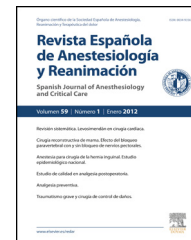




# Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/redar



## EDITORIAL

### Transfusión según cifras de hemoglobina o de acuerdo con objetivos terapéuticos



### Transfusion according to haemoglobin levels or therapeutic objectives

M.J. Colomina\* y P. Guilabert

Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

#### Situación actual

La transfusión de sangre alogénica y la anemia se han relacionado con peores resultados clínicos en diferentes poblaciones de pacientes quirúrgicos<sup>1</sup>. En la actualidad, esta afirmación sigue siendo un tema de debate porque está por afirmar si la anemia es un factor de riesgo independiente de peor pronóstico, es un marcador de gravedad de la enfermedad, o ambos, ya que la mayoría de los estudios establecen una correlación entre la anemia y unos peores resultados posquirúrgicos<sup>2,3</sup>. Pero la correlación no necesariamente implica causalidad<sup>2,4</sup>.

Al igual que en el caso de resultados desfavorables de los pacientes quirúrgicos con anemia, las cohortes de pacientes quirúrgicos transfundidos (con concentrados de hematíes, hemocomponente al que se hace referencia en general con el término transfusión) también presentan peores resultados. Estos pacientes son difíciles de catalogar porque a menudo tienen una mayor comorbilidad, y puede ser difícil definir si los peores resultados son debidos a las condiciones preexistentes y las comorbilidades de los pacientes, o a la transfusión por sí misma, ofreciendo una condición de sesgo para los pacientes que son transfundidos<sup>4</sup>. Además, se añade el hecho de que en diferentes estudios, las transfusiones mejoran poco la condición clínica del paciente, lo que actualmente cuestiona su efectividad clínica<sup>5,6</sup>.

Los ensayos clínicos en los que los pacientes son asignados al azar a diferentes estrategias de transfusión proporcionan cierta protección contra el posible sesgo de que los pacientes con más comorbilidad estén más expuestos a recibir transfusiones. Pero la mayoría de estos estudios se centran en la comparación de diversas estrategias de transfusión (basadas en la cifra de hemoglobina [Hb] como *trigger* transfusional), y no directamente en los resultados clínicos de la transfusión. También, la complejidad ética y metodológica impide valorar de manera aleatorizada en la actualidad los resultados clínicos sobre transfusión vs. no transfusión<sup>4,7</sup>.

Partiendo de esta premisa, nos planteamos que es evidente que existe mucho margen de mejora y conocimiento con respecto a la transfusión, su indicación y su efectividad.

#### Punto de partida

El objetivo final de la transfusión es evitar la isquemia tisular y mejorar la condición clínica del paciente, y no el tratamiento de un valor de laboratorio (es decir, la consecución de una cifra de Hb específica)<sup>8</sup>. Esta premisa, a menudo, contrasta con la práctica clínica diaria<sup>9,10</sup>.

No existen criterios clínicos bien definidos que nos señalen el momento ideal para indicar una transfusión, y la concentración de Hb es un pobre marcador de los cambios agudos de la masa eritrocitaria (definida como anemia) o de la volemia del paciente. Un valor numérico de laboratorio no puede servir como guía absoluta de la necesidad de transfusión, sin tener en cuenta el contexto clínico u otras variables del paciente, tales como comorbilidad, signos vitales, pérdida hemática y la condición de anemia previa (aguda vs. crónica)<sup>11</sup>.

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [mjcolomina@vhebron.net](mailto:mjcolomina@vhebron.net), [mjcolomina@gmail.com](mailto:mjcolomina@gmail.com) (M.J. Colomina).

