

# Manejo de la anemia en el paciente crítico. ¿Cuándo conviene transfundir?

CEFERINO J. N. ROMERO,\* VIVIANA ROMERO\*\*

\* Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Zonal Alvear  
Servicio de Terapia Intensiva, "Clínica del Valle", Comodoro Rivadavia,  
Chubut

\*\* Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Zonal Caleta Olivia, Santa Cruz  
Servicio de Terapia Intensiva "Clínica del Valle", Comodoro Rivadavia,  
Chubut

## Correspondencia:

Dr. Ceferino J.N. Romero  
[ceferino\\_1970@yahoo.com.ar](mailto:ceferino_1970@yahoo.com.ar)

Los autores no declaran conflictos de intereses.

---

## Palabras clave

---

- Anemia
- Transfusión
- Paciente crítico

## Resumen

La anemia es un factor conocido de morbimortalidad en el paciente crítico. Los pacientes internados en las Unidades de Cuidados Intensivos constituyen una población con una elevada prevalencia de anemia (40-70%), de etiología multifactorial. Un tercio de los pacientes críticos recibe alguna transfusión durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos. El efecto de la transfusión de glóbulos rojos alogénicos en su evolución sigue siendo controvertido, y surgen varias preguntas: ¿cuándo transfundir?, y si se decide hacerlo, ¿qué cantidad transfundir? Estas preguntas no tienen una respuesta definitiva por parte de muchos investigadores.

El objetivo de este trabajo es plantear la contribución de la anemia a la morbimortalidad en el paciente crítico y analizar el efecto de la transfusión de glóbulos rojos, mediante una revisión bibliográfica de los estudios más relevantes. Se utilizaron como límite de búsqueda los idiomas español e inglés, sin límite de tiempo, poniendo énfasis en artículos publicados durante los últimos cinco años, relacionados directamente con el trabajo. Como resultado de esta revisión, se considera que la hemoglobina no es el único parámetro por tener en cuenta, también lo es la condición clínica, y se prefiere la conducta restrictiva en la mayoría de los casos.

## Key words

- Anemia
- Transfusion
- Critical patient

## Abstract

Anemia is a known factor of morbidity and mortality in the critical patient. Patients admitted to the Intensive Care Unit constitute a population with a high prevalence of anemia (40-70%) responding to a multifactorial etiology. One-third of critical patients receive a transfusion during their stay in the Intensive Care Unit. The effect of allogeneic red blood cell transfusion in the evolution of critically ill patients remains controversial, raising several questions, such as: when to transfuse?, and if you decide to do it, how much? These questions do not have a definitive answer on the part of many researchers.

The objective of this work is to present the contribution of anemia to morbidity and mortality in the critical patient and to analyze the effect of the red blood cell transfusions, through a bibliographical review of the most relevant studies. A search was performed to find articles in Spanish and English, without time limit, with emphasis on related studies published during the last 5 years. As a result of this review, it is considered that hemoglobin is not the only parameter to take into account, the clinical condition must also be considered, with restrictive behavior preferred in most cases.

## Introducción

La anemia es un problema clínico común en el paciente crítico, que se traduce en un alto requerimiento de transfusiones de glóbulos rojos.<sup>1</sup> La Organización Mundial de la Salud define a la anemia como un nivel de hemoglobina (Hb) <13 g/dl en hombres y <12 g/dl en mujeres. Aproximadamente el 29% de los pacientes internados tiene una Hb <10 g/dl. El 95% de los pacientes críticos que permanecen en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) durante 72 horas o más sufre anemia y alrededor del 40% de ellos recibe transfusiones de glóbulos rojos alogénicos (GRA),<sup>2,3</sup> pero la base fisiológica para la transfusión en el paciente crítico no está exenta de controversia.<sup>4</sup> En las dos últimas décadas, las prácticas de transfusión se han vuelto más restrictivas en respuesta a numerosas investigaciones.

## Pacientes críticos

El estudio retrospectivo de Khorana et al<sup>5</sup> (multicéntrico, 504.208 pacientes neoplásicos hospitalizados) muestra un incremento significativo del riesgo de tromboembolismo venoso, arterial y de mortalidad hospitalaria (*odds ratio* 1,3). Es necesaria más evidencia para determinar si esta relación es causal.

El trabajo de Marik et al<sup>6</sup> (45 estudios con 272.596 pacientes) determina la transfusión de GRA como un factor predictivo independiente de: mortalidad (*odds ratio* 1,7), infección intrahospitalaria y dificultad respiratoria aguda en el paciente crítico.

