RESUMEN

La anemia es un factor conocido de morbimortalidad en el paciente crítico. Los pacientes ingresados a las UCIs constituyen una población con elevada prevalencia de anemia (40–70%) respondiendo a una etiología multifactorial**.** Un tercio de los pacientes críticos recibe alguna transfusión durante su estadía en la Unidad de Cuidado Intensivo (UCI).

El efecto de la transfusión de glóbulos rojos alogénica (GRA) en la evolución de los pacientes críticos sigue siendo controvertido, surgiendo varias preguntas: ¿cuándo transfundir? Y si se decide realizarla ¿qué cantidad? .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 Globulos Rojos, mediante una revisión bibliográfica de los estudios más relevantes.

Se utilizó como límite de búsqueda idioma español e ingles, sin límite de tiempo, poniendo énfasis en artículos publicados los últimos 5 años, relacionado directamente con el trabajo. Como resultado de esta revisión, se considera que la Hb no es el único parámetro a tener en cuenta, sino también la condición clínica, siendo preferible la conducta restrictiva en la mayoría de los casos.

Palabras claves utilizadas**:** anemia, transfusión, paciente crítico.

SUMMARY

Anemia is a known factor of morbidity and mortality in the critical patient. Patients admitted to ICUs 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 (ICU).

The effect of allogeneic red blood cell transfusion in the evolution of critically ill patients remains controversial, raising several questions: 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 transfusion of Red Cells, through a bibliographical review of the most relevant studies.

It was used as limit of search Spanish and English language, with no time limit, emphasizing articles published in the last 5 years, directly related to the work. As a result of this review, it is considered that Hemoglobin is not the only parameter that takes into account, but also the clinical condition, with restrictive behavior being preferable in most cases.

Keywords used: anemia, transfusion, critical patient.

INTRODUCCIÓN

La anemia es un problema clínico común en el paciente crítico que se traduce en un alto requerimiento de transfusiones de glóbulos rojos1. Definida por la Organización Mundial de la Salud como hemoglobina (Hb) <13g/dl en hombres y <12g/dl mujeres. Aproximadamente 29% de los pacientes ingresados presentan una Hb <10g/dl2,3. El 95% de los pacientes críticos que permanecen en las unidades de cuidados intensivos (UCIs) 72 horas o más sufren anemia y aproximadamente 40% de ellos reciben transfusiones de glóbulos rojos alogénica (GRA)2,3; pero la base fisiológica para la transfusión en el paciente crítico no está exenta de controversia4.En las dos últimas décadas las prácticas de transfusión se han vuelto más restrictivas en respuesta a numerosas investigaciones.

***Pacientes críticos***

Estudios observacionales multicentricos evidencian asociación entre transfusión de GRA e incremento de la morbimortalidad (dosis-dependiente) en pacientes críticos7.Vincent et al, en el estudio ABC,3 (Anemia and blood tranfusions in critically ill patients: 146 UCI europeas, N=3.534 casos) reveló incremento de la estancia, del porcentaje de disfunción multiorgánica y mortalidad en pacientes receptores de transfusión. El estudio CRIT2,30 (Anemia and blood tranfusions in the critically ill patients: 284 UCI en EE.UU., N=4.892 casos) confirmó incremento en la estancia y mortalidad. Sin embargo, el estudio SOAP44 (sepsis occurrence in acutely ill patients: 198 UCI europeas, N=3147), el análisis multivariante no demostró una asociación entre las transfusiones de GRA y peor pronóstico (RR 0,89, p=0,159) igual el estudio de Dae Won Park54

El trabajo de Marik et al6 (45 estudios con 272.596 pacientes) determina la transfusión de GRA como factor predictor independiente de: mortalidad (OR 1,7), infección nosocomial y distres respiratorio agudo en el paciente crítico. El estudio retrospectivo de Khorana et al5 (multicentrico, N=504.208 pacientes neoplásicos hospitalizados) muestra incremento significativo de riesgo de tromboembolismo venoso, arterial y mortalidad hospitalaria (OR 1,3). Es necesaria mas evidencia para determinar si esta relación es causal.