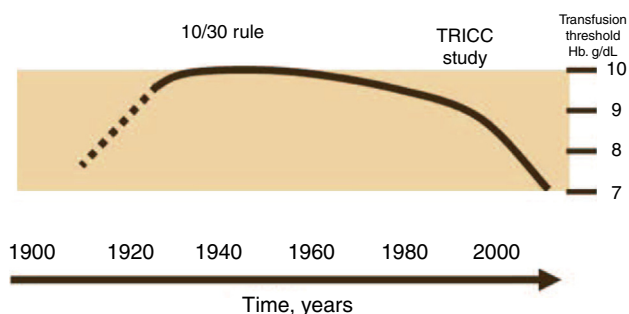
## Antecedentes

Históricamente el *trigger* transfusional de 10 g/dL de Hb fue propuesto en 1942 por Adams y Lundy en pacientes quirúrgicos sanos<sup>12</sup>. Establecieron la regla del «10/30» (10 g/dL Hb o hematocrito del 30%), que indicaba el valor mínimo de Hb necesario para asegurar el aporte de oxígeno a los tejidos. Esta teoría se ha mantenido durante casi 60 años y fue cuestionada por primera vez en 1988 en la *NIH Consensus Statement*, donde se concluyó acerca del *trigger* transfusional: *No single criterion should be used as an indication for red cell component therapy and that multiple factors related to the patients' clinical status and oxygen delivery needs should be considered*<sup>11</sup>.

Durante la década de los años 90 se produjo un cambio en la práctica transfusional. Se intentó demostrar que los pacientes podrían sobrevivir con niveles de Hb inferiores a los utilizados hasta el momento ( $Hb \geq 10$  g/dL), sin un aumento de las complicaciones ni de la mortalidad. Podríamos definir esta etapa como el período de la práctica transfusional restrictiva y señalar el trabajo de Hébert et al.<sup>13</sup> como referente, donde se demostró que niveles de Hb inferiores ( $< 10$  g/dL) pueden ser aceptables e incluso beneficiosos en algunos grupos de pacientes críticos, en particular en pacientes más jóvenes ( $< 55$  años) y con enfermedad menos grave ( $APACHE \leq 20$ ). A partir de ese momento, los *triggers* transfusionales restrictivos fueron apoyados por varios estudios observacionales donde la transfusión se asociaba a tasas superiores de mortalidad, alentando de esta forma a disminuir los niveles de Hb para indicar la transfusión y evitarla siempre que fuera posible<sup>14</sup> (fig. 1)<sup>15</sup>.

Algunas guías de práctica clínica sobre alternativas a la transfusión también han considerado esta medida como de gran eficacia para disminuir las necesidades de transfusión alogénica<sup>16,17</sup>.

Sin embargo, durante estos últimos años, diferentes estudios han encontrado que la transfusión de sangre alogénica reduce la mortalidad y proporciona mayores tasas de supervivencia a los 30 días en grupos de pacientes concretos: pacientes con sepsis grave<sup>18</sup>, pacientes críticos de 66 a 80 años intervenidos de cirugía no cardiovascular<sup>19</sup>, y pacientes con sepsis grave por neumonía adquirida en la comunidad<sup>20</sup>. Este hallazgo podría ser particularmente cierto en los pacientes sépticos, pero podría aplicarse por igual a todos los pacientes en estado crítico<sup>21,22</sup>.



**Figura 1** Esquema que demuestra el cambio en los *triggers* transfusionales con el tiempo.

Fuente: Carson et al.<sup>14</sup>. (Con permiso de Wolters Kluwer Health, Inc.).

Con esta afirmación se abre el debate acerca de que el valor crítico de la Hb por debajo del cual se ve comprometida la oxigenación tisular sería el verdadero *trigger* transfusional. Por tanto, el nivel mínimo aceptable de Hb debería aceptarse como el *trigger* transfusional, pero este nivel no ha sido claramente definido aún<sup>7,14,23</sup>.

## Transfusión como terapéutica

La eficacia potencial de la transfusión puede atribuirse a 3 aspectos principales: efecto circulatorio (volumen), efecto reológico (flujo de sangre/viscosidad) y transporte de oxígeno<sup>9</sup>.

