
GCIAMT

Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina Transfusional



**COMITÉ DE EDUCACIÓN CONTINUADA
COORDINADORA: DRA CELINA MONTEMAYOR**

**PROGRAMA CONSULTA AL EXPERTO
COORDINADORA: DRA GRACIELA LEÓN DE GONZÁLEZ**

**TRANSFUSIÓN RESTRICTIVA VERSIS LIBERAL
(Mayo 2020)**

PROFESOR INVITADO: JUAN RAMÓN GRIFOLS.

Licenciado con grado en Medicina y Cirugía – Universidad de Barcelona España. Máster en Hospital Management

Cap de Centre Banc de Sang i Teixits & International Coordinator of Affairs - Banc de Sang i Teixits, Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. España jrgrifols@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La transfusión de componentes sanguíneos es una parte esencial de los servicios de salud modernos, siendo un pilar fundamental para promover el bienestar de muchos pacientes afectando directamente su supervivencia y calidad de vida.¹ Su principal objetivo es el tratamiento de procesos específicos que requieran de los diferentes componentes sanguíneos siempre que estos no puedan ser sustituidos por otras alternativas. Una correcta indicación transfusional se fundamenta en:²

- Mantener / aumentar la oxigenación tisular.
- Reponer una pérdida hemática.
- Normalizar los trastornos de la coagulación.
- Aportar ciertos hemoderivados como la albúmina o las inmunoglobulinas.

La decisión de transfundir no es exclusivamente analítica, es imprescindible una correcta evaluación del contexto clínico en el que se encuentra el paciente para evaluar el riesgo / beneficio aportado, así como la pertinencia o no de esta indicación. A pesar de ello, la decisión de transfundir sigue fundamentándose en lugar de la evidencia clínica en:³

- Cifras.
- Marco regulatorio restrictivo y punitivo.
- Temor del prescriptor contra posibles reclamaciones.
- Exceso de las expectativas generadas en la sociedad relacionadas con la seguridad del acto transfusional.

Si bien el acto transfusional es uno de los procedimientos médicos más habituales en el mundo desarrollado, lamentablemente, a nivel global se estima que alrededor del 80% de la población mundial tiene acceso a solo el 20% del suministro de sangre. Entre este afortunado 20% de la población se detecta una diferencia notable en términos de proporciones de uso por habitante. Esta diferencia seguramente está determinada por la disponibilidad de componentes sanguíneos y también por el consumo derivado de estrategias terapéuticas ampliamente implementadas en el mundo occidental y menos en otras localizaciones.

A pesar de que la transfusión sigue siendo el procedimiento médico más común en la práctica médica de muchos países,⁴ a la vez es el menos analizado en dicha práctica habitual. A pesar de ser una de las prácticas más antiguas y que genera más confianza, es la menos científica de las prácticas médicas, al no contar con el apoyo de datos clínicos de eficacia y seguridad que toda terapéutica requiere.⁵

La transfusión de componentes sanguíneos puede salvar vidas pero también conlleva riesgos, asociándose a un incremento de la mortalidad, de la estancia hospitalaria, a un mayor riesgo de disfunción renal, cardíaca o pulmonar, un mayor riesgo de infecciones, reacciones adversas⁶ y costes importantes asociados.⁷ Por lo tanto, la transfusión debe usarse con prudencia. La Organización Mundial de la Salud (OMS)

definió el *Patient Blood Management* (PBM) como “un enfoque sistemático, centrado en el paciente y basado en la evidencia para optimizar el manejo de estos y la transfusión de productos sanguíneos para una atención eficaz y de calidad. Está diseñado para mejorar los resultados en los pacientes mediante el uso seguro y racional de la sangre y sus componentes minimizando la exposición innecesaria a dichos productos”.⁸ Ello obliga a la revisión de las prácticas transfusionales para garantizar un uso racional de los componentes,⁹ dado que estos son un bien escaso y no exentos de riesgos por lo que deben transfundirse sólo cuando sean necesarios, siendo imprescindible una correcta indicación.¹⁰ Además, estas indicaciones transfusionales están en constante modificación debido a:¹¹

- Evolución y mejora de las prácticas médicas y quirúrgicas.
- Aparición de nuevos fármacos o técnicas de ahorro de sangre.
- Mejor percepción de los riesgos de la transfusión por parte de los prescriptores.
- Esfuerzos en el seguimiento y control en el uso de los componentes de la sangre.