En una revisión del grupo Cochrane8, la estrategia restrictiva redujo el riesgo de recibir una transfusión en el 39%, no aumentó la mortalidad, ni infarto de miocardio, stroke, neumonía o tromboembolismo. La estrategia restrictiva no disminuye la recuperación funcional, ni la estadía hospitalaria en la UCI. Puede aplicarse en la mayoría de los pacientes críticos manteniendo niveles de Hb 7g/dl; sin embargo, en ciertos grupos este valor puede no ser adecuado.

## Etiopatogenia de la anemia del paciente crítico

La etiología es multifactorial y compleja3: sangrado gastrointestinal (factores de riesgo: ventilación mecánica, insuficiencia nutricional, insuficiencia renal aguda, anticoagulantes)9, procedimientos quirúrgicos, coagulopatías, hemólisis, hipoadrenalismo11,12, flebotomías repetidas «vampirismo» (promedio de 61 a 70 ml/día)10. Smoller y Kruskall13  comprobaron que la extracción en pacientes de UCIs era >40 ml/día, frente a los 12 ml/día de los pacientes de sala. Corwin et al10,14  relacionaron estas extracciones al 30% de las transfusiones en UCI. El estudio ABC, concluye 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 a UCI y desciende progresivamente en pacientes con estancia prolongada1,16.

**Reducción de la vida media del glóbulo rojo**17 La hemólisis, aparece tanto por causas inmunológicas (generalmente secundaria a reacciones adversas transfusionales, especialmente paciente politransfundido) como no inmunológicas que aumentan la destrucción de hematíes, como la sepsis (induce acortamiento de la vida media por diseritropoyesis y alteraciones de la membrana eritrocitaria), hipertensión portal o hiperesplenismo, válvulas cardíacas con defecto funcional o protésicas, uso de circuitos extracorpóreos o inyección rápida de soluciones hipotónicas.

**Anemia Relativa17**Dados los cambios hemodinámicos e hidroelectrolíticos en pacientes críticos, puede ser relativa a un fenómeno de hemodilución, frecuente en el fallo renal agudo, insuficiencia cardíaca congestiva o excesiva administración de fluidos (cristaloides y/o coloides). Anemia más hemodilución pueden acontecer paralelamente, agravándose 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 ferropenicas de cualquier causa, la concentración de Hb y EPO tienen una relación semilogaritmica negativa: ante la disminución de la Hb, la concentración de EPO aumenta, o viceversa. Esto no pasa en los pacientes críticos, bajo niveles de EPO pueden contribuir significativamente a la anemia18. Los pacientes críticos presentan defectos en la secreción y/o mala utilización de eritropoyetina. Por ello, aunque debe evitarse la hipoxia, no se aconseja la oxigenación excesiva mantenida, ya que ésta 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 (TNF-α), el interferón gamma y la interleucina-1(IL-1), al ser liberados durante la sepsis, pancreatitis, traumatismos y cirugía, inducen disminución en la producción de EPO16,19,20, mientras interleucina-6 (IL-6) y TNF-α son capaces de disminuir la vida media de los eritrocitos21. Elliot et al22  describieron la presencia de niveles elevados de EPO e IL-6 durante la fase aguda de la enfermedad crítica (3 primeros días) en pacientes con insuficiencia renal aguda. Posteriormente, mostraban niveles de EPO normales o bajos a pesar de la anemia progresiva, mientras IL-6 mantenía niveles elevados durante la fase crónica de la enfermedad crítica. La terapia de EPO exógena es poco probable que 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 la absorción intestinal del mismo (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 Fe 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 funcionalidad24. El déficit de folatos y vitamina B12 puede presentarse en pacientes con estadías prolongadas en UCI25,26. El déficit nutricional es frecuente en pacientes programados para cirugía, aumenta con la edad, se agrava tras cirugía gástrica, hepática o intestinal, y se asocia al uso de ciertos fármacos como metformina, Sulfametoxazol-Trimetoprima, y el 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 favorecería un viraje megaloblástico de la médula ósea por bloqueo de la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN)17. Algunos fármacos, como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, también han sido implicados en el desarrollo de anemia al reducir la liberación de EPO27.