Aunque el efecto circulatorio (volumen) puede ser mucho más inmediato que el efecto sobre el transporte de oxígeno, actualmente no se recomienda la transfusión como expansor de volumen (con excepción de algunos casos de trauma grave y hemorragia masiva con exanguinación)<sup>9,24</sup>. En segundo lugar, la viscosidad de la sangre se ha considerado un factor importante para mantener la circulación microvascular, pero el efecto positivo de la transfusión en este sentido es más pronunciado en casos de hemodilución severa, situación que no es frecuente en la gran mayoría de los pacientes transfundidos<sup>25</sup>.

Finalmente, si consideramos el incremento de Hb como principal objetivo para transfundir, la evidencia científica actual demuestra que, en la mayoría de los pacientes, el resultado de la transfusión no se traduce necesariamente en un mejor aporte de oxígeno o mejora del consumo de oxígeno ( $VO_2$ ) a nivel tisular<sup>5,9</sup>. A este respecto cabe comentar el análisis de 20 estudios sobre el efecto de la transfusión de hematíes y la mejora del aporte de oxígeno a nivel tisular que realizaron Napolitano et al.<sup>24</sup>. Se observó que la cifra de Hb y el transporte de oxígeno ( $DO_2$ ) aumentaron de manera uniforme después de la transfusión en todos los estudios, pero el  $VO_2$  a nivel celular solo aumentó en 3. En primer lugar, estos hallazgos confirmaron que el incremento del nivel de Hb después de una transfusión no se traducía en una mejor eficacia en términos de oxigenación tisular, y, por lo tanto, era un pobre indicador de la necesidad de transfusión; seguido de una pérdida de efectividad de la transfusión que podía obedecer a múltiples causas. También se planteó la posibilidad de que no existiera una hipoxia tisular en estos pacientes, sobre todo en ausencia de shock circulatorio, ya que la dependencia de  $VO_2$  en  $DO_2$  es un signo muy distintivo de los pacientes en shock<sup>8</sup>.

Actualmente, el tiempo de almacenamiento de los hematíes se contempla como uno de los principales mecanismos que pueden influir en la eficacia sobre el aporte de oxígeno a nivel celular después de la transfusión. Las lesiones que sufren los hematíes durante el almacenamiento provocan cambios a nivel bioquímico y biomecánico que reducen su supervivencia y función, y afectan a la capacidad de entrega de oxígeno a los tejidos a través de la microcirculación<sup>26</sup>. Pero a pesar de que la lesión de almacenamiento ha sido bien demostrada *ex vivo*, su influencia en la oxigenación celular no se ha podido demostrar de forma convincente hasta el momento<sup>27</sup>. Es importante destacar que en los pacientes críticos, especialmente en aquellos con sepsis, pueda estar alterada la morfología de los hematíes. Algunos autores han observado que la transfusión de hematíes en estos pacientes

ha mejorado las características biomecánicas de los hematíes, probablemente mediante la sustitución de los glóbulos rojos más rígidos por otros más funcionales. Por lo tanto, es posible que las transfusiones puedan ser perjudiciales cuando se realizan en pacientes con hematíes biomecánicamente íntegros, pero puede tener efectos favorables cuando se realiza en pacientes con marcada alteración de esta propiedad<sup>26,27</sup>.

Llegados a este punto, debemos tener en cuenta que la decisión de transfundir debe ser individualizada para cada paciente y dependerá de su capacidad para tolerar y compensar la disminución de los niveles de Hb<sup>23</sup>. Por lo tanto, no hay un *trigger* de Hb universal que pueda servir para indicar la transfusión de forma segura. Hay que tener en cuenta y considerar los diferentes signos de una inadecuada oxigenación tisular que pueden ocurrir en distintas concentraciones de Hb, dependiendo de la enfermedad asociada y la condición de comorbilidad de cada paciente<sup>11,23,28</sup>. Estos signos fisiológicos formarían parte del concepto actual que engloba a los llamados *triggers* transfusionales fisiológicos<sup>28</sup>, que nos alertarían del deterioro en la oxigenación tisular global (niveles de lactato sérico, SvO<sub>2</sub> y ScvO<sub>2</sub>) o a nivel regional (ST en el ECG, tiempo de reacción en el *Digit-Symbol Substitution Test* y latencia de la P300 para la valoración cognitiva).