En los últimos 25 años hemos sido testigos de un cambio de paradigma. La transfusión ha pasado de ser uno de los hitos de la medicina moderna, a ser considerada perjudicial en algunas situaciones clínicas.¹²

Definir el umbral crítico a partir del cual podría estar indicada la prescripción de un componente sanguíneo a un paciente no es trivial. Sin embargo, comprender la respuesta fisiológica subyacente y los mecanismos compensatorios durante la anemia progresiva puede ser un enfoque, no el único, para encontrar dicho umbral a partir del cual sería necesaria una transfusión para evitar la disfunción orgánica o el daño multiorgánico.¹³

ASPECTOS FISIOLÓGICOS DE LA ANEMIA

En el transcurso de la instauración de una anemia progresiva nuestro organismo mantiene el aporte de oxígeno a los tejidos incrementando el gasto cardiaco y aprovechando al máximo la obtención periférica de éste. El aporte de oxígeno es fundamental para mantener la producción energética del organismo mediante la oxidación de la glucosa a dióxido de carbono y agua.

El motivo por el que indicamos una transfusión de hematíes es incrementar la disponibilidad de oxígeno (DO_2) para intentar responder a un déficit de oxigenación tisular. La DO_2 es el producto del gasto cardiaco y el contenido arterial de oxígeno [DO_2 (en ml/min.) = GC (en l/min.) x Ca_{O_2} (en ml/dl de sangre)]. El contenido arterial de oxígeno (Ca_{O_2}) es la cantidad total de O_2 transportado en la sangre arterial, la suma del oxígeno transportado por la hemoglobina (aproximadamente un 80% del total) y el oxígeno disuelto en el plasma. Por ello el aporte de oxígeno a los tejidos dependerá del gasto cardiaco, la concentración de hemoglobina y la saturación de oxígeno.¹⁴

$$CaO_2 = (1,34 \times Hb \times SaO_2) + (0,003 \times PaO_2)$$

Donde:

- SaO_2 es la saturación en O_2 de la sangre arterial (en %)
- 1,34 son los ml de O_2 que puede transportar 1 g de Hb cuando está totalmente saturada
- [Hb] es la concentración de Hb en g/dl
- PaO_2 es la presión parcial de O_2 en la sangre arterial (en mmHg)

Si el aporte de O_2 disminuye hasta niveles en los cuales los tejidos no disponen de lo suficiente para cubrir sus demandas metabólicas se producirá hipoxia y/o anoxia tisular. La hipoxia tisular podrá ser debida a una isquemia (reducción en el gasto cardiaco o falta de sangre), hipoxia (descenso de la saturación de oxígeno), toxinas (bloqueo de la captación del oxígeno por parte de la hemoglobina) o anemia.¹⁵

En una situación de hemorragia se incrementará fisiológicamente el gasto cardiaco para compensar el bajo contenido arterial de oxígeno a bajas concentraciones de hemoglobina con el objetivo de mantener el aporte tisular de éste. El incremento del gasto cardiaco se conseguirá primero con un incremento de la fuerza inotrópica del músculo cardiaco y seguidamente por un incremento de la frecuencia cardiaca. En situaciones extremas de anemia o hemorragia el aporte de oxígeno se redistribuye para garantizar un aporte de éste a órganos vitales como el corazón o el cerebro.¹⁶