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 O2 es proporcional al gasto cardiaco y el contenido de O2 es cinco veces superior al consumo, lo cual garantiza un aporte adecuado de O2 en situaciones de anemia. DO2 (transporte de oxigeno): 15 mL/kg/min, VO2 (consumo de oxigeno): 3 mL/Kg/min. DO/VO= 5:1

La DO2 depende del volumen minuto, la concentración de Hb y saturación arterial de O2 (SaO2). La tolerancia de la anemia depende del estado del volumen intravascular, la reserva fisiológica y tiempo de instalación.

El problema aparece cuando la relación cae DO2/VO2= 2:1, el consumo se hace dependiente patológico del aporte, aparece mecanismo de anaerobiosis y acidosis que intenta satisfacer las necesidades energéticas28. En este punto crítico se podría indicar transfundir. La DO2 crítica depende de otros factores de tipo hemodinámicos, respiratorios, bioquímicos, y puede variar entre pacientes y aun en un mismo paciente en diferentes momentos,29 siendo complejo durante el manejo de los pacientes poder definir un punto crítico. En la anemia la capacidad de transporte de O2 esta disminuida, pero la oxigenación tisular se preserva por debajo de Hb 10g/dl por cambios adaptativos: desplazamiento de la curva de disociación de la oxihemoglobina a la derecha, disminuyendo la afinidad de la Hb por el O2, lo que facilita su distribución periférica; modificaciones hemodinámicas mediada por activación del sistema renina–angiotensina–aldosterona y por aumento del tono simpático; cambios microcirculatrios con aumento de la velocidad del flujo a el nivel capilar disminuyendo del tiempo de transito del GR.

**Transfusión de glóbulos rojos**

Los objetivos del tratamiento de la anemia son minimizar los síntomas (fatiga, disnea, baja tolerancia al ejercicio), evitar complicaciones sistémicas asociados a la hipoxia, mejorar la calidad de vida y supervivencia. Al transfundir se incrementa la masa globular, el aporte de oxigeno a los tejidos, preserva la función miocárdica, mejora la función hemostática, modula la respuesta bioquímica y funcional de las plaquetas, favorece su activación, marginación e interacción con el endotelio lesionado, con lo que contribuyen a la trombosis y hemostasia29 Basándonos en parámetros indirectos (saturación arterial de O2, niveles de lactato) se considera el umbral transfusional (trigger) en pacientes normovolémicos sin patología cardiovascular Hb en torno a 7g/dl30. Hébert et al30 (estudio TRICC, ensayo clínico randomizado con 838 pacientes críticos con normovolemia) comprobaron la equivalencia, en términos de complicaciones y mortalidad, de una estrategia transfusional restrictiva (Hb 7–9g/dl) frente a otra más liberal (10–12g/dl), permitiendo la estrategia restrictiva una reducción del 54% del número de transfusiones (2,6 vs 5,6 concentrados de hematíes/paciente). Comprobaron, asimismo, un descenso en la mortalidad a 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%)30. Incluso pacientes críticos portadores de enfermedad cardiovascular no se detectaron diferencias significativas de mortalidad entre los dos grupos (21% frente 23%), a excepción de los pacientes con cardiopatía isquémica aguda, cuyo umbral recomendado fue Hb 8–10g/dl31. Por otra parte, el incremento de Hb y de O2 disponible no siempre se asocian a un incremento paralelo del consumo tisular de O2 y reversión de los efectos deletéreos de la anemia. Hasta la fecha, no disponemos de estudios que apoyen firmemente la transfusión de glóbulos rojos en pacientes críticos hemodinamicamente estables sin evidencia de sangrado agudo. En el estudio FOCUS33;pacientes postoperatorios, la estrategia restrictiva permite la transfusión ante concentraciones postoperatorias de hemoglobina <8g/dL o si el paciente tuviera síntomas como precordialgia de probable origen cardiaco, hipotensión ortostática o taquicardia que no responde a la reanimación con líquidos, o insuficiencia cardíaca congestiva. Estos pacientes no tuvieron peores resultados en términos de mortalidad a los 30 días o funcionalidad que los que recibieron transfusiones con un umbral de hemoglobina de 10 g/dl. Estos resultados apoyan la idea que la transfusión de pacientes con concentraciones de hemoglobina ≥8g/dl debe guiarse por síntomas y no por un umbral más elevado33.