Estudios observacionales multicéntricos muestran una asociación entre transfusión de GRA e incremento de la morbimortalidad (dependiente de la

dosis) en pacientes críticos.<sup>7</sup> Vincent et al, en el estudio ABC (*Anemia and blood transfusions in critically ill patients*: 146 UCI europeas, 3534 casos), revelaron un incremento de la estancia, del porcentaje de disfunción multiorgánica y de la mortalidad en pacientes receptores de transfusión. En el estudio CRIT (*Anemia and blood transfusions in the critically ill*: 284 UCI en EE.UU., 4892 casos), se confirmó un incremento en la estancia y la mortalidad. Sin embargo, en el estudio SOAP<sup>8</sup> (*Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients*: 198 UCI europeas, 3147 casos), el análisis multivariante no demostró una asociación entre las transfusiones de GRA y peor pronóstico (riesgo relativo 0,89, *p* = 0,159) igual que el estudio de Park et al.<sup>9</sup>

En una revisión del grupo Cochrane,<sup>10</sup> la estrategia restrictiva redujo el riesgo de recibir una transfusión en el 39%, no aumentó la mortalidad ni los casos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, neumonía o tromboembolismo. La estrategia restrictiva no disminuye la recuperación funcional, ni la estancia en la UCI. Puede aplicarse a la mayoría de los pacientes críticos manteniendo una Hb de 7 g/dl; sin embargo, en ciertos grupos, este valor puede no ser adecuado.

## Etiopatogenia de la anemia del paciente crítico

La etiología es multifactorial y compleja: sangrado gastrointestinal (factores de riesgo: ventilación mecánica, insuficiencia nutricional, insuficiencia renal aguda, anticoagulantes),<sup>11</sup> procedimientos quirúrgicos, coagulopatías, hemólisis, hipoadrenalismo, flebotomías repetidas, "vampirismo" (promedio de 61 a 70 ml/día).<sup>12-14</sup> Smoller y Kruskall<sup>15</sup> comprobaron que

la extracción en pacientes de la UCI era >40 ml/día, frente a 12 ml/día de los pacientes de Sala. Corwin et al<sup>16</sup> relacionaron estas extracciones al 30% de las transfusiones en la UCI. El estudio ABC concluye en que la extracción diaria equivale a un concentrado de hematíes cada 7-10 días. No obstante, la mayor extracción de sangre se produce durante las primeras 24-48 horas del ingreso en la UCI y desciende progresivamente en pacientes con estancia prolongada.

#### **Reducción de la semivida del glóbulo rojo.**

La hemólisis aparece por causas tanto inmunológicas (en general, secundaria a reacciones adversas transfusionales, especialmente paciente politransfundido), como no inmunológicas que aumentan la destrucción de hematíes, como la sepsis (induce acortamiento de la semivida por diseritropoyesis y alteraciones de la membrana eritrocitaria), hipertensión portal o hipersplenismo, válvulas cardíacas con defecto funcional o protésicas, uso de circuitos extracorpóreos o inyección rápida de soluciones hipotónicas.

**Anemia relativa.**<sup>17</sup> Dados los cambios hemodinámicos e hidroelectrolíticos en pacientes críticos, puede ser relativa a un fenómeno de hemodilución, frecuente en la insuficiencia renal aguda, la insuficiencia cardíaca congestiva o la excesiva administración de fluidos (cristaloides o coloides). La anemia más hemodilución puede ocurrir paralelamente, lo que agrava, entonces, el defecto celular.

**Alteración en la eritropoyesis.** Células intersticiales peritubulares de la corteza renal (85%) y células del parénquima hepático (15%) producen eritropoyetina (EPO). Esta hormona al unirse al receptor EPO de la célula progenitora eritroide promueve su maduración y puede disminuir la apoptosis. En las anemias ferropénicas de cualquier causa, la concentración de Hb y EPO tiene una relación semilogarítmica negativa: ante la disminución de la Hb, la concentración de EPO aumenta, o viceversa. Esto no ocurre en los pacientes críticos, los bajos niveles de EPO pueden contribuir significativamente a la anemia.<sup>18</sup> Estos pacientes presentan defectos en la secreción o mala utilización de eritropoyetina. Por ello, aunque debe evitarse la hipoxia, no se aconseja la oxigenación excesiva mantenida, ya que esta frenaría la producción y liberación de EPO, tal como lo hace la propia transfusión sanguínea. Por otra parte, citocinas proinflamatorias con efecto inhibitorio sobre la eritropoyesis, como el factor de necrosis tumoral alfa, el interferón gamma y la interleucina-1, al ser liberadas en caso de sepsis, pancreatitis, traumatismos y cirugía, inducen una disminución en la producción de EPO,<sup>19</sup> mientras que la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral alfa son capaces de disminuir la semivida de los eritrocitos.<sup>20</sup> Elliot et al<sup>21</sup> describieron niveles elevados de EPO e interleucina-6 durante la fase aguda de la enfermedad crítica (tres primeros días) en pacientes con insuficiencia renal aguda. Posteriormente, los niveles de EPO eran normales o bajos a pesar de

la anemia progresiva, mientras que la interleucina-6 se mantenía a niveles elevados durante la fase crónica de la enfermedad crítica. Es poco probable que la terapia de EPO exógena sea eficaz en los primeros días de la enfermedad crítica.