## Tolerancia a la anemia: consideraciones fisiológicas

La tolerancia a la anemia de los órganos individuales varía y dicta las complicaciones relacionadas con la falta de perfusión y oxigenación tisular. No se conoce el límite inferior de la tolerancia a la anemia aguda<sup>7</sup>. Diferentes estudios en pacientes voluntarios sanos han podido demostrar que, durante períodos cortos, se pueden tolerar niveles muy bajos de Hb, siempre y cuando la perfusión tisular se mantenga<sup>2,29</sup>. Existen mecanismos exquisitamente sensibles para detectar situaciones críticas de aporte de oxígeno tisular a nivel de diferentes órganos (riñón), tejidos (quimiorreceptores del cuerpo carotídeo y aórtico) y células (factor inducible por hipoxia). El objetivo principal de estos mecanismos sería facilitar la difusión de oxígeno de los tejidos a nivel de la microcirculación, manteniendo así la fosforilación oxidativa mitocondrial (metabolismo aeróbico). Diversos estudios experimentales han demostrado que los tejidos más susceptibles pueden responder a mínimas reducciones de la PaO<sub>2</sub> mediante la estabilización del factor inducible por hipoxia alfa, un factor de transcripción sensible al oxígeno, cuyo resultado sería la transcripción de un número de moléculas adaptativas a la hipoxia. Estos cambios en la expresión de genes podrían ser adaptativos y citoprotectores<sup>29</sup>.

La Hb crítica se define como el punto en el cual el VO<sub>2</sub> se vuelve dependiente del suministro (DO<sub>2</sub>)<sup>7,23</sup>. Si bien diversos estudios han tratado de definir este punto para establecerlo como *trigger* transfusional, los resultados obtenidos han sido diferentes según las poblaciones estudiadas. Algunos de los *triggers* transfusionales basados en la oxigenación tisular regional han sido utilizados para establecer los puntos de Hb crítica, como el P300 y la depresión del segmento ST, que miden la función cognitiva y la hipoxia del tejido miocárdico, respectivamente. Pero esto podría no ser adecuado,

ya que en diferentes estudios las oxigenaciones ventricular y cerebral no mostraron signos de hipoxia tisular antes de alcanzarse el punto de Hb crítica porque ambos son órganos críticos y con mayores mecanismos de preservación fisiológicos<sup>29,30</sup>. Los tejidos del organismo humano tienen diferente nivel de tolerancia a la anemia, siendo el riñón el primero en deteriorarse, seguido del tejido muscular (aunque no se ha visto la relevancia de este último), por lo que hay que tener en cuenta que la anemia aguda tiene efectos deletéreos sobre algunos órganos antes de que los signos se hagan presentes en otros parámetros como el ECG o P300<sup>29</sup>.

## Transfusión guiada por *triggers* fisiológicos

Dada la imposibilidad de establecer un *trigger* universal basado en cifras de Hb, la tendencia actual se decanta por los *triggers* transfusionales fisiológicos, bien basados en signos y síntomas (lactato, SvO<sub>2</sub> y ScvO<sub>2</sub>), bien basados en la oxigenación tisular (segmento ST del ECG, *Digit-Symbol Substitution Test* y P300)<sup>31,32</sup>.