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

### *Enfermedad cardiaca*

Los mecanismos de compensación incluyen aumento del volumen minuto cardiaco y de la descarga adrenérgica, disminución de la viscosidad, redistribución del flujo y aumento de la extracción de O2. 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 O2 que debe acompañarse por aumento del flujo coronario. En el paciente con síndrome coronario agudo o insuficiencia cardiaca, el miocardio no puede tolerar niveles bajos de Hb, pudiendo empeorar la isquemia, generar arritmias, incrementando la morbimortalidad34.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 estrategia liberal. Numerosos estudios demostraron que la anemia está asociada con peores resultados en pacientes coronarios. Sobre la información de las indicaciones para la transfusión de GR en anemia leve a moderada (Hto >25% o Hb >8 g/dl) puede asociarse a mayor riesgo de muerte a los 30 días y debe ser evitada si la anemia es bien tolerada; debajo de estos niveles la transfusión de sangre debe ser recomendada en complicaciones hemorrágicas35.

### *Ventilación mecánica – Destete*

No hay estudios que definan un nivel de Hb óptimo para los pacientes en destete de ventilación mecánica (VM). En el estudio TRICC30 en el subgrupo que requirió VM no se hallaron diferencias significativas con respeto a la duración de esta ni al tiempo de extubación para ambos grupos, restrictivo o liberal. En pacientes con enfermedad obstructiva crónica (EPOC) con destete dificultoso una Hb de 12 g/dl fue favorable para el destete29. J. Nevins y Epstein en un estudio retrospectivo: EPOC con anemia (Hematocrito ≤ 36 %) se asocio a una mala evolución si requerían VM36. Actualmente, hay literatura significativa que apoya la transfusión de GR para facilitar el destete37.

### *Sepsis y shock séptico*

En el estudio TRICC30  para este subgrupo, la estrategia restrictiva fue equivalente a la liberal (22,8% vs 29,7%, respectivamente). El estudio de Terapia Temprana Dirigida por Metas38 (EGDT early goal-directed therapy) con un solo centro, estudio controlado aleatorizado, en pacientes con sepsis grave y shock séptico, la transfusión llevando el hematocrito a 30% fue una de las intervenciones utilizadas para elevar la saturación de la oxigenación venosa central (ScvO2) >70%. La ScvO2 es un índice del equilibrio entre la oferta y el consumo de oxígeno; su disminución indica deficiencia de suministro de oxígeno respecto a la demanda. Esta terapia forma parte de la terapia dirigida por objetivos (Rivers et al): presión venosa central [PVC] 8-12 mmHg, tensión arterial media [TAM] >65 mmHg, saturación venosa de oxigeno [SvO2] >70%, Hb 10g/dl si la SvO2<70% luego de la reanimación con volumen y dobutamina. Este ensayo demostró beneficio fisiológico en estrategia liberal (aumento de ScvO2  y lactato más bajo), con reducción de la mortalidad global, pero no discrimino cual variable fue la más eficaz.

Por el contrario, dos estudios, controlado aleatorizado multicentrico de Yealy, MD  etal39 y grupo ARISE40, no mostraron ningún beneficio en la mortalidad en los pacientes asignados a EGDT.

Pocos trabajos han evaluado el efecto de la transfusión sobre la microcirculacion.