**Alteraciones nutricionales.** Tanto la inflamación como la sepsis disminuyen la disponibilidad de hierro al inhibir su absorción intestinal (inhibición de la ferroportina-1), aumentar su captación y almacenamiento por los macrófagos (aumento de ferritina) e inhibir su liberación desde el macrófago y el hígado a la transferrina (inhibición de la ferroportina-1). Es decir, el hierro se quedaría acantonado en estas células y no estaría disponible para la eritropoyesis. También, durante la sepsis, se produce una rápida disminución del contenido en ácido siálico de la transferrina, que disminuye su estabilidad y funcionalidad.<sup>22</sup> Los pacientes con estancias prolongadas en la UCI pueden tener déficit de folatos y vitamina B<sub>12</sub>.<sup>23,24</sup> El déficit nutricional es frecuente en pacientes con cirugía programada, aumenta con la edad, se agrava tras la cirugía gástrica, hepática o intestinal, y se asocia al uso de ciertos fármacos, como metformina, trimetoprima-sulfametoxazol, y al consumo de alcohol. Finalmente, dado el papel específico del óxido nítrico como mediador de la función hematopoyética, su empleo como gas anestésico o su liberación masiva en la sepsis favorecerían un viraje megaloblástico de la médula ósea por bloqueo de la síntesis del ácido desoxirribonucleico. Algunos fármacos, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, también han sido implicados en el desarrollo de anemia al reducir la liberación de EPO.<sup>25</sup>

Aunque todos los mecanismos etiopatogénicos son posibles, las pérdidas de sangre y la disminución de la eritropoyesis son los más frecuentes en el paciente crítico.

## **Respuesta fisiológica a la anemia**

En condiciones fisiológicas, el aporte de O<sub>2</sub> es proporcional al gasto cardíaco y el contenido de O<sub>2</sub> es cinco veces superior al consumo, lo cual garantiza un aporte adecuado de O<sub>2</sub> en situaciones de anemia. DO<sub>2</sub> (transporte de oxígeno): 15 ml/kg/min, VO<sub>2</sub> (consumo de oxígeno): 3 ml/kg/min. DO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub> = 5:1.

El DO<sub>2</sub> depende del volumen minuto, la concentración de Hb y la saturación arterial de O<sub>2</sub>. La tolerancia de la anemia depende del estado del volumen intravascular, la reserva fisiológica y el tiempo de instalación.

El problema aparece cuando la relación cae, DO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub> = 2:1, el consumo se hace dependiente patológico del aporte, aparece un mecanismo de anaerobiosis y acidosis que intenta satisfacer las necesidades energéticas.<sup>26</sup> En este punto crítico, se podría indicar la transfusión. El DO<sub>2</sub> crítico depende de otros factores

de tipo hemodinámicos, respiratorios, bioquímicos, y puede variar entre pacientes y aun en un mismo paciente, en diferentes momentos; durante el manejo de los pacientes, resulta complejo poder definir un punto crítico. En la anemia, la capacidad de transporte de O<sub>2</sub> está disminuida, pero la oxigenación tisular se preserva por debajo de una Hb 10 g/dl por cambios adaptativos: desplazamiento de la curva de disociación de la oxihemoglobina a la derecha, disminuyendo la afinidad de la Hb por el O<sub>2</sub>, lo que facilita su distribución periférica; modificaciones hemodinámicas mediada por activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y por aumento del tono simpático; cambios microcirculatorios con aumento de la velocidad del flujo a nivel capilar disminuyendo del tiempo de tránsito del glóbulo rojo.

### Transfusión de glóbulos rojos

Los objetivos del tratamiento de la anemia son minimizar los síntomas (fatiga, disnea, baja tolerancia al ejercicio), evitar complicaciones sistémicas asociadas a la hipoxia, mejorar la calidad de vida y la supervivencia. Al transfundir se incrementa la masa globular, el aporte de O<sub>2</sub> a los tejidos, se preserva la función miocárdica, mejora la función hemostática, se modula la respuesta bioquímica y funcional de las plaquetas, se favorece su activación, marginación e interacción con el endotelio lesionado, con lo que contribuyen a la trombosis y la hemostasia.<sup>27</sup> Sobre la base de parámetros indirectos (saturación arterial de O<sub>2</sub>, niveles de lactato), se considera el umbral transfusional (*trigger*) en pacientes normovolémicos sin patología cardiovascular: Hb en torno a 7 g/dl.<sup>28</sup> Hébert et al (estudio TRICC, ensayo clínico aleatorizado de 838 pacientes críticos con normovolemia) comprobaron la equivalencia, en términos de complicaciones y mortalidad, de una estrategia transfusional restrictiva (Hb 7-9 g/dl) frente a otra más liberal (10-12 g/dl); la estrategia restrictiva permitió reducir un 54% la cantidad de transfusiones (2,6 vs. 5,6 concentrados de hematíes/paciente). Comprobaron, asimismo, un descenso en la mortalidad a los 30 días con la estrategia restrictiva, en el subgrupo de pacientes con APACHE-II ≤20 (8,7% vs. 16,1%) y en enfermos <55 años (5,7% vs. 13%).<sup>28</sup> Incluso, en pacientes críticos con enfermedad cardiovascular, no se detectaron diferencias significativas en la mortalidad entre los dos grupos (21% vs. 23%), a excepción de aquellos con cardiopatía isquémica aguda, cuyo umbral recomendado fue Hb 8-10 g/dl. Por otra parte, el incremento de Hb y de O<sub>2</sub> disponible no siempre se asocia a un aumento paralelo del consumo tisular de O<sub>2</sub> y la reversión de los efectos nocivos de la anemia. Hasta la fecha, no se dispone de estudios que apoyen firmemente la transfusión de glóbulos rojos en pacientes críticos hemodinámicamente estables sin

