XX donde se pusieron los medios para que esta técnica de rescate sea segura, eficaz y precisa.

2. OBJETIVOS

A través de la revisión histórica procedente de diferentes bases de datos, buscamos documentar la historia de las transfusiones sanguíneas, para poder plasmarla de una manera lógica y ordenada, para así mostrar al lector de forma clara los diferentes acontecimientos que llevaron al desarrollo de la medicina transfusional.

Dentro del principal objetivo, profundizaremos en los siguientes temas:

- Datar en el tiempo los acontecimientos más relevantes que permitieron el desarrollo de las transfusiones.
- Conocer la historia de las diferentes técnicas y procedimientos, centrándonos principalmente en la evolución que sufrieron, pasando de ser técnicas rudimentarias y arriesgadas a ser técnicas más complejas, sofisticadas y certeras, a medida que se iba profundizando en el estudio de las transfusiones.
- Estudiar los personajes que hicieron posible la creación de la medicina transfusional, así como su contexto histórico, los errores y los impedimentos que acaecieron en la realización de sus estudios.
- Dar a conocer el impacto que esta práctica tiene en la salud.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para su elaboración, hemos dividido el trabajo en dos partes diferenciadas que se rigen según el tipo de búsqueda documentada:

- **La introducción.** Se caracteriza por tener un contenido actualizado, en el que se detallan las técnicas que se utilizan en el presente, por lo que nos interesa una búsqueda bibliográfica. Esto es así porque limitamos las fuentes en base al año de publicación, recogiendo los documentos más recientes posibles.
- **Resultados y discusión.** En este apartado se aborda la historia de las transfusiones, por lo que realizaremos una revisión histórica con una limitación temporal amplia, ya que nos interesa tener toda la información posible datada en el tiempo.

Una vez caracterizados los dos apartados podemos ver qué tipo de fuentes nos interesan más:

Introducción. Hemos optado por dos estrategias: la búsqueda bibliográfica a través de internet y la obtención de información cedida por dos centros de transfusión sanguínea.

Para las fuentes secundarias hemos utilizado el Catálogo FAMA de la Biblioteca de la US. En concreto, hemos seleccionado aquellas bases con carácter científico, que es lo que caracteriza este apartado.

Las bases de datos escogidas son: *Dialnet*, *Scopus*, *ÍNDICES-CSIC* y *Pub Med-Medline*. Además, también hemos utilizado como buscador *Google Scholar*. De todo ello hemos obtenido artículos, revistas, links, libros y guías oficiales. Por último, hemos hecho uso de páginas web oficiales de hemodonación, como es la página web de Cruz Roja, además de consultar el BOE.

En cuanto a la información no documentada, nos hemos puesto en contacto tanto con Banco de Sangre de Sevilla como con el Laboratorio de Hematología y Hemoterapia del HUC (Tenerife) para recabar información acerca del trabajo actual que se realiza en sus centros.

La utilización de libros y guías oficiales nos ha servido para asentar las bases de nuestro trabajo, así como las fuentes de datos para limitar y especificar la búsqueda, y gracias a los artículos, revistas, revisiones y links obtenidos en ellas, recabar información más específica. Gracias a la información ofrecida por los centros de transfusión y extracción hemos podido contrastar el trabajo real que se realiza con el procedimiento que se explican los libros, para verificar que lo que indican los textos coincide con el procedimiento real.

Resultados y discusión. Para ello, utilizamos igualmente el Catálogo FAMA y realizamos la búsqueda mayoritariamente por *Scielo* y *Dialnet*. También hemos obtenido información útil en *Medigraphic*, ya que es una base de datos de literatura biomédica. La información ha sido recabada en su mayoría de artículos, revistas y links. Por último, hemos consultado libros originales de los autores que se mencionan en este trabajo (traducidos al castellano) para poder exponer con claridad y objetividad sus ideas.

Es relevante el uso de criterios de exclusión para poder restringir la búsqueda y que sea acorde a nuestro interés, para ello diseñamos una serie de criterios que nos ayudarán en la exclusión:

- Hemos obviado de nuestra búsqueda toda aquella información que no siga los siguientes requisitos:
 - Todo documento de carácter no oficial o constatado.
 - Documentos de dudosa procedencia.
 - Documentos cuyo idioma sea diferente al castellano, inglés o italiano (en este caso no hemos encontrado ningún documento reseñable en italiano).

- La utilización de palabras claves para delimitar la búsqueda; en concreto se han utilizado las siguientes palabras: *sangre, transfusiones, donación*. Todas ellas englobadas en la palabra *historia*.
- En cuanto a la revisión bibliográfica, limitamos el año de publicación desde 1996 (es el documento más antiguo citado) hasta 2021. Hemos rechazado información anterior de 1996 ya que los procedimientos descritos tienen un carácter anticuado.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 ANTECEDENTES

Desde la existencia de la humanidad, el hombre siempre ha sido consciente del carácter vital de la sangre. No se conocía la procedencia de su poder, pero se tenía claro que era un elemento capaz de otorgar o arrebatar la vida. Esta referencia queda reflejada en la Biblia. En ella se manifiesta como Dios creó al hombre a partir de polvo y le insufló aliento de vida.

“Sólo cuídate de no comer la sangre, porque la sangre es la vida, y no comerás la vida con la carne” Deuteronomio 12:23

El Génesis, el Levítico, el Deuteronomio y el Talmud babilónico afirman la semejanza entre el alma y la sangre (Marrón-Peña, 2017). De hecho, en la cultura azteca la ofrenda más poderosa que se podía realizar era el sacrificio, ya que consideraban que el hombre estaba hecho a partir de componentes de los Dioses y de esta manera, la sangre retornaba a ellos (Caso, 1953).

No solo se veía a este fluido como un elemento de poder, sino que le concedían propiedades mágicas y poderosas. En el antiguo Egipto se realizaban baños de sangre para regenerar el organismo y recobrar el espíritu (Pérez, 2015) y los griegos regaban sus tierras con sangre para fertilizarlas. Se utilizaba también en el comercio, considerada como el elixir de la juventud en la Edad Media (Marrón-Peña, 2017).

Un suceso que data de 1492, cuenta como el Papa Inocencio VIII estaba críticamente enfermo debido a una insuficiencia renal crónica, que le llevaba a unos periodos de estupor y somnolencia severos. Stefano Infessura relata que, agotadas todas las alternativas terapéuticas de la época, recurrieron a Abraham Meyre, un médico judío. Sugirió cambiar la sangre vieja del pontífice por sangre joven, llena de vigor y salud. Consiguieron tres “voluntarios” otorgándole

a cada uno de ellos un ducado de oro como agradecimiento. El relato no especifica si la sangre fue suministrada oralmente o intentó ser introducida al torrente circulatorio del Papa, pero se considera el primer caso en la historia. Este relato inspiró a los científicos de la época, que comenzaron a dilucidar un método alternativo de administración de sustancias (Murillo-Gonález, 2019).

“Naturalis Historia” es un manuscrito escrito por Plinio el viejo (Roma, 77) en el que describe cómo la cultura romana utilizaba la sangre para el tratamiento de distintas enfermedades. Para curar la epilepsia, bebían sangre de los gladiadores, ya que creían que adquirirían el poder y la fuerza de la persona de la que provenía. A estos gladiadores se les conocía como “copas vivientes”.

Esta no es la única práctica que se realizaba, pues el procedimiento terapéutico más importante que se llevó a cabo fue la sangría, cuya utilización se extendió hasta el siglo XIX (Marrón-Peña, 2017). Consistía en la liberación de sangre controlada por medio de sanguijuelas, ventosas o cortes con fines curativos, ya que permitía la liberación del mal causante de la enfermedad. Su uso abarca desde la Prehistoria (forzaban la salida de los espíritus malignos), Grecia y Roma y el mundo árabe, extendiéndose finalmente por la sociedad europea (Montes, 2013).

Dicha práctica se basa en la teoría de los humores, aunque la sangría es anterior a esta idea. La teoría de los cuatro humores fue un sistema interpretativo desarrollado por Hipócrates para dar explicación a las enfermedades. El universo está formado por cuatro elementos básicos (aire, tierra, fuego y agua), los cuales forman los humores, cada uno con una propiedad específica (seco, húmedo, calor, frío). Estos humores son: la bilis amarilla, caliente y seca como el fuego; la bilis negra, fría y seca como la tierra; la flema, fría y húmeda como el agua y por último la sangre, caliente y húmeda como el aire (Góngora, 2005).

Para Hipócrates la sangría suponía la extracción de los humores malignos causantes de la enfermedad. Se utilizaba la sangría derivativa o repulsiva (flebotomía) dependiendo del tipo del mal que afectaba. En la figura 1 vemos como relacionaban el signo del zodiaco y el temperamento con el tipo de sangría a realizar.