### *Lesión cerebral29*

Luego del trauma craneoencefalico, o hemorragia subaracnoidea, se evidencia disminución de la presión tisular de O2 (PtiO2), máximo a la 18 horas pos lesión. Las transfusiones indicadas para mantener Hb 10g/dl, y Hto 30%, se asocian con un aumento local de la PtiO2 tanto en la zona con hipoxia (PtiO2< 15cmHg) como en las zonas sin ella, sin observar cambios en la presión de perfusión cerebral (PPC), ni en la saturación regional de O2. La Hb libre, por su capacidad de inhibir a la oxido nitro sintetasa, puede producir alteración en la producción y liberación de oxido nítrico a nivel de la circulación cerebral, con posible papel patogénico sobre las aéreas de penumbras isquémicas. Así las transfusiones de GR (que inducen incremento de la Hb libre) pueden alterar negativamente el flujo sanguíneo cerebral, sobre todo en presencia de barrera hematoencefalica alterada.

### *Perioperatorio29*

En el Perioperatorio, la técnica de autotransfusión (extracción anticipada preoperatoria de sangre seguida de su almacenamiento para su reinfusión intraoperatoria posterior), no provee beneficios en pacientes no anémicos que requieren cirugía electiva. En paciente estable, sin sangrado activo y sin riesgo anticipado de sangrado intraoperatorio significativo, se evaluara el requerimiento transfusional teniendo en cuenta los siguientes parámetros: *Paciente sin enfermedad cardiovascular:* la transfusión es apropiada para mantener un rango de Hb de 7-9g/dl. *Paciente con enfermedad cardiovascular conocida o probable:* mantener niveles de Hb 9-10g/dl.

### *Politraumatismo*

En el estudio TRICC, en este subgrupo de pacientes, la mortalidad a 30 días en el grupo restrictivo fue del 10% frente al liberal, del 8,8% (diferencia no significativa). El trauma grave produce respuesta inflamatoria, y la transfusión asociada puede comportarse como una segunda lesión que amplifique esta respuesta y la lesión sistémica subsecuente41.La evidencia disponible sugiere una estrategia restrictiva podría ser segura. No obstante, la heterogeneidad de este subgrupo de pacientes 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 10–12 g/dl, definiéndose anemia durante el embarazo a la concentración de Hb <10g/dl. Cerca del 2% de los embarazos requieren transfusión en el periodo periparto por complicaciones hemorrágicas. La presencia y la gravedad de la sintomatología deberán guiar la conducta con valores de Hb 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 screening45,46,47. Los microorganismos potencialmente transmisibles incluyen: VHB (riesgo estimado 1:350.000), VHC (1:1.800.000–10.880.000), VIH (1:2.300.000–4.300.000), VHA, parvovirus B19, VLTH 1-2, CMV, VEB, West Nile Virus, simian foamy virus, virus del dengue, enterovirus, coronavirus y priones45,46,47, 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, St.Louis encephalitis virus, etc.) y nuevas variantes de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob45, 46,47.

### Complicaciones no infecciosas asociadas a la transfusión GRA

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

Respecto a las *complicaciones no inmunes*, se destacan el error transfusional, sobrecarga férrica, desequilibrios metabólicos, sobrecarga circulatoria TACO (*transfusion-associated circulatory overload*)46, y alteraciones de la microcirculación, aunque no siempre es posible individualizar la contribución particular de cada uno de ellos46, 49.

El informe SHOT48 *(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 por reacción alérgica aguda (29%), eventos relacionados con Ig anti-D (13%) y las 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 en torno a 1:40.000. Las reacciones alérgicas postransfusional poseen una prevalencia extremadamente variable (1–3% en formas urticariformes y 1:20.000–50.000 en las formas anafilactoides), con un amplio rango de síntomas y signos45, 46

### 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%, resultando especialmente vulnerables pacientes con patología cardiopulmonar, insuficiencia renal y niños46.

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, SDRA, infiltrados pulmonares radiologicos, insuficiencia cardiaca, PVC elevada, balance positivo de líquidos, elevación del péptido natriurético B.