evidencia de sangrado agudo. En el estudio FOCUS (pacientes en el posoperatorio), la estrategia restrictiva permitió la transfusión ante concentraciones posoperatorias de Hb <8 g/dl o si el paciente tuviera síntomas, como precordialgia de probable origen cardíaco, hipotensión ortostática o taquicardia que no responde a la reanimación con líquidos, o insuficiencia cardíaca congestiva. Estos pacientes no obtuvieron peores resultados en términos de mortalidad a los 30 días o funcionalidad que los que recibieron transfusiones con un umbral de Hb 10 g/dl. Estos resultados apoyan la idea de que la transfusión en pacientes con Hb ≥8 g/dl debe guiarse por síntomas y no por un umbral más elevado.<sup>29</sup>

### Impacto de la anemia sobre los resultados en pacientes críticos

#### Enfermedad cardíaca

Los mecanismos de compensación incluyen aumento del volumen minuto cardíaco y de la descarga adrenérgica, disminución de la viscosidad, redistribución del flujo y aumento de la extracción de O<sub>2</sub>. El miocardio es el órgano más comprometido en la anemia aguda, ya que la taquicardia y el aumento de la contractilidad incrementan la demanda de O<sub>2</sub> que debe acompañarse por aumento del flujo coronario. En el paciente con síndrome coronario agudo o insuficiencia cardíaca, el miocardio no puede tolerar niveles bajos de Hb, puede empeorar la isquemia, generar arritmias, e incrementar la morbimortalidad.<sup>30</sup> El estudio TRICC, en pacientes con cardiopatía isquémica aguda (infarto agudo de miocardio o angina inestable), demostró que la estrategia restrictiva no solo era perjudicial, sino que se beneficiaban con la estrategia liberal. Numerosos estudios mostraron que la anemia está asociada con peores resultados en pacientes coronarios. Según la información de las indicaciones para la transfusión de glóbulos rojos en pacientes con anemia leve o moderada (hematocrito >25% o Hb >8 g/dl), puede asociarse a mayor riesgo de muerte a los 30 días y debe evitarse si la anemia es bien tolerada; debajo de estos niveles, se debe recomendar la transfusión en pacientes con complicaciones hemorrágicas.<sup>31</sup>

#### Ventilación mecánica – Destete

No hay estudios que definan un nivel de Hb óptimo para los pacientes en destete de la ventilación mecánica. En el subgrupo que requirió ventilación mecánica del estudio TRICC, no se hallaron diferencias significativas con respecto a su duración ni al tiempo de extubación para ambos grupos, restrictivo o liberal. En pacientes con enfermedad obstructiva crónica y destete dificultoso, una Hb de 12 g/dl fue favorable para el destete. En un estudio retrospectivo, Nevins y Epstein hallaron que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica con anemia (hematocrito ≤36%) se

## ■ Manejo de la anemia en el paciente crítico. ¿Cuándo conviene transfundir?

asoció a una mala evolución si el paciente requería ventilación mecánica.<sup>32</sup> En la actualidad, hay bibliografía importante que apoya la transfusión de glóbulos rojos para facilitar el destete.<sup>33</sup>

### Sepsis y shock séptico

En el estudio TRICC para este subgrupo, la estrategia restrictiva fue equivalente a la liberal (22,8% vs. 29,7%). En el estudio EGDT<sup>34</sup> (*Early Goal-Directed Therapy*), controlado, aleatorizado, de un solo centro, llevado a cabo en pacientes con sepsis grave y shock séptico, la transfusión llevando el hematocrito al 30% fue una de las intervenciones utilizadas para elevar la saturación venosa central de O<sub>2</sub> >70%. La saturación venosa central de O<sub>2</sub> es un índice del equilibrio entre la oferta y el consumo de O<sub>2</sub>; su disminución indica deficiencia de suministro de O<sub>2</sub> con respecto a la demanda. Esta terapia forma parte de la terapia dirigida por objetivos (Rivers et al): presión venosa central 8-12 mmHg, tensión arterial media >65 mmHg, saturación venosa de O<sub>2</sub> >70%, Hb 10 g/dl si la saturación venosa de O<sub>2</sub> <70% luego de la reanimación con volumen y dobutamina. Este ensayo demostró un beneficio fisiológico de la estrategia liberal (aumento de la saturación venosa central y lactato más bajo), con reducción de la mortalidad global, pero no discriminó cuál variable fue la más eficaz.

Por el contrario, dos estudios (uno controlado aleatorizado multicéntrico de Yealy et al<sup>35</sup> y otro del grupo ARISE),<sup>36</sup> no mostraron ningún beneficio en la mortalidad de los pacientes asignados a la terapia dirigida por objetivos.

Pocos estudios han evaluado el efecto de la transfusión sobre la microcirculación.