<i>Signos</i>	<i>Dominan en</i>	<i>Sangría</i>
<i>Aries</i>	<i>La cabeza</i>	<i>Buena</i>
<i>Tauro</i>	<i>El cuello</i>	<i>Mala</i>
<i>Gémin</i>	<i>Los brazos</i>	<i>Mala</i>
<i>Cáncer</i>	<i>Los pechos</i>	<i>Indiferente</i>
<i>León</i>	<i>El corazón</i>	<i>Mala</i>
<i>Virgo</i>	<i>La barriga</i>	<i>Mala</i>
<i>Libra</i>	<i>Las nalgas</i>	<i>Buena</i>
<i>Escorp</i>	<i>Los genitales</i>	<i>Indiferente</i>
<i>Sagita</i>	<i>Los muslos</i>	<i>Buena</i>
<i>Caprie</i>	<i>Las rodillas</i>	<i>Mala</i>
<i>Acuari</i>	<i>Las espinillas</i>	<i>Buena</i>
<i>Piscis</i>	<i>Los pies</i>	<i>Indiferente</i>

Astronomía para hacer sangrías. *A los coléricos* es de mucho provecho la sangría que se hiciere estando la Luna en signos aqueos; como son Cáncer, Piscis y Escorpión en los quince grados postreros. *A los flemáticos* será de gran utilidad la sangría hecha estando la Luna en signos cálidos (excepto el León) como son Aries y Sagitario. *A los melancólicos* conviene sangrar al tiempo que la Luna estuviese en sinos aéreos (excepto Géminis) como son Libra y Acuario. *A los sanguíneos* se pueden sangrar en cualquier signo en que se hallara la Luna, guardadas las reglas de medicina y las advertencias astronómicas que se han dicho. Entre las cosas sujetas al Planeta Júpiter, este planeta tiene dominio en particular sobre la sangre y el esperma.

Figura 1: Diccionario Sanguíneo abreviado del librero Padilla, Sevilla (De Fabios, 2018)

Dicha teoría inspiró a muchos eruditos para el desarrollo de sus estudios. Un ejemplo fue Galeno de Pérgamo (129-216 d.C), médico y filósofo griego. El sistema médico creado por Galeno ha sido el más influyente a lo largo de toda la historia de la medicina. Su principal importancia reside en basar sus conocimientos en la observación y experimentación, ya que nunca se había hecho hasta el momento. Sus fundamentos se instauraron como premisas y fueron tomados durante casi diecisiete siglos con una autoridad indiscutible.

Asume la teoría hipocrática y a partir de esta clasifica los temperamentos en cuatro tipos: sanguíneo, colérico, melancólico y flemático. De ellos proceden el estado de ánimo y la conducta (Góngora, 2005).

También estableció una relación entre el estudio de la anatomía y la medicina, es decir, realiza una aplicación del saber para obtener un uso práctico de ella (Romero et al., 2011). Para Galeno, la sangre se forma en el hígado a partir de los alimentos ingeridos. La sangre venosa, que desde el hígado pasa al corazón, pasa a mezclarse con el aire que ingresa por la traquearteria hasta este punto, donde ocurre la neumatosis. La sangre se convierte en espíritu vital en el ventrículo izquierdo y una vez transformada, corre a través de las arterias llevando el calor innato. En la periferia se enfría y se coagula para transformarse en cada uno de los tejidos a los que llegó, con lo que termina su recorrido.

Esta concepción sobre el movimiento y la composición de la sangre permaneció inalterada durante siglos (Izaguirre, de Micheli, 2005). Este fue el obstáculo con el que los facultativos comprometidos con el avance de la ciencia lucharon por erradicar, llevándolos a realizar grandes sacrificios para defender sus ideas y enfrentar el escepticismo por parte de la sociedad.

4.2 SIGLO XVI Y XVII

Los conocimientos tecnológicos y científicos llegaron a alcanzar altos niveles de especialización en la era de la revolución científica. Fue una transformación en el pensamiento social que abarcó toda Europa entre los siglos XV y XVII lo que marcó el paso de la Edad Medieval a la Edad Moderna (Rei, 1978). La concepción de la Naturaleza y la forma de interactuar con ella cambió, orientándose de una manera más experimental. Nacieron así las primeras instituciones científicas en las que se comenzaron a realizar investigaciones de naturaleza experimental y orientadas metodológicamente. Esta revolución adquirió un carácter irreversible que condicionó el pensamiento universal, al crearse el Método Científico. Eruditos como Galileo Galilei, Kepler o Copérnico marcaron esta etapa y de esa manera originó lo que se conoce como la ciencia moderna (Iranzo, 2005). En este contexto, numerosos científicos realizaron estudios sobre la histología, fisiología y anatomía del aparato circulatorio y así fue como se descubrieron los fundamentos que impulsaron los primeros estudios sobre la transfusión.

Un paso decisivo para el avance de la medicina fue dejar atrás el pensamiento galénico que tan arraigado se encontraba en la sociedad. Uno de los primeros en rechazar estas ideas fue Andres Vesalio (1514-1564), padre de la Anatomía Moderna. Empezó su carrera estudiando a Galeno y defendiendo su doctrina, pero a medida que fue profundizando en sus estudios, gracias a las disecciones que él mismo realizaba, llegó a la conclusión de que Galeno cometió numerosos errores por utilizar la anatomía comparada, es decir, había descrito la anatomía humana diseccionando animales. El desacuerdo con Galeno se ve patente en su obra "*De humani corporis fabrica libri septem*" (1543), más conocido como "*Fabrica*", considerado el libro más influyente de anatomía humana. En su obra realiza descripciones anatómicas precisas y detalladas como las venas, las arterias y el corazón (Thierer, 2016).

La nueva concepción de la anatomía fue fuente de inspiración para otros eruditos de la época, que enfocaron en ella sus estudios. Así en 1593 se introdujo por primera vez el término "circulación" por el médico y botánico italiano Andrea Cesalpino (1519-1603). En su recopilatorio, Cesalpino llegó a vislumbrar tanto la circulación menor como la arteriosa sistémica, aunque al carecer su obra de componente experimental y metodológico no se le atribuye a él el mérito de su descubrimiento (Vilar, 1992).

Es el primero en referirse a los vasos capilares, y se centra en la importancia que el corazón tiene en este proceso, describiéndolo como el órgano que impulsa la sangre y le confiere el calor innato, ya que para Galeno este calor provenía del aire inspirado (Thierer, 2016).

Ya muchos sabios de la época habían acercado sus estudios a la circulación pulmonar, aunque se le atribuye su descubrimiento a Miguel Servet y Conesa (1511-1553). De familia pudiente, dedica su vida al estudio de la teología, el derecho y la medicina. Era católico pero rechazaba fervientemente el dogma de la trinidad. Sus trabajos se basaron en negar el carácter divino de Dios, llevándole al rechazo tanto de católicos como protestantes. En 1531 se reafirma con la publicación de su obra "*De Trinitatis Erroribus*" (de los errores de la Trinidad). Debido al gran escándalo que generó, se refugió en Lyon, donde siguió trabajando como médico bajo pseudónimo y continuó realizando sus polémicos estudios. En 1553 escribe "*Christianismi Restitutio*", su obra más conocida (Campohermoso-Rodríguez et al., 2018).

Es en esta obra donde Servet hace patente la existencia de la circulación pulmonar. Parece extraño que dicho descubrimiento aparezca en un dictado de teología, pero para el autor la sangre y el alma están unidas y, para comprender el alma, hay que estudiar previamente la circulación.

Galeno afirmaba que el espíritu divino se forma en el ventrículo izquierdo, mezclando el aire que llega a los pulmones con la sangre que proviene del ventrículo derecho, a través de unos poros invisibles en la pared media del corazón. Servet rechaza la existencia de estos poros y afirma que la conexión entre el ventrículo izquierdo y el ventrículo derecho se hace a través de un "*magno artificio*", la sangre pasa desde la vena arterial a la arteria venosa:

"et á venä arteriosä in arteriam venosam transfunditur".

Se oxigena y luego retorna al ventrículo izquierdo nuevamente, donde adquiere el color rojo y elimina las impurezas por la espiración. Finalmente se convierte en el espíritu divino (Zalaquett, 2016).

Por esta obra Juan Calvino lo acusó y fue condenado por hereje. Finalmente fue sentenciado a morir en la hoguera y lo quemaron vivo junto a las copias de *Christianismi Restitutio*. Aun así Servet no se retractó en ningún momento de sus ideas (Campohermoso-Rodríguez et al., 2018).

A pesar de que Servet se considera el descubridor occidental de la circulación pulmonar, 300 años antes ya había sido descrita por Ibn Al-Nafis. Nacido en Damasco, desarrolló su actividad como médico del sultán en El Cairo. De igual manera discute a Galeno y detalla la circulación menor. Este hecho no ha sido constatado hasta hace unos años al ser encontrados sus manuscritos en la Biblioteca Estatal de Prusia (Campohermoso-Rodríguez et al., 2018).