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

No se diferencia de otros tipos de distres respiratorios: hipoxemia, presión parcial de oxigeno arterial/fracción inspirada de oxigeno (PaO2/FiO2) <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 conocido50 asociado a la transfusión y al paciente. Frecuentemente infradiagnosticado6.

*Factores relacionados a la transfusión:* hay fuertes predictores de riesgo: anticuerpos antiHLA, 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 microcirculacion pulmonar45,47,50. Su incidencia se estima en 1:4.000–1:8.000 transfusiones, con una mortalidad del 5–25%45,47. Ocurre hasta en el 8% de los pacientes críticos, se resuelve dentro de las 96 horas y el 20% presentan hipoxemia refractaria, con mortalidad 6-14%50.

*Factores de riesgo del paciente:* mayor nivel de IL-8, shock, cirugía hepática (principalmente trasplante), abuso crónico de alcohol, balance de líquidos positivo, presión pico de la vía aérea >30 cmH2O antes de la transfusión, fumador50

*Manifestaciones clínicas y diagnostico*

Se caracteriza por edema agudo pulmonar no cardiogénico con manifestación radiologica, 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 (BNP) puede contribuir al diagnostico diferencial: niveles de BNP< 150 pg/mL sugieren TRALI, entre >150 y <250 pg/mL sugieren TACO, >250 pg/mL sugieren insuficiencia cardiaca congestiva50,51. La ecocardiografía puede evaluar función cardiaca y volumen.

#### Tratamiento

No existe tratamiento específico. En general tiene mejor pronóstico que otras causas de distres. La transfusión debe interrumpirse y las intervenciones potencialmente dañinas, como diuréticos, deben evitarse. De hecho, pacientes hipotensos pueden requerir líquidos intravenosos. Para los casos leves, oxígeno suplementario y atención de rutina pueden ser suficientes, mientras que casos graves pueden requerir ventilación mecánica (con estrategia protectora), monitorización hemodinámica invasiva y vasopresores. Respecto a glucocorticoides, no hay ensayos controlados con esta terapia y dadas las complicaciones potenciales, y el curso generalmente autolimitado del TRALI, no están aconsejados50, 51

### Efecto inmunosupresor (TRIM)

Constituye un estado de inmunosupresión vinculando la transfusión (estudios observacionales) a un mayor incidencia de neumonía, infección urinaria, mediastinitis, sepsis, infección postoperatoria, reactivación de virus latentes, y tras cirugía oncológica, a un aumento de recurrencia neoplásica. Las sustancias vasoactivas liberadas por leucocitos y linfocitos transfundidos podrían ser responsables de este efecto inmunomodulador, asociado a una infrarregulación de la inmunidad celular (disfunción de células *natural killer*, células T, células presentadoras de antígenos, etc.) y una suprarregulación de la inmunidad humoral (IL4, IL5, IL6, IL10)45. No existen datos concluyentes que la *leucorreduccion* en las transfusiones reduzcan las tasas de infección, mortalidad o recurrencia neoplásica, a excepción de la cirugía cardiaca, donde se ha documentado reducción en la mortalidad a corto plazo con leucorreduccion28,45. Estudios en proceso como el ABLE (Age of Blood Evaluation) y 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-bifosfoglicerato, óxido nítrico y ATP) de los eritrocitos, con cambios deletéreos en su vida media, afinidad por el oxígeno, capacidad para favorecer la vasoconstricción, lesión endotelial, isquemia tisular y, presumiblemente, la infección28, 45, 47. Estudios observacionales asocian la aparición de complicaciones con transfusión de GRA almacenado >2 semanas52. Concentraciones elevadas de histamina, proteína eosinofílica catiónica, mieloperoxidasa, lípidos, etc en las bolsas de hematíes almacenadas, pueden actuar como reguladores inmunes perjudiciales.

# Conclusión

La anemia es un problema clínico comúnmente encontrado en el paciente crítico. La transfusión de GRA representa una medida extraordinariamente útil para el tratamiento de 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 de aporte de O2 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 hemodinamicamente estables y en la enfermedad trauma.