Actualmente, la ScvO<sub>2</sub> parece ser uno de los *triggers* más prometedores. La ScvO<sub>2</sub> se utiliza cada vez más frecuentemente para ayudar a la toma de decisiones transfusionales como un derivado aceptable de la SvO<sub>2</sub>, pero menos invasivo y de más fácil acceso. En humanos, la disoxia o punto crítico de la SvO<sub>2</sub> se considera cuando se alcanza un valor de alrededor del 40-50%, aunque puede ocurrir en niveles más altos y el *target* de retorno debería estar alrededor del 65-70% en el caso de la ScvO<sub>2</sub>. Se acepta que si el rango de normalidad para la SvO<sub>2</sub> oscila entre el 68 y el 77%, el de la ScvO<sub>2</sub> se situará alrededor de un 5% por encima de estos valores<sup>32</sup>.

La utilización del *target* transfusional de la ScvO<sub>2</sub> > 70% se ha asociado con un aumento de la transfusión una vez que los fluidos y los fármacos vasoactivos se han titulado correctamente, si bien también es cierto que la transfusión se ha relacionado con un aumento significativo de la ScvO<sub>2</sub> en los pacientes transfundidos con una ScvO<sub>2</sub> < 70%<sup>33</sup>.

Parece que la toma de decisiones transfusionales dirigida por objetivos para asegurar un correcto DO<sub>2</sub> y oxigenación tisular basada en la ScvO<sub>2</sub> podría conllevar una reducción de la mortalidad, aunque todavía son necesarios estudios bien diseñados para poder apoyar esta afirmación.

Propuestas para indicar una transfusión:

- Nivel de Hb. ¿Cuál es el riesgo incremental a corto plazo de los pacientes que se transfunden con niveles más bajos de Hb?, o ¿hasta qué punto se puede tolerar la anemia aguda sin incurrir en riesgos adicionales?
- Sintomatología clínica. ¿Debe tenerse en cuenta el riesgo implícito de la transfusión a la hora de establecer un *trigger* transfusional?
- Cambios metabólicos y aporte de oxígeno a los tejidos. La transfusión, ¿en qué medida mejorará la oxigenación tisular?

A recordar que: la única indicación para la transfusión de hematíes es aumentar el aporte de oxígeno a los tejidos cuando existe una situación de hipoxia tisular, y varía de paciente a paciente, varía de un órgano a otro, varía de un entorno a otro, y puede ocurrir con Hb > 7 g/dL.

Gracias a la práctica clínica y a la comunidad científica han pasado más de 40 años para aceptar límites inferiores de Hb, hemos necesitado 20 años para admitir que la transfusión, en ocasiones, no es la mejor opción terapéutica, y estamos en plena búsqueda del mejor *trigger* transfusional.