### Lesión cerebral

Luego del trauma craneoencefálico o la hemorragia subaracnoidea, se evidencia una disminución de la presión tisular de O<sub>2</sub>, máximo a las 18 horas después de la lesión. Las transfusiones indicadas para mantener una Hb de 10 g/dl y un hematocrito del 30% se asocian con un aumento local de la presión tisular de O<sub>2</sub> tanto en la zona con hipoxia (presión tisular de O<sub>2</sub> <15 cmHg) como en las zonas sin ella, sin observar cambios en la presión de perfusión cerebral, ni en la saturación regional de O<sub>2</sub>. La Hb libre, por su capacidad de inhibir a la óxido nitrosintetasa, puede alterar la producción y liberación de óxido nítrico a nivel de la circulación cerebral, con posible papel patogénico sobre las áreas de penumbra isquémicas. Así las transfusiones de glóbulos rojos (que inducen un incremento de la Hb libre) pueden alterar negativamente el flujo sanguíneo cerebral, sobre todo, si la barrera hematoencefálica está alterada.

### Perioperatorio

En el perioperatorio, la técnica de autotransfusión (extracción de sangre antes de la cirugía, seguida de su

almacenamiento para la reinfusión durante la operación), no brinda beneficios en pacientes no anémicos que requieren cirugía programada. En el paciente estable, sin sangrado activo y sin riesgo anticipado de sangrado intraoperatorio significativo, se evaluará el requerimiento transfusional teniendo en cuenta los siguientes parámetros: *Paciente sin enfermedad cardiovascular*: la transfusión es apropiada para mantener una Hb entre 7 y 9 g/dl. *Paciente con enfermedad cardiovascular conocida o probable*: mantener una Hb de 9-10 g/dl.

### Politraumatismo

En el estudio TRICC, en el subgrupo con politraumatismo, la mortalidad a los 30 días del grupo restrictivo fue del 10% frente al 8,8% del grupo liberal (diferencia no significativa). El trauma grave produce una respuesta inflamatoria, y la transfusión asociada puede comportarse como una segunda lesión que amplifique esta respuesta y la lesión sistémica subsecuente.<sup>37</sup> La evidencia disponible sugiere que una estrategia restrictiva podría ser segura. No obstante, la heterogeneidad de este subgrupo es tan grande que tal conclusión parece difícil de aplicar como regla general. Una vez estabilizado, el paciente requiere una estrategia transfusional restrictiva.

### Pacientes obstétricas críticas

El nivel de Hb considerado adecuado es de 10-12 g/dl; durante el embarazo, la anemia se define como una Hb <10 g/dl. Cerca del 2% de las embarazadas requiere transfusión en el período periparto por complicaciones hemorrágicas. La presencia y la gravedad de los síntomas deberán guiar la conducta con una Hb de entre 7 y 10 g/dl.

### Complicaciones infecciosas asociadas a la transfusión de GRA

El riesgo de transmisión ha disminuido con la introducción de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos y otros métodos de pesquisa. Los microorganismos potencialmente transmisibles incluyen: virus de la hepatitis B (riesgo estimado 1:350.000), virus de la hepatitis C (1:1.800.000-10.880.000), virus de la inmunodeficiencia humana (1:2.300.000-4.300.000), virus de la hepatitis A, parvovirus B19, virus linfotrópicos humanos 1-2, citomegalovirus, virus Epstein-Barr, virus del Nilo Occidental, virus espumoso del simio, virus del dengue, enterovirus, coronavirus y priones; bacterias, como *Treponema pallidum*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Yersinia*, *Borrelia*, *Serratia* y *Enterobacter*; protozoos (géneros *Leishmania*, *Trypanosoma*, *Plasmodium*, *Toxoplasma*, *Babesia*). La incidencia de sepsis se estima en 1:250.000 transfusiones. Asimismo, persiste el riesgo potencial de transmisión de virus aún desconocidos (chikungunya, virus de la

encefalitis de St. Louis, etc.) y nuevas variantes de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.<sup>38,39</sup>

## Complicaciones no infecciosas asociadas a la transfusión de GRA

Representan el grupo de efectos adversos más frecuentes. Entre las *reacciones inmunes* agudas, se destacan: reacciones hemolíticas, reacciones febriles no hemolíticas, reacciones alérgicas, aloimmunización, lesión pulmonar aguda asociada a transfusión (*transfusion-related acute lung injury*, TRALI), púrpura postransfusional, efecto injerto contra huésped, efecto inmunosupresor, inmunomodulación relacionada con la transfusión (*transfusion-related immunomodulation*, TRIM).

Respecto a las *complicaciones no inmunes*, se destacan el error transfusional, la sobrecarga férrica, los desequilibrios metabólicos, la sobrecarga circulatoria asociada a transfusiones (*transfusion-associated circulatory overload*, TACO)<sup>40</sup> y las alteraciones de la microcirculación, aunque no siempre es posible individualizar la contribución particular de cada uno de ellos.<sup>41</sup>

El informe SHOT<sup>42</sup> (*Serious Hazards Of Transfusion*), en su 12° Informe anual, registró un 45% de eventos (477 casos) relacionados con errores transfusionales, seguido, en orden de frecuencia, de reacción alérgica aguda (29%), eventos relacionados con Ig anti-D (13%) y reacciones hemolíticas (5%). La tasa de errores transfusionales se situaría en torno a 16,8 por 100.000 componentes, con una incidencia de transfusión ABO incompatible de alrededor de 1:40.000. La prevalencia de las reacciones alérgicas postransfusión es extremadamente variable (1-3% en las formas urticariformes y 1:20.000-50.000 en las formas anafilactoides), con un amplio rango de síntomas y signos.