Si al indicar una transfusión lo hacemos con el objetivo de mejorar el déficit de oxigenación tisular, lo que realmente estamos buscando es incrementar el consumo de oxígeno por los tejidos (VO_2) donde $VO_2 = GC \times (CaO_2 - CvO_2)$. Al transfundir hematíes incrementamos la concentración de hemoglobina, y a nivel teórico, también la DO_2 . Los trabajos publicados coinciden en que la transfusión de hematíes incrementa la DO_2 , pero con frecuencia esta mayor disponibilidad no se traduce en un mayor consumo de oxígeno por los tejidos (VO_2).¹⁷

UMBRALES TRANSFUSIONALES

Los mecanismos compensatorios, como el aumento del gasto cardíaco o la extracción de oxígeno, permiten que nuestro organismo tolere bien los valores bajos de Hb. Esta capacidad compensatoria se mantiene en gran medida en pacientes con enfermedades cardiovasculares y también en ancianos. Los estudios aleatorizados prospectivos confirman que los regímenes de transfusión liberales no ofrecen mejores resultados a los pacientes de alto riesgo y que en muchas situaciones provocan daño. Por lo tanto, la evidencia científica exige de forma clara, disponer de umbrales de hemoglobina restrictivos para la transfusión incluso para pacientes de alto riesgo. Actualmente el umbral de hemoglobina mejor analizado que determina la indicación transfusional para pacientes de alto riesgo es $<70 \text{ g/L}$ ¹⁸.

Existe suficiente evidencia científica en la que se sugiere que regímenes liberales de transfusión de hematíes no son beneficiosos sino potencialmente dañinos para los pacientes. En pacientes de alto riesgo, como pacientes de UCI, de edad avanzada con

enfermedad arterial coronaria, con hemorragia digestiva alta, con lesión cerebral por trauma o pacientes con shock séptico, umbrales transfusionales de Hb <70 g/L son seguros y disminuyen complicaciones debidas a la transfusión. Este valor se establece como valor de referencia de indicación transfusional en todos los pacientes críticos¹⁹ con la posible excepción en pacientes con un síndrome coronario agudo en el que dicho umbral de hemoglobina se establecería en <80 g/L.²⁰

¿ESTRATEGIAS TRANSFUSIONALES RESTRICTIVAS O LIBERALES?

Históricamente muchos estudios sobre la práctica transfusional se basan en pautas de indicación restrictivas vs liberales centradas siempre en la clásica pregunta, ¿cuántas unidades a transfundir son necesarias?, sin considerar en ningún momento las características del paciente, especialmente su edad y la comorbilidad asociada, por lo que centrarse únicamente en umbrales transfusionales de hemoglobina no sería del todo adecuado.²¹

En los últimos años hemos mejorado mucho en la comprensión sobre como los efectos de la transfusión sanguínea inciden en la mejoría clínica de los pacientes. Varios ensayos publicados muestran que estrategias de transfusión restrictiva con umbrales de concentración de hemoglobina de 70–80 g/L son seguras.²² Como contrapartida, estos ensayos se han focalizado mayoritariamente en resultados a corto plazo, como la mortalidad a los 30 días y las complicaciones de la infección. Sin embargo, se cree que la transfusión tiene consecuencias a largo plazo relacionadas con cambios en la función inmune por lo que se ha postulado que estos efectos puedan aumentar el riesgo *a posteriori* de infecciones y/o neoplasias.²³ Por lo tanto, la transfusión podría aumentar la tasa de mortalidad a largo plazo al aumentar la frecuencia de estas dos consecuencias. Protocolos más liberales en relación a la política transfusional podrían disminuir las complicaciones cardíacas al reducir el daño miocárdico clínico o subclínico a corto plazo, al aumentar el suministro de oxígeno al corazón, con posibles consecuencias a largo plazo positivas para la salud.