La circulación mayor propiamente dicha no se da a conocer hasta media década después. A pesar de que todo lo relativo a la circulación de alguna manera ya se había planteado o descrito, aún imperaba el pensamiento galénico.

Este hecho cambió en 1616 con la aparición de William Harvey. Describió la circulación arterial sistémica primero de forma verbal en una de las conferencias del *Royal College*, y en 1628 lo deja plasmado en su obra "*Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus*", conocido como "*De Motu Cordis*" (sobre el movimiento del corazón) (Figura 2). Se le atribuye la autoría ya que es el primero en defender de manera experimental sus ideas (Zalaquett, 2016).

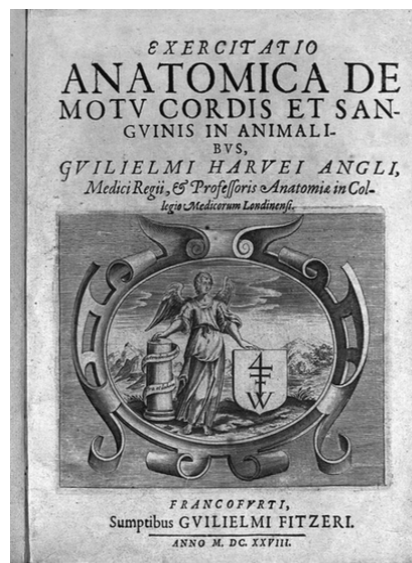


Figura 2: Portada de "Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus" (Buzzi, 2016)

La obra está constituida por 17 capítulos y en ella desmonta la teoría galénica que aseguraba que el pulso era consecuencia de la función activa de las venas, exponiendo que el pulso es generado por el movimiento pasivo de las paredes elásticas de las arterias. Defiende la idea de que la sangre se encuentra en un constante movimiento en un sentido específico y lo demuestra a través de ensayos.

Mediante un experimento con ligaduras y cambios en la intensidad del pulso determina el sentido que toma el flujo sanguíneo (Figura 3). Afirma que la sangre no proviene de los alimentos, ya que la sangre que fluye y la que llega a las extremidades es superior a la que fuera suministrada por la ingestión de alimentos. Finalmente demuestra que la sangre fluye de las extremidades al corazón, con la utilización de un estilete y una ligadura mediana (Thierer, 2016).

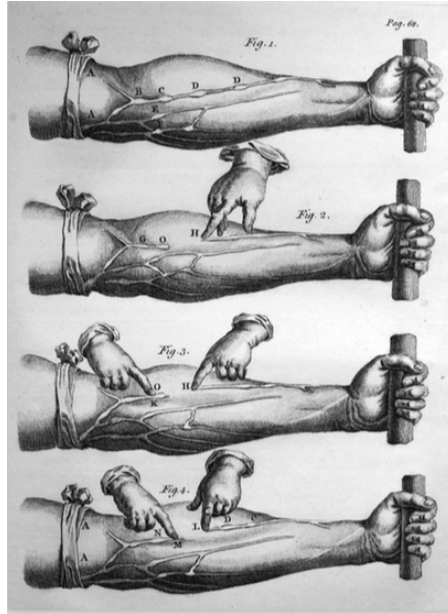


Figura 3: Descripción gráfica del experimento realizado con ligaduras por William Harvey (Buzzi, 2016)

Su obra deja únicamente una pregunta sin responder y es la conexión existente entre las arterias y las venas pulmonares.

La obra de Harvey no fue bien recibida y causó mucho impacto pero inculcó un pensamiento nuevo hasta la fecha, que no solo se podía sangrar para curar, sino también existía la posibilidad de reponer.

Una gran revelación para el avance de la medicina de la época fue el desarrollo del microscopio (1607), creado por Anton Van Leeuwenhoek. Fue un comerciante de telas holandés, al que aunque carecía de estudios científicos, su inventiva lo llevó a crear un instrumento a partir de lentes biconvexas que producía aumentos, por lo que podía examinar sus productos de forma exhaustiva (Karamanou et al., 2010). Este instrumento permitió el avance de muchos estudios. Un ejemplo fue Marcello Malpighi, que en 1661 descubre la red de capilares y describe la anastomosis que ocurre entre estos. Este hecho tiene una gran relevancia al ser la única laguna que dejó la obra de Harvey, ya que no logró dilucidar la conexión entre el sistema arterial y venoso. Consiguió así confirmar su teoría, desmontando definitivamente a Galeno (Martín, 2016).

Tanto Anton van Leeuwenhoek (1632-1723) como Jan Swammerdam (1637-1680) describen por primera vez los eritrocitos al estudiar al microscopio gotículas de sangre. Leeuwenhoek publica en 1674 su descubrimiento en la Real Sociedad de Londres (Izaguirre, 2005). De esta forma se dio a conocer la existencia de los glóbulos rojos.

Con la publicación del trabajo de Harvey, en el que se demostró que las arterias portan sangre venosa y la conducen hacia los diferentes órganos y completado con la obra de Malpighi, se constituyen las premisas necesarias para iniciar los ensayos sobre las transfusiones (Espinosa, 1997), lo que llevó a los primeros intentos para inyectar sustancias por esta vía, que se efectuaron con fines meramente experimentales y no terapéuticos.

Esto sucede en 1656 cuando Christopher Wren realiza los primeros ensayos de administración intravenosa en animales. Fue un médico y arquitecto inglés de gran renombre, contratado para la restauración de la Catedral de San Pablo después de su incendio. Junto a Robert Boyle, Richard Lower y Robert Hooke, fue uno de los fundadores de la *Royal Society* en Londres. Su método consistió en la inyección de alcohol a un perro a través de una pluma de ganso biselada por un extremo que funcionaba como tubo, y una vejiga de cerdo donde se depositaban las sustancias, lo que fue el equivalente de lo que se conoce hoy en día como aguja hipodérmica. El perro mostró rápidamente los efectos de la embriaguez. Sus intentos fueron secundados por Robert Hooke y Robert Boyle, padre de la química moderna. En su obra "*Usefulness of Experimental Philosophy*" (1663) Boyle describe sus propios ensayos explicando cómo inyecta opio y azafrán en animales (Decaro et al., 2010; Herrera, 2019).

Esta técnica se va consolidando y Boyle y Timothy Clarke deciden inyectar líquido en criminales condenados a muerte (Uriarte et al., 1986).

Así en 1658 se introdujo el concepto de "transfusión" por el religioso benedictino Robert Des Gabets. Usaba la designación de "comunicación de la sangre" al paso de dicho fluido de un hombre sano al torrente de un hombre enfermo. Considera que esta técnica no tiene efectos perjudiciales, eligiendo el tipo de persona y animal adecuado para la transfusión se obtenían siempre beneficios de su uso, sin llegar a realizar ningún daño a quien la recibiera. De la misma manera, si las sustancias medicamentosas son bien elegidas y preparadas no produce ningún daño al paciente receptor. El clérigo describe dicho procedimiento pero no llega a ponerlo en práctica (Uriarte, Gil del Río, 1986).

Se tiene constancia de diversos personajes que realizaron ensayos de transfusiones. Célebres como el químico y médico alemán Andreas Libau (1615), el italiano Giovanni Cole (1628) o Francisco Folli (1660) describieron el procedimiento de la técnica y realizaron

experimentaciones, pero al carecer sus ensayos de rigor científico no son considerados los pioneros, por lo que se le concede dicho triunfo a Richard Lower (Uriarte, Gil del Río, 1986).

Lower (1631-1691) fue un médico inglés que influyó notablemente en el desarrollo de la medicina, sobre todo por sus aportaciones sobre la transfusión y el sistema cardiopulmonar. Fue uno de los fundadores del *Royal Society* junto con Boyle y Wren, cuyos experimentos sobre la administración de sustancias intravenosas continuó, avanzando en dicha técnica.

Él mismo reivindicó para sí la gloria de la invención cuando se hizo pública la existencia de esta idea, al ser expuesta por Robert Des Gages en una asamblea en la Academia de Montmort, Francia (Uriarte, Gil del Río, 1986).

Así en 1665 Lower realiza la primera transfusión exitosa de animal a animal. Dicha experiencia fue narrada en el *journal des scavans* que no es sino una carta de Lower dirigida a Robert Boyle en la que explica de manera detallada como fue el proceso de transfusión. Se realizó entre dos perros, uno donador y otro receptor. Al individuo receptor se le introdujeron dos cánulas en la vena carótida, una conectada con la arteria carótida del donante y la otra vertía su sangre en un recipiente. El éxito se debe a la diferencia de presión de la arteria a la vena que forzó el paso de la sangre de un animal a otro. Se realizaba así un circuito sanguíneo que hizo que el perro donante muriese desangrado al ser transferida en su totalidad al perro receptor (Figura 4) (Uriarte, Gil del Río, 1986; Decaro et al., 2010).