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

Acorde a la revisión de los distintos estudios citados en este trabajo, ***se puede sugerir***: pacientes críticos hemodinamicamente estables, considerar estrategia restrictiva de transfusión (Hb ≤7g/dL). Pacientes en periodo posoperatorio, la transfusión debe ser considerada con Hb ≤8g/dL, o con indicadores fisiológicos que indiquen una inadecuada perfusión y oxigenación. En pacientes hemodinamicamente estables con enfermedad cardiovascular preexistente se podría adoptar una estrategia restrictiva, pero debe considerarse con Hb≤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 8–10g/dl): Isquemia aguda cardiaca: manifestada como índice cardiaco elevado; dificultad para realizar 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, formando parte de la terapia dirigida por metas.

# BIBLIOGRAFÍA

1. Von Ahsen N, Müller C, Serke S, T Frei, 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. J.L. Vincent,J.F. Baron,K. Reinhart,L. Gattinoni,L. Thijs,A. Webb Anemia and blood transfusion in critically ill patients . JAMA, 2002; 288: 1499-1507

4. Kamran Athar, Nitin Puri, David R . Gerber. Anemia and Blood Transfusions in Critically Patients. Journal of Blood Transfusion, 2012, DOI: 10.1155/2012/629204.

5. A.A. Khorana, C.W. Francis, N. Blumberg, E. Culakova, M.A. Refaai, G.H. Lyman Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. Arch Intern Med, 2008;168: 2377-2381

6. P.E. Marik H.L. Corwin Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. Crit Care Med, 2008; 36: 1-8

7. S.R. Leal-Noval, M. Muñoz, A. Campanario Transfusión en el paciente crítico. Med Intensiva, 2004; 28: 464-469

8. [Carson JL](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Carson%20JL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22513904), [Carless PA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Carless%20PA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22513904), [Hebert PC](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hebert%20PC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22513904). Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. [Cochrane Database Syst Rev.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513904) 2012; 18:4-9

9. Brown RB, Klar J, Teres D, Lemeshow S, Sands M. Prospective study of clinical bleeding in intensive care unit patients. Crit Care Med. 1988; 16:1171-6.

10. Corwin HL, Parsonnet KC, Gettinger A. RBC transfusion in the ICU: is there a reason? Chest. 1995; 108:767-771

11. Campillo B, Zittoun J, De Gialluly E. Prophylaxis of folate deficiency in acutely ill patients: results of a randomized clinical trial. [Intensive Care Med.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Intensive+Care+Medicine.1988%3B+14.+(6)%3A+640-645) 1988; 14:640-5

12. 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

 13. Smoller BR, Kruskall MS. Phlebotomy for diagnostic laboratory tests in adults. Pattern of use and effect on transfusion requirements. N Engl J Med. 1986; 314:1233-5.

14. 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.

15. Spinelli E, Bartlett RH. Anemia and Transfusion in Critical Care: Physiology and Management. J Intensive Care Med. 2015 feb 18

16. Von Ahsen N, Muller C, Serke S, Frei U, Eckardt KU. Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. Crit Care Med. 1999;27:2630-9

17. Muñoz M , Leal-Noval S.R , Garcia-Erce J.A, Naveira E. Prevalencia y tratamiento de la anemia en el paciente crítico. Med Intensiva. 2007;31:388-98

18. Brian krafte – Jacobs. Anemia of critical illness and erythropoietin deficiency . Intensiva Care Med 1997;23:137-138

19. Krafte-Jacobs B, Levetown ML, Bary GL, Ruttimann UE, Pollack MM. Erythropoietin response to critical illness. Crit Care Med. 1994;22:821-6.

20. Rogiers P, Zhang H, Leeman M, et al. Erythropoietin response is blunted in critically ill patients. Crit Care Med. 1997;23:159-62.

21. 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, 3:1637-43

22. Elliot JM, Virankabutra T, Jones S, et al. Erythropoietin mimics the acute phase response in critical illness. Crit Care. 2003; 7:R35-40.