### Sobrecarga circulatoria asociada a transfusiones (TACO)

Es secundaria a una alteración del gradiente hidrostático alveolocapilar por sobrecarga de volumen, con una incidencia estimada del 1-11%; los pacientes con enfermedad cardiopulmonar, insuficiencia renal y los niños son especialmente vulnerables.

Criterios diagnósticos según la *National Healthcare Safety Network*: nuevo comienzo o exacerbación de más de 3 horas dentro de las 6 horas de la transfusión, síndrome de dificultad respiratoria aguda, infiltrados pulmonares radiológicos, insuficiencia cardíaca, presión venosa central elevada, balance positivo de líquidos, elevación del péptido natriurético B.

### Lesión pulmonar aguda asociada a transfusión (TRALI)

No se diferencia de otros tipos de dificultad respiratoria: hipoxemia, presión parcial de oxígeno arte-

rial/fracción inspirada de oxígeno ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) <300, infiltrados pulmonares bilaterales, sin evidencia de sobrecarga de volumen, presión capilar pulmonar <18 mmHg, en las 6 horas posteriores a la transfusión de uno o más productos de la sangre más un factor de riesgo conocido<sup>43</sup> asociado a la transfusión y al paciente. A menudo, es un cuadro infradiagnosticado.

*Factores relacionados con la transfusión*: hay fuertes factores predictivos de riesgo: anticuerpos anti-HLA, antigranulocitos, lípidos reactivos y citocinas del donante (especialmente plasma de donante femenina, o sangre entera) frente antígenos de leucocitos del receptor, estimulando la liberación de oxidasas, mediadores inflamatorios y complemento, alterando la permeabilidad de la microcirculación pulmonar. Su incidencia se estima en 1:4000-1:8000 transfusiones, con una mortalidad del 5-25%. Ocurre hasta en el 8% de los pacientes críticos, se resuelve dentro de las 96 horas y el 20% presenta hipoxemia resistente, con una mortalidad del 6-14%.

*Factores de riesgo del paciente*: mayor nivel de interleucina-8, shock, cirugía hepática (principalmente trasplante), abuso crónico de alcohol, balance de líquidos positivo, presión pico de la vía aérea >30 cmH<sub>2</sub>O antes de la transfusión, fumador.

*Manifestaciones clínicas y diagnóstico*: se caracteriza por edema agudo pulmonar no cardiogénico con manifestación radiológica, hipoxemia, disnea, taquipnea, cianosis, hipotensión, fiebre e incluso leucopenia transitoria. En pacientes con ventilación mecánica, puede haber un inexplicable empeoramiento de la situación respiratoria. El péptido natriurético-B puede contribuir al diagnóstico diferencial: niveles <150 pg/ml sugieren TRALI; entre >150 y <250 pg/ml, TACO; >250 pg/ml, insuficiencia cardíaca congestiva. La ecocardiografía puede evaluar la función cardíaca y el volumen.

*Tratamiento*: no existe tratamiento específico. En general, tiene mejor pronóstico que otras causas de distrés. La transfusión debe interrumpirse y las intervenciones potencialmente dañinas, como diuréticos, deben evitarse. De hecho, los pacientes hipotensos pueden requerir líquidos intravenosos. En los casos leves, puede ser suficiente con oxígeno suplementario y atención de rutina, mientras que los pacientes graves pueden requerir ventilación mecánica (con estrategia protectora), monitorización hemodinámica invasiva y vasopresores. Respecto a los glucocorticoides, no hay ensayos controlados con esta terapia y dadas las complicaciones potenciales y el curso generalmente autolimitado del TRALI, no se aconsejan.<sup>44</sup>

### Efecto inmunosupresor (TRIM)

Constituye un estado de inmunosupresión que vincula la transfusión (estudios observacionales) a un mayor incidencia de neumonía, infección urinaria, mediastinitis, sepsis, infección posoperatoria, reactivación de virus latentes, y tras cirugía oncológica, a

un aumento de recurrencia neoplásica. Las sustancias vasoactivas liberadas por los leucocitos y linfocitos transfundidos podrían ser responsables de este efecto inmunomodulador, asociado a una menor regulación de la inmunidad celular (disfunción de células *natural killer*, células T, células presentadoras de antígenos, etc.) y una mayor regulación de la inmunidad humoral (interleucinas-4, 5, 6, 10). No existen datos concluyentes de que la leucorreducción en las transfusiones reduzca las tasas de infección, la mortalidad o la recurrencia neoplásica, a excepción de la cirugía cardíaca, donde se ha documentado una reducción en la mortalidad a corto plazo con la leucorreducción. Estudios en proceso, como el ABLE (*Age of Blood Evaluation*) y el RECESS (*Red Cell Storage Duration*) probablemente darán respuestas sobre este procedimiento.