Figura 4: transfusión de sangre de cordero a hombre por Richard Lower (Marrón-Peña, 2017)

Dicha técnica se empezó a reproducir en otros países europeos y alentó a probar la transfusión en el ser humano. El éxito del científico inglés llegó a Francia a finales del año 1666, e inmediatamente fueron repetidos estos experimentos. Nombraron un comité dirigido por Claude Perrault que realizó la primera transfusión en 1667 utilizando perros. Perrault realizó

una minuciosa descripción de las transfusiones sanguíneas en su *Essais de physique* (Izaguirre et al., 2002).

Recapitulando lo dicho, primero es en Francia donde se describe por Gabets el procedimiento de transfusión, pero quien lo lleva a cabo por primera vez es Lower. Cuando se da constancia de sus éxitos, en Francia comienzan a realizarse las transfusiones propiamente dichas. Así, en la organización Montmort, impulsada por los resultados de estas intervenciones, se comienzan a realizar ensayos.

El 15 de julio de 1667 Jean Baptiste Denys realizó en Francia la primera transfusión de animal a hombre. El sujeto fue un joven de 15 años, afectado por una enfermedad febril desde hacía meses, cuyo estado de salud era delicado debido a las numerosas sangrías que le fueron realizadas para tratar de sanarlo. Denys atribuía su estado de salud a la disminución del volumen sanguíneo, por lo que decidió transfundirle sangre de cordero. Junto al cirujano Paul Emmerez, le extrajo tres pintas de sangre y posteriormente le introdujo en la vena una cánula conectada a la arteria carótida del animal. Le transfirió unas tres veces el volumen extraído (Figura 5). Días después de la transfusión el joven presentó mejoría y dicho triunfo alentó a Denys a seguir realizando transfusiones (Uriarte, Gil del Río, 1986).



Figura 5: transfusión de sangre de animal a hombre por Jean Baptiste Baptiste Denys ((Marrón-Peña, 2017)

Cuatro meses después de dicho éxito se realiza en Inglaterra la primera transfusión a mano de Richard Lower y Edmund King. Animados por la *Royal Society* buscaban instaurar una nueva terapéutica. Esta vez fue realizada en una asamblea en *Arundel House* y fue plasmada en la revista *Philosophical Transaction*. El sujeto dejó constancia de su favorable estado de salud tras la intervención (Uriarte, Gil del Río, 1986).

Esta técnica causó gran asombro en los médicos de la época, pero un gran número no estaba a favor de su utilización, ya que consideraban que era un procedimiento demasiado arriesgado y que no llegaba a salvar vidas.

En diciembre de 1668 Denys realizó una transfusión para curar a un hombre que padecía de demencia. Según su teoría la sangre de un ternero, que es dócil y manso, calmaría la locura de aquel hombre. Se le realizó la transfusión en dos días, pero al segundo el paciente mostró signos de malestar, padeciendo de dolor lumbar y orina oscura. Hoy en día sabemos que fue debido a un shock transfusional. En los días sucesivos los síntomas fueron desapareciendo junto con los cuadros de locura, lo que se consideró todo un éxito para el médico. Pero tiempo después volvió a recaer con una crisis bastante grave que le hizo volver a realizar una tercera transfusión. Esta vez el hombre no soportó el proceso y murió encamado.

La mujer del paciente y Denys fueron a juicio pero finalmente el médico fue absuelto de culpa y la mujer acusada de envenenar a su marido con arsénico.

Las consecuencias que generó este juicio fueron decisivas para el desarrollo de las transfusiones, ya que debido a lo ocurrido, la Facultad de Medicina de París junto con la curia pontificia decreta la prohibición de las prácticas transfusionales al considerarse peligrosas e inútiles, y no solo quedan anuladas en Francia, sino que se extiende al resto de países. Así, a partir de 1670 las transfusiones caen en el olvido (Decaro et al., 2010; Uriarte et al, Gil del Río, 1986).

4.3 SIGLO XVIII

El avance de esta práctica no solo fue frenada por el decreto de restricción sino que los conocimientos no llegaban a la altura para poder hacer efectiva la técnica de transfusión. La utilización de instrumentos rudimentarios (como el uso de una pluma y una vejiga) junto a los escasos conocimientos médico-científicos hicieron imposible avanzar en esta práctica, consiguiendo que finalmente fuera prohibida.

No se observa ningún progreso de la técnica en el siglo XVIII, pero se realizan avances tanto en la fisiología sanguínea como en otras disciplinas del saber (física, química, biología...) que sirvieron de forma decisiva para entender y mejorar el mecanismo de transfusión.

Un ejemplo fueron los avances en la iatrofísica que ayudó a conocer el funcionamiento de la sangre, ya que al ser un fluido se comporta como tal.

Stephen Halles (1677-1761) realizó los primeros estudios sobre el flujo y la presión. Calculó la presión (1710), el volumen sanguíneo y la frecuencia (1727) a través de experimentos en animales. Determinó la presión utilizando una yegua a la cual se le introducía un tubo latón en el femoral y soltando la presión generada por una ligadura, observó como la sangre ascendía por el tubo hasta una altura determinada y con cada latido esta altura iba oscilando. El volumen lo obtuvo realizando un molde del corazón de un caballo muerto con cera de abeja; con estos datos pudo obtener finalmente la frecuencia del animal. Con su investigación, llegó a la conclusión que dos tercios del latido corresponde a la diástole y un tercio a la sístole (Thierer, 2017).

Entre los hallazgos que acontecieron este siglo se encuentra el descubrimiento del hierro en sangre por Domenico Gusmano Maria Galeazzi (1686-1775) que demostró su presencia calentando sangre hasta llevarla a calcinación y posteriormente comprobó que estas cenizas contenían metales al ser atraídas por un imán (Vásquez-Carvajal et al., 2018).

Estos avances serán decisivos para el desarrollo de las prácticas transfusionales pero habrá que esperar 120 años para que se vuelvan a retomar.

4.4 SIGLO XIX

Podemos considerar que el siglo XIX es el siglo de oro para las ciencias, ya que el auge de todas las disciplinas fue tal, que superó los hallazgos comprendidos desde la Edad Media hasta el siglo XVIII. El siglo XIX se inició tras la Revolución Francesa y la promulgación de leyes con carácter democrático. Esta revolución influyó en las ciencias médicas, creando lo que se conoce como la medicina moderna.

Los conocimientos desarrollados en estos 100 años fueron decisivos para la medicina actual. No es extraño que, viendo el desarrollo que van adquiriendo los conocimientos científicos, los estudiosos quisieran volver a retomar la técnica que tan fascinados tenía a sus antepasados.

Realmente no podemos decir que cayó en un total olvido ya que incluso a finales del siglo XVIII hubo intentos de transfusiones. A Philip Syng Physick (1768-1837) se le conoce como el padre de la cirugía norteamericana. Sus contribuciones ayudaron al avance de esta disciplina, diseñando instrumentos como las pinzas de la aguja o la guillotina para extraer amígdalas, además de realizar numerosas intervenciones con éxito, como la cirugía de cataratas. Es curioso ya que no se apoyaba en los escritos a la hora de realizar sus trabajos, por lo que sus aportaciones no pueden ser verificadas a ciencia cierta. Esto es lo que ocurre con la transfusión que realiza a un paciente en 1795. Realizó dicha técnica exitosamente, pero no fue publicada por lo que no hay evidencias que constaten este hecho (Cyrus, 1942; Edward, 1940).

De igual forma en 1810 se reanudan las transfusiones en Berlín por el médico Dieffenbach (Izaguirre-Ávila, 2002).

El verdadero renacimiento de la transfusión ocurre en 1818 de la mano del médico obstetra James Blundell, padre de la práctica moderna de las transfusiones sanguíneas. Con su contribución, deja atrás el procedimiento antiguo de las transfusiones y desarrolla, a partir de las bases establecidas por Richard Lower, el soporte transfusional adecuado para realizar una técnica efectiva. Decide en qué casos son necesarias, siendo efectivas en caso de hipovolemias, como son hemorragias postparto, o para el tratamiento de pacientes con hemofilia. Señaló indicaciones y contraindicaciones e introdujo una serie de aparatos para la transfusión, como son el "*gravitator*" o el "*impellor*" (Figura 6). Por último, concluyó que la única sangre que se podía transferir era la humana. En 1818 realizó con triunfo el traspaso de sangre a un paciente con cáncer gástrico (Jaime et al., 2005). En total realizó 10 transfusiones de las cuales 5 resultaron exitosas y las otras no fueron efectivas al tratarse de pacientes terminales. Su trabajo fue publicado en *Lancet* en 1829 (Marrón-Peña, 2017).