## Bibliografía

- Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2011;378:1396–407.
- Shander A, Javidroozi M, Ozawa S, Hare GM. What is really dangerous: Anaemia or transfusion? *Br J Anaesth*. 2011;107 Suppl 1:i41–59.
- Baron DM, Hochrieser H, Posch M, Metnitz B, Rhodes A, Moreno RP, et al. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. *Br J Anaesth*. 2014;113:416–23.
- Zalpuri S, Middelburg RA, van de Watering L, Vamvakas E, Zwagginga JJ, van der Bom JG. Association vs. causality in transfusion medicine: Understanding multivariable analysis in prediction vs. etiologic research. *Transfus Med Rev*. 2013;27:74–81.
- Hogshire L, Carson JL. Red blood cell transfusion: What is the evidence when to transfuse? *Curr Opin Hematol*. 2013;20:546–51.
- Hopewell S, Omar O, Hyde C, Yu LM, Doree C, Murphy MF. A systematic review of the effect of red blood cell transfusion on mortality: Evidence from large-scale observational studies published between 2006 and 2010. *BMJ Open*. 2013;3:e002154.
- Vincent JL, Piagnerelli M. Transfusion in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2006;34 5 Suppl:S96–101.
- Vincent JL, Sakr Y, de Backer D, van der Linden P. Efficacy of allogeneic red blood cell transfusions. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007;21:209–19.
- Shander A, Gross I, Hill S, Javidroozi M, Sledge S. A new perspective on best transfusion practices. *Blood Transfus*. 2013;11:193–202.
- Rosencher N, Ozier Y, Souied F, Lienhart A, Samama CM. How can we explain the gap between randomised studies and 'real life' practice in postoperative transfusion triggers? Do we need to change recommended thresholds for transfusion? *Eur J Anaesthesiol*. 2012;29:460–1.
- NIH Consensus Statement available on perioperative red cell transfusion. *Am J Public Health*. 1988;78:1588.
- Adams RC, Lundy JS. Anesthesia in cases of poor surgical risk: Some suggestions for decreasing the risk. *Surg Gynecol Obstet*. 1942;74:1011–9.
- Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999;340:409–17.
- Carson JL, Carless PA, Hébert PC, McClelland B, Ker K. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD002042.
- Vincent JL. Transfusion triggers: Getting it right. *Crit Care Med*. 2012;40:3308–9.
- Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, García-Erce JA, Llau JV, et al. The 2013 Seville Consensus Document on alternatives to allogeneic blood transfusion. An update on the Seville Document. *Med Intensiva*. 2013;37:259–83 [Spanish].
- Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, de Robertis E, Filipesco DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30:270–382.
- Vincent JL, Sakr Y, Sprung C, Harboe S, Damas P. Are blood transfusions associated with greater mortality rates? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients study. *Anesthesiology*. 2008;108:31–9.
- Sakr Y, Lobo S, Knuepfer S, Esser E, Bauer M, Settmacher U, et al. Anemia and blood transfusion in a surgical intensive care unit. *Crit Care*. 2010;14:R92.
- Park DW, Chun BC, Kwon SS, Yoon YK, Choi WS, Sohn JW, et al. Red blood cell transfusions are associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock: A propensity-matched analysis. *Crit Care Med*. 2012;40:3140–5.
- Fominskiy E, Putzu A, Monaco F, Scandroglio AM, Karaskov A, Galas FR, et al. Liberal transfusion strategy improves survival in perioperative but not in critically ill patients. A meta-analysis of randomised trials. *Br J Anaesth*. 2015;115:511–9.
- Ripollés Melchor J, Casans Francés R, Espinosa A, Martínez Hurtado E, Navarro Pérez R, Abad Gurumeta A, et al. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion in critically ill patients and in patients with acute coronary syndrome: A systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Minerva Anestesiol*. 2015 [Epub ahead of print].
- Madjdpour C, Spahn DR, Weiskopf RB. Anemia and perioperative red blood cell transfusion: A matter of tolerance. *Crit Care Med*. 2006;34 5 Suppl:S102–8.
- Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, Corwin HL, Barie PS, Tisherman SA, et al. Clinical practice guideline: Red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med*. 2009;37:3124–57.
- Van der Linden P. The physiology of acute isovolaemic anaemia. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2002;53:97–103.
- Middelburg RA, van de Watering LM, Briet E, van der Bom JG. Storage time of red blood cells and mortality of transfusion recipients. *Transfus Med Rev*. 2013;27:36–43.
- Lacroix J, Hébert PC, Fergusson DA, Tinmouth A, Cook DJ, Marshall JC, et al. Age of transfused blood in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2015;372:1410–8.
- Vallet B, Adamczyk S, Barreau O, Lebuffe G. Physiologic transfusion triggers. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007;21:173–81.
- Lauscher P, Kertscho H, Schmidt O, Zimmermann R, Rosenberger P, Zacharowski K, et al. Determination of organ-specific anemia tolerance. *Crit Care Med*. 2013;41:1037–45.
- Vallet B, Futier E. Perioperative oxygen therapy and oxygen utilization. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16:359–64.
- Spahn DR, Spahn GH, Stein P. Evidence base for restrictive transfusion triggers in high-risk patients. *Transfus Med Hemother*. 2015;42:110–4.
- Vallet B, Robin E, Lebuffe G. Venous oxygen saturation as a physiologic transfusion trigger. *Crit Care*. 2010;14:213.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368–77.