23. 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; 44:361-7

24. Piagnarelli M, Boudjeltia KZ, Nuyens V, et al. Rapid alteration in transferrin sialylation during sepsis. Shock. 2005; 24:48-52.

25. 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.

26. 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;5:338-44.

27. 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.

28. Pape A, Stein P, Horn O, Habler O. Clinical evidence of blood transfusion effectiveness. Blood Transfus. 2009, 7: 250-258

29. SATI- . Terapia Intensiva 4° edición. principio de soporte transfusional en el paciente critico. 2007- p 79, 88

30. 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

31. Hébert PC, Tinmouth A, Corwin HL. Controversies in RBC transfusion in the critically ill. Chest, 2007; 131: 1583-1590

32. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units.( TRIPICU Investigators)..N Engl J Med 2007; 356: 1609- 1619

33. [Carson JL](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Carson%20JL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17176334), [Terrin ML](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Terrin%20ML%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17176334), [Magaziner J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Magaziner%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17176334), et al. Transfusion Trigger Trial for Functional Outcomes in Cardiovascular Patients Undergoing Surgical Hip Fracture Repair (FOCUS). [Transfusion.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17176334) 2006; 46:2192-2206

34. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. Circulation . 2005; 111: 2042-2049

35. [Bassand JP](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bassand%20JP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17569677), [Hamm CW](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hamm%20CW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17569677), [Ardissino D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ardissino%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17569677), et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary síndromes. Eur Heart J, 2007; 28:1598- 1660

36. Nevins ML, Epstein SK. Predictors of outcome for patients with COPD requiring invasive mechanical ventilation. Chest*.* 2001; 119: 1840-1849

37. Gould S, Cimino MJ, Gerber DR. [Packed red blood cell transfusion in the intensive care unit: limitations and consequences](http://ajcc.aacnjournals.org/content/16/1/39.short). Am J Crit Care. 2007; 16: 39-49

38. 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

39. 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: 1683-93

40. Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al. ARISE Investigators. ANZICS clinical trial Grup. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. N Engl J Med 2014; 371:1496- 506

41. [Sauaia A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sauaia%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=7869433), [Moore](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Moore%20FA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=7869433)FA, [Moore](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Moore%20EE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=7869433)EE, et al. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment.  [J Trauma.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7869433)1995; 38: 185-93.

42. [Silverman JA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Silverman%20JA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15516391), [Barrett](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Barrett%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15516391)J, [Callum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Callum%20JL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15516391)JL. The appropriateness of red blood cell transfusions in the peripartum patient. [Obstet Gynecol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15516391) 2004; 104: 1000- 4

43. [So-Osman C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=So-Osman%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19686225) , [Cicilia](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cicilia%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19686225)J,  Brand A, [Schipperus](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Schipperus%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19686225)M, [Berning](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Berning%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19686225)B, [Scherjon](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Scherjon%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19686225)S. Triggers and appropriateness of red blood cell transfusions in the postpartum patient a retrospective audit.

[Vox Sang.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19686225) 2010; 98: 65-9

44. 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

45. L.T. Goodnough LT. Risks of blood transfusión, Crit Care Med, 2003,31: S678- S686

46. Hendrickson JE, Hillyer CD. Noninfectious serious hazards of transfusión, Anesth Analg, 2009; 108:759-769

47. 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

48. Taylor C, Cohen H, Mold D, Jones H, Asher D, Cawley C, et al. On behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group. The 2008 Annual SHOT Report 2009

49. E.A. Katz. Blood transfusion: friend or foe. AACN Adv Crit Care, 2009,20: 155-163

50. 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;28:363-72.

51. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, et al. Transfusion-related acute lung injury: Definition and review. Crit Care Med. 2005;33:721–726.

52. 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

53. Revista Argentina de Transfusión de la Asociacion Argentina de Hemoterapia e Inmuno hematología. Guias nacionales para el uso apropiado de la sangre y sus componentes 2007; Vol. XXXIII.

54. Park DW, Chun BC, Kwon SS, et al. Red blood cell tranfusions are associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a propensity- match analysis. Crit care clin 2012; 28:363-72