Si la transfusión restrictiva después de una hemorragia aguda ha demostrado ser segura y eficaz,²⁴ de forma similar, ésta podría tener amplias indicaciones para el uso restrictivo de los hematíes en otras situaciones.

La anemia está directamente relacionada con:²⁵

- Mortalidad
- Morbilidad
- Prolongación de la hospitalización
- Alteración de la capacidad funcional
- Alteración de la función cognitiva
- Afectación de la calidad de vida

Debido a una falta de seguimiento clínico apropiado es difícil determinar si la transfusión de hematíes restaura la oxigenación tisular. Lo que sí sabemos es que la oxigenación tisular depende del número de hematíes y de la regulación de su flujo en

la microcirculación, que los pacientes con niveles de hemoglobina restaurados y hemodinámica estable, aún desarrollan hipoxia tisular y que el control de la microcirculación es fundamental en la restauración de la oxigenación tisular.²⁶

En los trabajos que concluyen que la transfusión de hematíes no incrementa la VO_2 , en la mayor parte de los casos, los receptores presentaban concentraciones de hemoglobina pretransfusional superiores a los considerados umbrales transfusionales.²⁷

Con todo ello, ¿podemos ser más restrictivos en la transfusión o pautas más liberales serían más beneficiosas para los pacientes?. Recientes ensayos clínicos aleatorizados abogan por estrategias transfusionales restrictivas con el objeto de minimizar la exposición y riesgos a componentes sanguíneos alogénicos.²⁸ La transfusión de sangre podría afectar la mortalidad del paciente a largo plazo al incidir en la función inmune y por tanto aumentar el riesgo de infecciones y posibles recurrencias de neoplasias. Estrategias más liberales abogan por disminuir las complicaciones cardíacas al reducir el daño miocárdico, minimizando en el futuro las muertes por enfermedades cardiovasculares.²⁹ Uno de los estudios más completos sobre el uso de políticas transfusionales restrictivas frente a liberales fue el liderado por Holst en 2015.³⁰

En el análisis de los datos agrupados de este meta-análisis de 31 estudios aleatorizados con 9.813 pacientes randomizados, se comparó el beneficio/daño de la transfusión de sangre liberal vs restrictiva. No se demostró daño significativo mayor al haber utilizado estrategias restrictivas (sin aumento del riesgo de mortalidad, morbilidad general o infarto agudo de miocardio), aunque, el número de unidades y pacientes transfundidos fue menor comparado con el número de pacientes transfundidos con estrategias transfusionales liberales. La comparación entre estrategias restrictivas vs liberales no mostraba una significancia estadística en relación a la mortalidad, morbilidad o infarto de miocardio en los pacientes estudiados. Además, las estrategias restrictivas se asociaron con una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad hospitalaria pero no de la mortalidad a 30 días. El uso de estrategias restrictivas no redujo la recuperación funcional ni la estancia hospitalaria.

Los resultados no se vieron afectados por la inclusión de ensayos de sesgo alto o incierto. Pese a no alcanzarse el tamaño de muestra necesario para analizar la mortalidad o el riesgo de infarto, con las estrategias restrictivas se observó una reducción del riesgo relativo del 15%. La estrategia restrictiva conlleva una reducción en el número de componentes y pacientes transfundidos.

Todavía es discutible si el uso general de los hematíes debe guiarse por una estrategia de transfusión restrictiva o liberal. Los pacientes con enfermedades coronarias, y en particular los pacientes con isquemia cardíaca en curso, pueden requerir un nivel de hemoglobina más alto para mantener el suministro de oxígeno a las células miocárdicas y reducir los mecanismos compensatorios de anemia disminuyendo la demanda de oxígeno miocárdico. Sin embargo, la transfusión de glóbulos rojos podría empeorar el resultado del paciente como resultado de un mayor riesgo de sobrecarga

circulatoria y una mayor trombogenicidad con niveles más altos de hematocrito. Los resultados del ensayo FOCUS demostraron que la morbilidad y mortalidad a 60 días después de una cirugía o la incidencia del síndrome coronario no mostraron variación significativa al comparar dos estrategias de transfusión (8 g/dL (o síntomas de anemia) versus 10 g/dL) .