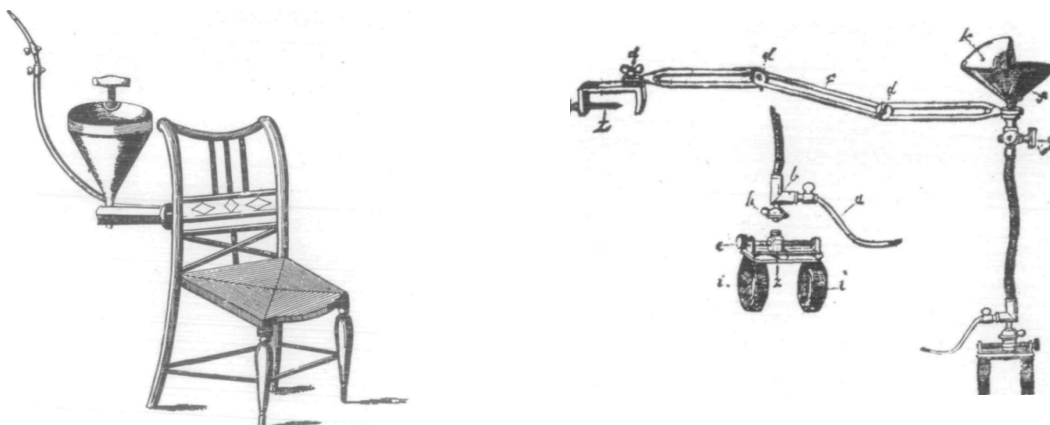


Figura 6: El *impellor* (figura de la izquierda) y el *gravitator* (figura de la derecha), por James Blundell (Mcloughlin, 1959)

En México, Matías Genaro Béistegui con la ayuda de Francisco Javier Vértiz hicieron la primera transfusión exitosa a una paciente con hemorragia puerperal en 1845 (Izaguirre-Ávila, De Micheli, 2002).

En Berlín, el cirujano Albert Landerer comenzó a sustituir la sangre perdida durante las intervenciones por suero salino en 1881 (Fresquet, 2010).

La sofisticación no solo de las técnicas, sino de los instrumentos, permitieron el avance hacia una transfusión más segura. Los microscopios utilizados en el siglo XVIII y principios del XIX tenían el inconveniente de la aberración cromática, lo que llevaba a la distorsión de la imagen e impedía ver partículas pequeñas a partir de un determinado tamaño. Algunos autores critican que los ingleses habían conseguido elaborar lentes de objetivos acromáticos pero que guardaron el secreto durante años. Finalmente en 1820 el óptico inglés Joseph Jackson Lister fue capaz de solventarlo dando lugar al moderno microscopio óptico (Davidson, 2011).

Este hecho favoreció el descubrimiento de nuevas partículas no observadas hasta la fecha, como es el caso de Rudolf Virchow (1821–1902) que describe por primera vez los leucocitos y en 1863 los clasifica en mono y plurinucleares (Izaguirre-Ávila, De Micheli, 2005; Murillo-Gonídez, 2019).

En 1853 se inventó un instrumento que fue esencial para las transfusiones sanguíneas, la jeringuilla hipodérmica. Como hemos visto, en el siglo XVII se utilizaba un aparato rudimentario a base de una pluma de ave y una vejiga, lo que hacía peligrar la salud de la persona.

El veterinario y ortopédico Charles Gabriel Pravaz fue quien inventó la jeringa hipodérmica de rosca (Figura 7). Compuesta por un pistón, su cuerpo está dividido en centímetros cúbicos y la terminación del tubo se adapta al diámetro de la aguja (Álvarez et al., 2003).

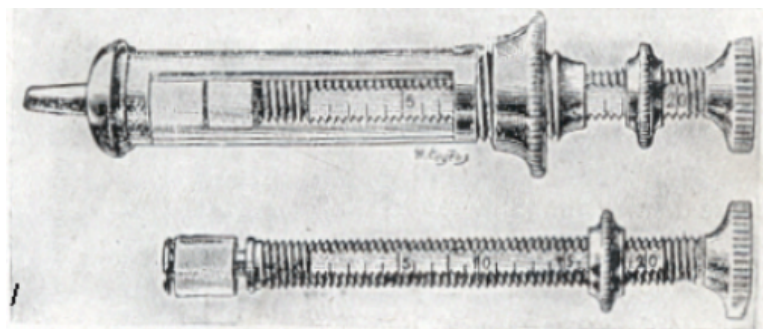


Figura 7: Jeringa de Pravaz (Álvarez et al., 2003)

En 1860 Jeanne Luer crea, a partir de variaciones de la jeringa de Pravaz, la jeringa Luer (Figura 8). Compuesta por un émbolo, se utilizaba por presión y no por acción de tornillo, además de ser esterilizable ya que el vidrio resistía la ebullición. Esta jeringa es la precursora de las que se utilizan actualmente (Álvarez et al., 2003).



Figura 8 : Jeringa de tipo Luer, National Museum of American History

A finales del siglo XIX se habían desarrollado los dos pilares fundamentales necesarios para poder realizar una transfusión sanguínea correctamente, la técnica y los instrumentos para poderla llevar a cabo, que aun siendo procedimientos complicados y utilizando una maquinaria tosca y enrevesada, eran suficientes para poderlo realizar con éxito. Pero observaron que incluso con los instrumentos adecuados no era suficiente, pues muchas veces las transfusiones fallaban. Los inconvenientes que seguían impidiendo el éxito de la terapia transfusional se pueden resumir en: la coagulación de la sangre, los problemas de incompatibilidad y la conservación (González, 2019).

Ya en el siglo XIX se conocía el proceso de coagulación de la sangre y la existencia de la fibrina, solventando dicho problema con la desfibrinación de la sangre, a través de un batido mecánico antes de ser transfundida (González, 2019). En 1821, los suizos Jean Louis Prévost y Dumas llevaron a cabo experimentos con sangre desfibrinada empleando sosa cáustica, por lo que se puede decir que es el inicio del uso de anticoagulantes.

Scheel y Theodor Bischoff de Heidelberg hicieron estudios sobre las transfusiones entre 1835 y 1838. Bischoff propone de igual forma el uso de sangre desfibrinada, ya que demostró que la transfusión de sangre íntegra de un animal a otro es tóxica. Defiende que al estar desfibrinada no es dañina y tiene las mismas propiedades que la sangre total (Izaguirre-Ávila, De Micheli, 2002).

En 1869 el inglés Braxton Hicks sustituyó la sosa cáustica por fosfato de sodio en transfusiones de hemorragias postparto. Posteriormente, en 1875, Hammarsten demuestra que el cloruro cálcico retrasa la coagulación de la sangre, aunque realmente no se conocía su mecanismo.

En este mismo año el fisiólogo alemán Leonard Landois (1837-1902) estudia la incompatibilidad de la transfusión de sangre que se produce de una especie animal a los humanos u otras especies distintas al donante. Demostró, mezclando glóbulos rojos de una persona con el suero de otra, que los eritrocitos se lisaban o se aglutinaban (Álvarez, 2014). Finalmente es en 1890 cuando se descubre la función que tiene el calcio en el mecanismo de coagulación. Arthus y Pagés demuestran que el calcio es imprescindible para el proceso. Usando oxalato como secuestrador, pusieron de manifiesto que la sangre utilizada se podía mantener viable a baja temperatura durante semanas quelando el calcio de una determinada muestra (Izaguirre-Ávila, 2006). Los estudios de Pikelharing, Wright y Sabbatini confirmaron estos hechos (González, 2019).

El célebre médico francés Georges Hayem junto a William Oster describió las plaquetas entre 1874 y 1878. Este término fue utilizado por primera vez por Giulio Bizzorero en 1882 (De Bonis e al., 2012). Hayem expone que *"en la sangre de todos los vertebrados existen unos pequeños elementos que no son ni los glóbulos rojos ni los glóbulos blancos"*. Estudió que estas partículas detienen la hemorragia y tienen una doble función: *"acelerar la coagulación y jugar un papel en la regeneración de la sangre"* (Izaguirre-Ávila et al., 2005).

Este descubrimiento tuvo gran relevancia en la medicina ya que, por fin, se conocían todos los componentes de la sangre: los glóbulos rojos, descritos por Leeuwenhoek y Jan Swammerdam en el siglo XVII, los leucocitos por Rudolf Virchow a mediados del XIX y como acabamos de ver, las plaquetas por Georges Hayem a finales del siglo XIX (Izaguirre-Ávila et al., 2005).

4.5 SIGLO XX

Finaliza el siglo XIX con la introducción de la antisepsia como acontecimiento revelador para la salud y el bienestar público (Flisser, 2009) y así llega el siglo XX, uno de los períodos de la historia más intensos y convulsos para el hombre. Iniciado con optimismo, fue testigo de los estragos de dos guerras mundiales que conllevó a un progreso científico de tal calibre que llevó a construir la medicina tal como la conocemos en la actualidad (Urdaneta-Carruyo, 2005).