Un tiempo de almacenamiento prolongado de las bolsas de concentrados de hematíes (“lesión por almacenamiento”) podría implicar el deterioro morfológico (alteración de la membrana, pérdida de elasticidad y capacidad de deformación) y funcional (disminución de 2,3-bisfosfoglicerato, óxido nítrico y ATP) de los eritrocitos, con cambios nocivos en su semivida, afinidad por el oxígeno, capacidad para favorecer la vasoconstricción, lesión endotelial, isquemia tisular y, presumiblemente, la infección. Estudios observacionales asocian la aparición de complicaciones con transfusión de GRA almacenados más de dos semanas.<sup>45</sup> Las concentraciones elevadas de histamina, proteína eosinofílica catiónica, mieloperoxidasa, lípidos, etc. en las bolsas de hematíes almacenadas, pueden actuar como reguladores inmunes perjudiciales.

## Conclusiones

La anemia es un problema clínico común en el paciente crítico. La transfusión de GRA representa una medida extraordinariamente útil para tratar la anemia y la única opción viable para muchos pacientes críticos, pero constituye un recurso limitado y no exento de complicaciones. La decisión de transfundir no se basa en un valor arbitrario de Hb. La Hb no es el único determinante del aporte de O<sub>2</sub> a los tejidos y no refleja la perfusión tisular ni las demandas metabólicas celulares. Se deben evaluar otras condiciones clínicas individuales: estado cardiovascular, volumen intravascular, sangrado. No se ha demostrado la eficacia de las transfusiones en pacientes anémicos críticos hemodinámicamente estables y en la enfermedad trauma.

La mayoría de los pacientes críticos pueden tolerar una Hb de 7 g/dl; sin embargo, en ciertos grupos, este valor puede no ser adecuado.

De acuerdo con la revisión de los distintos estudios citados en este trabajo, se puede sugerir lo siguiente: en pacientes críticos hemodinámicamente estables, con-

siderar una estrategia restrictiva de transfusión (Hb  $\leq 7$  g/dl); en pacientes durante el posoperatorio, se debe considerar la transfusión con Hb  $\leq 8$  g/dl, o con indicadores fisiológicos que señalen una inadecuada perfusión y oxigenación. En pacientes hemodinámicamente estables con enfermedad cardiovascular preexistente, se podría adoptar una estrategia restrictiva, pero debe considerarse con Hb  $\leq 8$  g/dl, o en presencia de síntomas o indicadores fisiológicos (precordialgia, hipotensión ortostática, taquicardia sin respuesta a líquidos o insuficiencia cardíaca congestiva). *Considerar estrategia liberal en las siguientes situaciones* (umbral recomendado Hb 8-10 g/dl): isquemia aguda cardíaca: manifestada como índice cardíaco elevado; dificultad para realizar el destete de la ventilación mecánica: cuando existe compromiso grave de la ventilación, debilidad de los músculos respiratorios, alto volumen minuto respiratorio; shock séptico, o sepsis severa: en las primeras 6 horas, como parte de la terapia dirigida por objetivos.

## Bibliografía

1. Von Ahsen N, Müller C, Serke S, Frei T, Eckardt KU. Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 2630-2639.
2. Corwin NS, Gettinger A, Perla RG, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill-current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 2004; 32: 39-52.
3. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002; 288: 1499-1507.
4. Athar K, Puri N, Gerber DR. Anemia and blood transfusions in critically patients. *J Blood Transfusion* 2012; 2012: 629204.
5. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, Culakova E, Refaai MA, Lyman GH. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2377-2381.
6. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*, 2008; 36: 1-8.
7. Leal-Noval SR, Muñoz M, Campanario A. Transfusión en el paciente crítico. *Med Intensiva* 2004; 28: 464-469.
8. Vincent JL, Sakr Y, Sprung C, Harboe S, Damas P. Are blood transfusions associated with greater mortality rates? Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Investigators. *Anesthesiology* 2008; 108: 31-39.
9. Park DW, Chun BC, Kwon SS, et al. Red blood cell transfusions are associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a propensity-match analysis. *Crit Care Clin* 2012; 28: 363-372.
10. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 18: 4-9.
11. Brown RB, Klar J, Teres D, Lemeshow S, Sands M. Prospective study of clinical bleeding in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1988; 16: 1171-1176.
12. Chant C, Wilson G, Friedrich JO. Anemia, transfusion, and phlebotomy practices in critically ill patients with prolonged ICU length of stay: a cohort study. *Crit Care* 2006; 10: R140.