Uno de los inconvenientes con los que había que paliar hasta entonces eran aquellos causados por las reacciones post-transfusionales. Se creía que dichas reacciones se debían al influjo de

aire en la circulación, pero se mantenían las incidencias a pesar de tomar las precauciones para evitarlo. Estas reacciones cursaban con fiebre, escalofríos, enrojecimiento, dolor costal y coluria, pudiendo llegar a ser letales. Este suceso lo vimos anteriormente cuando Denys intentó salvar de la demencia a un hombre, que acabó falleciendo debido a un shock post-transfusional.

El médico austriaco Karl Landsteiner (1868-1943), dedicó su trabajo a estudiar las reacciones transfusionales. En un estudio de 1900 demuestra la aglutinación de los eritrocitos al entrar en contacto con el suero de otros pacientes. Es en 1901 cuando publica su trabajo en el que expone el descubrimiento de los grupos sanguíneos A, B y C que posteriormente pasa a llamarse O. Estos grupos contienen anticuerpos que reaccionan frente a glóbulos rojos con un grupo sanguíneo diferente y los clasifica según el sistema ABO. Su hallazgo asienta las bases de la inmunohematología y le llevó a ganar el Premio Nobel en 1930 (González, 2019). Como veremos más adelante, a Landsteiner aún le quedarían grandes aportaciones que hacer, como el descubrimiento del factor Rh.

Una año más tarde, su alumno Adriano Sturli, ayudado por Alfred DeCastello, definieron un cuarto grupo, el AB (Izaguirre-Ávila, 2002).

En 1906 se realiza en Estados Unidos la primera transfusión sanguínea directa de arteria a vena por el médico George Washington Crile (1864-1943) y en 1907 el investigador francés Alexis Carrel desarrolla la transfusión directa a través de la anastomosis arteriovenosa, permitiendo transferir sangre eficientemente del donador al receptor (Aguilar-Reyna, 2004). Este mismo año Epstein y Ottenberg demostraron la importancia de hacer pruebas de compatibilidad, y para ello realizaron 128 transfusiones con pruebas cruzadas. Para el año 1913 demostraron que prácticamente habían desaparecido estas reacciones post-transfusionales. Ottemberg sugirió la herencia mendeliana de los grupos sanguíneos, confirmada posteriormente por Hirschfeld y von Dungern en 1910. Además, reconoció la utilidad de la sangre tipo "O" como donante universal (Aguilar-Reyna, 2004; González, 2019).

Retomando los problemas de coagulación, se solventan en 1905 cuando el médico e investigador argentino Luis Agote propone el citrato sódico como solución para la conservación de la sangre. En sus investigaciones para la búsqueda de un método efectivo para hacer la sangre incoagulable investiga el citrato de sodio, que impide que coagule la albúmina del huevo y llegó a la conclusión de que, al ser la sangre un albuminoide, debería comportarse de igual manera. De esta forma guardó en un frasco 100 cc de sangre y lo mezcló con cristales de citrato de sodio neutro y tras conservarlo durante dos semanas comprobó que la sangre tenía

la misma consistencia fluida que al iniciar el experimento. Para comprobar su inocuidad el mismo Agote se inyectó dosis elevadas de citrato de sodio neutro sin manifestar ningún tipo de toxicidad.

Este hallazgo llevó el 9 de noviembre de 1914 a la realización de la primera transfusión con sangre citratada por el Dr. Ernesto Merlo y bajo la supervisión de Agote (Figura 8). Tuvo lugar en el Instituto Modelo de Clínica Médica a un paciente que sufría de tuberculosis pulmonar. En los siguientes días se mantuvo bajo estudio sistemático la sangre del enfermo, pero no se observó ningún percance. Este éxito se hizo de dominio público y alentó a la realización de una siguiente transfusión con la presencia de médicos y catedráticos del momento. De esta forma demostraron que habían obtenido una técnica para extraer, conservar y transportar sangre sin riesgo de coagulación (Aguero et al., 2019).



Figura 8: primera transfusión de sangre citratada por el Dr. Ernesto Merlo y Luis Agote, 9 de noviembre de 1914 (Aguero et al., 2019)

En el mismo año Lewisohn realizó transfusiones con citrato sódico en Nueva York, y en Bélgica el médico Albert Hustin describe de igual forma su uso (Milton, 1999). Hay controversias si realmente Hustin fue el pionero en la utilización del anticoagulante. Los estudios que realiza Richard Weil en 1915 establecen la posibilidad de congelar la sangre tratada, además se realizaron estudios para la determinación de la dosis segura de aditivo, que se cifra en 0,2%. También se estudiaron los efectos secundarios a altas dosis (alargamiento del intervalo QT y arritmias). Por último, Salant y Wise demostraron que prácticamente el total de citrato sódico se elimina en los diez primeros minutos, por lo que acaban con el temor de la toxicidad que pudiera causar.

En el siglo XX tiene lugar un hecho histórico de gran relevancia que afectó en todos los niveles a la humanidad: La Primera Guerra Mundial. El 28 de junio de 1914 se inicia el terror en Europa y se extiende en gran parte del mundo. Las bajas causadas necesitaban atención sanitaria con carácter urgente. Esta necesidad hizo que la medicina avanzara rápidamente en un breve periodo de tiempo. Campos como la cirugía, el tratamiento protésico o la anestesia sufrieron un verdadero auge. Entre ellos, uno de los avances más relevantes fueron los realizados en la terapia transfusional.

Las transfusiones realizadas con anterioridad eran practicadas por un equipo debidamente preparado en sitios concretos y adecuados para su ejecución, pero la demanda de la guerra hizo que se convirtiera en una medicina de emergencia. Se convirtió en una modalidad de tratamiento accesible, para poder ser realizada por cualquier persona que fuera debidamente instruida, asequible, al disponer de equipos económicos y manejables, y suficientemente segura, para poder asegurar el mayor número de vidas posibles. La conservación era el objetivo principal debido a la imposibilidad de tener un donante compatible en campaña (González, 2019).

Un descubrimiento importante fue en 1915 por los médicos Rous y Turner, al adicionar dextrosa a la sangre citrada observaron que se conservaba durante más tiempo sin que ocurriera la hemólisis (Barba, Suárez, 2015).

En esta etapa, una condición esencial para que las transfusiones pudieran avanzar era la obtención de donantes. Oswald H. Robertson se considera el iniciador de los bancos de sangre. En 1917 es enviado como Oficial Médico a Inglaterra. Sugirió la posibilidad de usar la solución de Rous y Turner para preservar la sangre extraída y disponerla en el frente de batalla (Díaz de Guijarro, 2005). En 1918, publicó el resultado de las transfusiones realizadas y concluyó que la mezcla de citrato y glucosa que usaba en las campañas era capaz de preservar la sangre durante 21 días (Izaguirre-Ávila, de Micheli, 2002).

En la Segunda Guerra Mundial (1939-1945) el rápido avance de la hemoterapia y los servicios de medicina transfusional se integraron de forma esencial en la estructura de los hospitales. Ya la Cruz Roja inauguró en 1921 una entidad de Servicio de Donantes Ambulantes pero los requerimientos de sangre eran cada vez mayores, por lo que se estimuló la creación de un mayor número de organismos que promovieran la donación, particularmente en Inglaterra (Izaguirre-Ávila, de Micheli, 2002). La Cruz Roja americana creó un nuevo programa de donaciones voluntarias abriendo centros de donación con un equipo más sofisticado. Mejoraron las campañas de promoción de la donación y atención al donante a través de

medios como la radio y la prensa, además de una amplia cartelería. Llegaron a reconocer el mérito de los donantes con la entrega de insignias y distinciones (Hernández, 2021).

También en el periodo de la Guerra Civil española (1936-1939) se consolidaron muchas de las instituciones dedicadas a la hemodonación. En 1935, John Lundy, anestesista de la Clínica Mayo, fundó el primer banco de sangre de EEUU y seguidamente, en 1936, Federic Duran i Jordà crea en Barcelona el primer servicio de transfusión dedicado a la recogida, almacenamiento, transporte y transfusión de la sangre. Sin embargo, distintos historiadores atribuyen el éxito del primer banco de sangre al canadiense Norman Bethune, más conocido como “doctor sangre”. Bajo la determinación de *“no he venido a España a derramar sangre, sino a darla”* durante los seis meses que permaneció en el país realizó más de 700 transfusiones, creó el primer servicio móvil de transfusiones en España además del Instituto de Transfusión Hispano-Canadiense de Madrid (Álvarez, 2017).

Los descubrimientos fueron sucediéndose, en especial los avances en inmunohematología. Se describieron los sistemas M, N, y P entre 1927 y 1947 y en 1939 Landsteiner junto a Alexander Wiener, dio a conocer el factor Rh (Aguilar-Reyna, 2004; Izaguirre-Ávila, de Micheli, 2002).