13. Campillo B, Zittoun J, De Gialluly E. Prophylaxis of folate deficiency in acutely ill patients: results of a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 1988; 14: 640-645.
14. Batge B, Filejski W, Kurowski V, Kluter H, Djonlagic H. Clostridial sepsis with massive intravascular hemolysis: rapid diagnosis and successful treatment. *Intensive Care Med* 1992; 18: 488-490.
15. Smoller BR, Kruskall MS. Phlebotomy for diagnostic laboratory tests in adults. Pattern of use and effect on transfusion requirements. *N Engl J Med* 1986; 314: 1233-1235.
16. Corwin HL, Parsonnet KC, Gettinger A. RBC transfusion in the ICU: is there a reason? *Chest* 1995; 108: 767-771.
17. Muñoz M, Leal-Noval SR, Garcia-Erce JA, Naveira E. Prevalencia y tratamiento de la anemia en el paciente crítico. *Med Intensiva* 2007; 31: 388-398.
18. Krafte-Jacobs B. Anemia of critical illness and erythropoietin deficiency. *Intensive Care Med* 1997; 23:137-138.
19. Rogiers P, Zhang H, Leeman M, et al. Erythropoietin response is blunted in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997; 23: 159-162.
20. Moldawer LL, Marano MA, Wei H, et al. Cachectin/tumor necrosis factor-alpha alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo. *FASEB J* 1989; 3: 1637-1643.
21. Elliot JM, Virankabuttra T, Jones S, et al. Erythropoietin mimics the acute phase response in critical illness. *Crit Care* 2003; 7: R35-40.
22. Piagnarelli M, Boudjeltia KZ, Nuyens V, et al. Rapid alteration in transferrin sialylation during sepsis. *Shock* 2005; 24: 48-52.
23. Rodríguez RM, Corwin HL, Gettinger A, Corwin MJ, Gubler D, Pearl RG. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as cause of critical illness. *J Crit Care* 2001; 16: 36-41.
24. Henche Morilla AL, Romero Montero C, Llorente González C. [Levels of oligo-elements and trace elements in patients at the time of admission in intensive care units]. *Nutr Hosp* 1990; 5: 338-344.
25. Fernández-Moyano MA, García-Pinilla JM, Jiménez M, Muñoz E, Campos A, Muñoz M. Preoperative anemia in cardiac surgery. Role of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *TATM* 2006; 8(Suppl): 60.
26. Pape A, Stein P, Horn O, Habler O. Clinical evidence of blood transfusion effectiveness. *Blood Transfus* 2009; 7: 250-258.
27. Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Principio de soporte transfusional en el paciente crítico. En: *Terapia Intensiva*, 4ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2007: 79, 88.
28. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, 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: 409-417.
29. Carson JL, Terrin ML, Magaziner J, et al. Transfusion Trigger Trial for Functional Outcomes in Cardiovascular Patients Undergoing Surgical Hip Fracture Repair (FOCUS). *Transfusion* 2006; 46: 2192-2206.
30. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2005; 111: 2042-2049.
31. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-1660.
32. Nevins ML, Epstein SK. Predictors of outcome for patients with COPD requiring invasive mechanical ventilation. *Chest* 2001; 119: 1840-1849.
33. Gould S, Cimino MJ, Gerber DR. Packed red blood cell transfusion in the intensive care unit: limitations and consequences. *Am J Crit Care* 2007; 16: 39-49.
34. Ríos E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-1377.
35. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370: 1683-1693.
36. Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al. ARISE Investigators. ANZICS Clinical Trial Group. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371: 1496-1506.
37. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, et al. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma* 1995; 38: 185-193.
38. Goodnough LT. Risks of blood transfusion. *Crit Care Med* 2003; 31: S678-S686.
39. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood* 2009; 113: 3406-3417.
40. Hendrickson JE, Hillyer CD. Noninfectious serious hazards of transfusion. *Anesth Analg* 2009; 108: 759-769.
41. Katz EA. Blood transfusion: friend or foe. *AACN Adv Crit Care* 2009; 20: 155-163.
42. Taylor C, Cohen H, Mold D, Jones H. The 2008 annual SHOT report (on behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group), 2009.
43. Sayah DM, Looney MR, Toy P. Transfusion reactions: newer concepts on the pathophysiology, incidence, treatment, and prevention of transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Clin* 2012; 28: 363-372.
44. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, et al. Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med* 2005; 33: 721-726.
45. Koch CG, Li L, Sessler DI, et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008; 358: 1229-1239.

## Lecturas sugeridas

1. Guías nacionales para el uso apropiado de la sangre y sus componentes. *Revista Argentina de Transfusión* 2007; XXXIII.
2. Spinelli E, Bartlett RH. Anemia and transfusion in critical care: physiology and management. *J Intensive Care Med* 2015; 31(5): 295-306.
3. Krafte-Jacobs B, Levettown ML, Bary GL, Ruttimann UE, Pollack MM. Erythropoietin response to critical illness. *Crit Care Med* 1994; 22: 821-826
4. Gabriel A, Kozek S, Chiari A, et al. High-dose recombinant human erythropoietin stimulates reticulocyte production in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *J Trauma* 1998; 44: 361-367
5. Silverman JA, Barrett J, Callum JL. The appropriateness of red blood cell transfusions in the peripartum patient. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1000-1004.
6. So-Osman C, Cicilia J, Brand A, Schipperus M, Berning B, Scherjon S. Triggers and appropriateness of red blood cell transfusions in the postpartum patient a retrospective audit. *Vox Sang* 2010; 98: 65-69.
7. Hébert PC, Tinmouth A, Corwin HL. Controversies in RBC transfusion in the critically ill. *Chest* 2007; 131: 1583-1590
8. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units (TRIPI-CU Investigators). *N Engl J Med* 2007; 356: 1609-1619.