Un hecho de especial importancia a la hora de la transfusión es elegir el componente sanguíneo adecuado. Hasta el momento solo se transfundía sangre total, pero en 1940 Edwin Cohn desarrolla un procedimiento para separar el plasma en sus componentes y productos, haciendo más selectivo y preciso el proceso de transfusión (Guevara et al., 2017).

En 1943 Maureen Young añade ácido a la solución preservadora. El resultado fue, gracias a las aportaciones de Loutit, Mollison y Young, una solución compuesta por citrato sódico, dextrosa y ácido cítrico (ACD), que es una de las que se utilizan actualmente (Izaguirre-Ávila, de Micheli, 2002).

Así se fueron solventando los problemas de conservación, sin embargo, todavía quedaban inconvenientes que resolver, como era la escasa asepsia de los procedimientos. Durante años la recolección de la sangre se hacía de forma directa punzando la vena del donante y vertiéndose en una jarra o en una botella de leche (Figura 9).



Figura 9: recolección de sangre en un recipiente abierto con citrato sódico, 1938 (Díaz de Guijarro, 2016)

Los médicos americanos Walter y Murphy consideraron que para su resolución, era necesario la utilización de una bolsa sellada herméticamente, que evitara los problemas de contaminación y embolismo, por lo que en 1950 fabrican la primera bolsa de plástico hecha con PVC, integrando en estas las ventajas de la solución ACD (Figura 10) (Díaz de Guijarro, 2016).



Figura 10: primeros modelos de bolsa de sangre de PVC (Díaz de Guijarro, 2016)

Recapitulando, en este último siglo se consiguió solventar tanto los problemas de coagulación como las reacciones transfusionales causadas por la incompatibilidad de los grupos ABO, se obtuvo un método de conservación, almacenamiento y transporte de la sangre y se crearon las primeras organizaciones dedicadas a la hemoterapia y los centros de donación.

Hasta el siglo XX las transfusiones no habían aportado beneficio terapéutico, ya que las muertes causadas podían equipararse al número de casos exitosos, pero gracias a todos estos

avances se consiguió finalmente que la medicina transfusional se convirtiera en un método capaz de salvar vidas.

La última etapa del siglo XX y siglo XXI puede resumirse en una sucesión de avances puntuales que le confieren a la práctica de la transfusión el carácter eficaz, certero y seguro que hizo que se transformara en la técnica sanadora que utilizamos actualmente:

- En 1959 Gibson mejoró la solución conservadora, introduciendo CPD (citrato, fosfato y dextrosa) con la que la solución ACD fue siendo sustituida.
- En 1960 Salomon y Fahey realizan el primer procedimiento de aféresis.
- En 1965 Graham Pool describió los crioprecipitados, un avance esencial en el tratamiento de la hemofilia.
- En 1967 se descubrió la inmunoglobulina anti Rh.
- En 1969 Murphy y Gardiner almacenan plaquetas a temperatura ambiente.
- En 1971 se logra la determinación de HBsAg.
- En 1979 se hace la solución CPDA-1 (35 días), y en 1983 la solución CPDnSagM (42 días) para la conservación con anticoagulante.
- En 1985 se realiza el test para detección del virus VIH, en 1987 para determinar anti-HBC y ALT, en 1989 Test HTLV y en 1990 se emplea el test cribado AVB.
- Entre 1992 y 2005 se hacen más test y pruebas para la sangre del donador y para la seguridad del receptor (Marrón-Peña, 2019).

El progreso de esta técnica continúa a día de hoy con avances y tecnologías como son los filtros removedores de leucocitos, los hemocomponentes irradiados o la realización de transfusión en caliente. Pero para poder seguir avanzando y creciendo es primordial conocer la senda que nos trajo hasta aquí, para ver a través de los intentos, los errores, los éxitos, los descubrimientos y las creaciones de todos nuestros predecesores, cómo poder continuar el trabajo que ellos mismos realizaron y conseguir, entre todos, el objetivo que desde hace cinco siglos cientos de científicos buscan con esta creación, salvar la vida de miles de personas.

5. CONCLUSIONES

La elaboración de este trabajo nos ha permitido llegar a las siguientes conclusiones:

- 1) La terapia transfusional fue una técnica muy novedosa descubierta a destiempo, que tuvo que abandonarse ya que las condiciones médicas de la época hacía que fuera un procedimiento peligroso y poco eficaz. Habrá que esperar hasta que los avances científicos y técnicos adquieran la suficiente sofisticación para ser retomada en el siglo XIX.
- 2) La historia se conoce a través de los escritos que dejaron nuestros antepasados y encontramos que dicha información a veces es contradictoria. Queda patente sobre todo con la atribución de inventos o descubrimientos como puede verse en la disputa entre ingleses y franceses por ser el primero en realizar la primera transfusión, la atribución al científico que desarrolló el citrato de sodio como coagulante o el primer médico en fundar el primer banco de sangre en España.
- 3) En el desarrollo de la medicina transfusional, y puede extrapolarse a la evolución de cualquier otra técnica, el mayor auge sucede en épocas de necesidad, como hemos comprobado que ocurre en la época de la Primera y Segunda Guerra Mundial, reafirmandonos con la famosa cita “de la necesidad nace el ingenio”.
- 4) La sangre no solo ha despertado la curiosidad de científicos, sino que fue objeto de inspiración para otros profesionales como escritores, poetas, pintores y filósofos y cada uno de ellos intenta descifrar los misterios de este fluido desde su propia concepción.
- 5) El desarrollo de la transfusión sanguínea es el resultado de la ejecución de la técnica correcta, la utilización de los instrumentos necesarios, con las condiciones ambientales e higiénicas óptimas y la adquisición de conocimientos extensos sobre la materia, para conocer su naturaleza y saber cómo proceder. Si falla alguno de estos componentes las transfusiones no pueden ser llevadas a cabo.
- 6) Al ser tan reciente la medicina transfusional, ya que su mayor auge ocurre realmente a finales del siglo XX, hace pensar que todavía le queda un largo camino por recorrer. A día de hoy el procedimiento es pulcro y exitoso pero siguen existiendo reacciones transfusionales y transferencia de infecciones a través de la transfusión, por lo que

todavía quedan inconvenientes que solventar, además de estar desarrollándose mejoras como la sangre artificial.

- 7) Se hace patente el esfuerzo de aquellos científicos que defendieron el avance de la medicina transfusional, todo ello con el fin de poder desarrollar una técnica que permita salvar la vida de las personas, llegando incluso a realizar grandes sacrificios. Deja así plasmadas el alma y la esencia que caracteriza a un auténtico sanitario.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Agüero AE, Damian A. Luis Agote y su aporte a la Ciencia Universal. *Rev Argent Salud Publica*. 2019; 10(38): 43-46.
2. Aguilar-Reyna A. Antecedentes de la medicina transfusional. *Gac Med Mex*. 2004; 140(3): 100-102.
3. Álvarez Caperochipi FJ. La Guerra Civil Española de 1936, la transfusión de sangre y el Hospital de Navarra. *Pregón siglo XXI*. 2017; 48: 6-9.
4. Álvarez Hernández NE. Prevalencia de brucella y otros marcadores serológicos reactivos en donadores del banco de sangre del Hospital materno perinatal Mónica Pretelini Sáenz en el año 2013 [Tesis doctoral]. Toluca: Universidad Autónoma del estado de México; 2014.
5. Álvarez Hernández O, Paz Gómez N, Alfonso González A, Rodríguez Padrón B. Breve reseña histórica de la jeringuilla. *Rev médica electrónica*. 2003; 25(3). [en línea]. [Consultado en Agosto 2021]. Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/98>
6. Arbona Castaño C, Bautista-Gili AM, Castellá Cahiz MD, Castrillo Fernández A, Fernández Álvarez C, Fernández Herrera et al. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. 5ª ed. Barcelona: SETS; 2015.
7. Barba Evia JR, Suárez Monterrosa EC. Transfusión de paquete globular. Del beneficio clínico real a la inadecuada prescripción. *Rev Mex Patol Clin Med Lab*. 2015; 62(1): 46-54.
8. Brome Uribe A, Roldán Tabares M, Herrera Almanza L, Martínez-Sánchez M. Transfusions at the end of life. Review of some important considerations. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2021; 28(1): 47-52.
9. Campohermoso-Rodríguez OF, Solíz-Solíz RE, Flores-Huanca R, Hullpara-Solíz V, Quispe-Cayllante A. William Harvey, Ibn Al-Nafis y Miguel Servet descubridores de la circulación sanguínea. *Cuad.-Hosp. Clín*. 2018; 59: 69-81. [En línea]. [Consultado en Agosto 2021]. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762018000300011&lng=es.
10. Caso A. *El Pueblo del Sol*. 2ª ed. Ciudad de México: Fondo de Cultura Económica; 1953.

11. Cyrus C. The history of blood transfusion. *Bul Med Lib Assoc.* 1942; 30(2): 105-112.
12. Davidson MW. *Pioneers in Optics: Joseph Jackson Lister and Maksymilian Pluta. Microscopy Today. Netw. Sci. (Camb. Univ. Press);* 2011; 19(3): 54–6.
13. De Bonis A, González L, Rubbo S. Medicina transfusional. Evaluación del rendimiento de los equipos de aféresis de plaquetas. *Rev. Hosp. El Cruce.* 2012; 12(2): 4-8. [En línea]. [Consultado en Agosto 2021]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/123456789/350>
14. Decaro J, Lemos F, Magri M. *Historia de la Medicina Transfusional.* Uruguay: Ediciones de la Plaza; 2010. [En línea]. [Consultado en Agosto 2021]. Disponible en: <https://www.ammtac.org/docs/articulos/HISTORIA%20MEDICINA%20TRANSFUSIONAL.pdf>
15. Díaz de Guijarro, E. *Difusión de tecnología desde una perspectiva histórico-social. El caso de las bolsas para sangre en la Argentina [Tesis de posgrado].* Argentina: Universidad Nacional de Quilmes; 2016.
16. Edwards G. Philip Syng Physick, 1768-1837: (Section of the History of Medicine). *Proc R Soc Med.* 1940; 33(3): 145-8.
17. Espinosa JAL. Apuntes para la historia de las transfusiones sanguíneas. *Rev. cuba. med. gen. integr.* 1997; 13(4): 405-408.
18. Flisser A. La medicina en México hacia el siglo XX. *Gac Méd Méx.* 2009; 145(4): 353-356.
19. Fresquet Febrer JL. *Historia de la medicina. Karl Landsteiner (1868- 1943).* 2010. [En línea]. [Consultado en Agosto 2021]. Disponible en: <http://www.historiadelamedicina.org/landsteiner.html>
20. Gestern T. *MedlinePlus. Reacción transfusional hemolítica.* 2019. [En línea]. [Consultado en Agosto 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001303.html>
21. Góngora-Biachi RA. La sangre en la historia de la humanidad. *Rev Biomed.* 2005; 16(4): 281-288.
22. González García O. La Primera Guerra Mundial: el amanecer de las transfusiones sanguíneas. *Sanid. Milit.* 2019; 75(1): 52-62.

23. Guevara C, Celis P, Rossi R, Carmen M Del. Creación, Desarrollo y Construcción de Marca para la Donación Voluntaria de Sangre en el Perú. [Tesis de máster]. Perú: Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas; 2017. [En línea]. [Consultado en Agosto 2021] Disponible en: <http://hdl.handle.net/10757/622592>
24. Hernández Izquierdo RS. Donantes de sangre de Sevilla. Los orígenes de las donaciones e historia de la asociación de donantes de sangre, tejidos y órganos de Sevilla. 2021 [En línea]. [Consultado en Agosto 2021]. Disponible en: <https://www.donantesdesangresevilla.org/wp-content/uploads/2021/02/ORIGEN-DONACIONES-E-HISTORIA-ADSTOS-2021-1.pdf>
25. Herrera. AD. Uso razonable de las vías de administración en los Servicios de Urgencias Hospitalarias. [TFG]. [Tenerife]: La Laguna; 2019.
26. Irazo García V. Filosofía de la ciencia e historia de la ciencia. Quaderns de Filosofia i Ciència. 2005; (35): 19–43.
27. Izaguirre-Ávila R. A un siglo de la teoría clásica de la coagulación sanguínea. Rev Mex Anest. 2006; 29(6): 116-123.
28. Izaguirre-Ávila R. de Micheli A. En torno a la historia de las transfusiones sanguíneas. Rev Invest Clin. 2002; 54(6): 552-8.
29. Izaguirre-Ávila R. de Micheli A. Evolución del conocimiento sobre la sangre y su movimiento. Parte II. El saber sobre su composición. Iatroquímica de la sangre. Rev Invest Clin. 2005; 57(1): 85-97.
30. Jaime Pérez JC. Hematología. La sangre y sus enfermedades. 4ªed. España: McGraw-Hill; 2015. [En línea]. [Consultado en Julio 2021]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1732§ionid=121016146>
31. Jaime Pérez JC, Gómez Almaguer D. Hematología. La sangre y sus enfermedades. 2ª ed. México: McGraw-Hill Companies; 2005.
32. Karamanou M, Poulakou-Rebelakou E, Tzeits M, Androutsos G. Anton van Leeuwenhoek (1632-1723): Father of micromorphology and discoverer of spermatozoa. Rev Argent Microbiol. 2010; 42(4): 31-314.
33. Ladrón Llorente Y, Rández Alvero M, Carrascosa Ridruejo A, Bregua García J, Blanco Sotés C, Calavia Lacarra J. Donation of blood components. Rev Enferm. 2004; 27(6): 40-4.

34. Luna González A. Evolución del método de transfusión sanguínea y alternativas terapéuticas. *Medisa*. 2010 ; 14(7): 982-993.
35. Marrón-Peña G. Historia de la transfusión sanguínea. *Rev Mex Anest*. 2017; 40(3): 233-238.
36. Martín Dotta. Marcello Malpighi y el nacimiento de la microanatomía. *Alma Cultura y Medicina*. 2016; 2(1): 35-95.
37. Milton R. Historia de la transfusión de la sangre, sus comienzos en Uruguay. *Rev Med Uruguay*. 1998; 15(3): 165-182.
38. Montes JAR. La sangría terapéutica: del rito a la ciencia. *Boletín de la Academia Malagueña de Ciencias*. 2013; 15:7-20.
39. Murillo-Godínez G. Breve historia del descubrimiento de la circulación sanguínea y de las células circulantes. *Rev Hematol Mex*. 2019; 20(2): 146-149.
40. Nuñez C. La transfusión de sangre y el método clínico. *AMC*. 2016; 17(6): 648-651.
41. Palma B. Aspectos generales de la transfusión de sangre y sus componentes. *Vozandes*. 2018; 29(2): 83-90.
42. Rei D. *La revolución científica*. Barcelona: Icaria; 1978.
43. Rodríguez Moyado HR, Quintanar García E, Mejía Arregui MH. *El banco de sangre y la medicina transfusional*. 2ª ed. México: Médica Panamericana S A; 2004.
44. Romero y Huesca A, Ramirez Bolla J, Rodrigo López R, Cuevas Velasco G, De la Orta Rementería JF, Trejo Guzmán LF, et al. Galeno de Pérgamo: Pionero en la historia de la ciencia que introduce los fundamentos científicos de la medicina. *Gac. Méd. Méx*. 2011; 56(4): 218-25.
45. Thierer J. Sociedad Argentina de Cardiología. El siglo XVI y la revolución de la anatomía. 2016. [En línea]. [Consultado en Julio 2021]. Disponible en: <https://www.sac.org.ar/historia-de-la-cardiologia/el-siglo-xvi-y-la-revolucion-de-la-anatomia/>
46. Thierer J. Sociedad Argentina de Cardiología. Los iatrofísicos, Stephen Hales y la primera medición de la presión arterial. 2017. [En línea]. [Consultado en Julio 2021]. Disponible en:

<https://www.sac.org.ar/historia-de-la-cardiologia/los-iatrofisicos-stephen-hales-y-la-pri-mera-medicion-de-la-presion-arterial/>

47. Urdaneta-Carruyo Eliéxer. Siglo XX. Cien años de miseria y esplendor. *Gac. Méd. Méx.* 2005; 141(1): 75-84. [En línea]. [Consultado en Agosto 2021]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132005000100014&lng=es.
 48. Uriarte Soriano D, Gil del Rio E. La transfusión sanguínea en el siglo XVII. Bilbao: Imp. Gráficas Sigma; 1986.
 49. Valle Luis MJ, Caballero Ana L. Hemoterapia Instrucciones básicas para banco de sangre y transfusión. *Rev. méd. Hosp. Nac. Niños.* 1996; 31(1-2): 29-64. [En línea]. [Consultado en Agosto 2021]. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1017-85461996000100006&lng=en.
 50. Vásquez Carvajal C, Uribe Vergara J, Martínez Lozano JC, Gómez Gutierrez Alberto, Briceño Balcazar I. Opilación y supresión de menstruos: una receta médica del siglo XVIII en el nuevo reino de Granada. *Rev. Colomb. Obstet.* 2018; 69(1): 65-70.
 51. Vilar J. El significado histórico del descubrimiento de la circulación menor. *Asclepio.* 1992; 44(2): 283-310.
 52. Zalaquett R. 400 años del descubrimiento de la circulación de la sangre. Harvey y la Filantropía. *Rev Chil Cardiol.* 2016; 35(2): 188-195.
-