CONCLUSIONES

Hasta la fecha, el análisis de la evidencia científica publicada muestra que la transfusión restrictiva, 70 g/L - 80 g/L, comparada con umbrales más liberales, 90 g/L - 100 g/L, en un amplio rango de los pacientes hospitalizados no afecta negativamente aspectos como la mortalidad a los 30 días, morbilidad cardíaca e infección. Las estrategias transfusionales restrictivas no se asocian con un aumento de los efectos adversos y reducen el riesgo de exposición a la transfusión de hematíes y el número total de unidades transfundidas. Mecanismos como el aumento del gasto cardíaco y la extracción de oxígeno permiten que el organismo tolere bien valores bajos de hemoglobina. Esta capacidad compensatoria se ha demostrado que se mantiene en gran medida en pacientes con enfermedades cardiovasculares y también en ancianos. Los estudios aleatorizados prospectivos confirman esta conclusión que muestra que los regímenes liberales de transfusión no ofrecen ningún resultado beneficioso a los pacientes de alto riesgo, pero en muchas situaciones pueden provocar efectos adversos colaterales. Por lo tanto, la evidencia científica apunta claramente a umbrales transfusionales restrictivos también para pacientes de alto riesgo. Actualmente, el umbral transfusional mejor investigado para pacientes de alto riesgo es el de <70 g/L. Como conclusión, podríamos afirmar que las estrategias transfusionales restrictivas son seguras en la mayoría de los entornos clínicos³¹ mientras que las estrategias liberales no han demostrado que aporten ningún beneficio a los pacientes. A pesar de todo ello, se necesitan de ensayos adicionales de gran tamaño, con un menor riesgo de sesgo (no existen por ejemplo muchos ensayos en pacientes con síndrome coronario agudo), para generar una evidencia firme para establecer las pautas transfusionales en diferentes subgrupos de pacientes.



REFERENCIAS

1. Grimshaw K, Sahler J et al. New frontiers in transfusion biology: Identification and significance of mediators of morbidity and mortality in stored red cell concentrates. *Transfusion*. 2011 Apr;51(4):874-80
2. Williamson LM, Devine DV. Challenges in the management of the blood supply. *Lancet*. 2013 May 25;381(9880):1866-75
3. Szczepiorkowski ZM, Dunbar NM. Transfusion guidelines: when to transfuse. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:638-44
4. Pfuntner A, Wier LM, Stocks C. Most Frequent Procedures Performed in U.S. Hospitals, 2011: Statistical Brief #165. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006 Feb-2013 Oct.
5. Winslow RM, Intaglietta M. Red cell age and loss of function: advance or SNO-job?. *Transfusion* 2008; 48: 411-414.
6. Spahn DR, Spahn GH, Stein P. Evidence Base for Restrictive Transfusion Triggers in High-Risk Patients. *Transfus Med Hemother*. 2015 Mar;42(2):110-4
7. Gu Y, Estcourt LJ, Doree C, et al. Comparison of a restrictive versus liberal red cell transfusion policy for patients with myelodysplasia, aplastic anaemia, and other congenital bone marrow failure disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10;CD011577
8. World Health Organization (WHO). WHO Global Forum for Blood Safety: patient blood management. WHO website. https://www.who.int/bloodsafety/events/gfbs_01_pbm/en/. Published March 2011. Accessed February 5, 2019
9. Curley GF, Shehata N, Mazer CD, Hare GM, Friedrich JO. *Crit Care Med*. 2014 Dec;42(12):2611-24
10. Gilliss BM, Looney MR, Gropper MA. Reducing noninfectious risks of blood transfusion. *Anesthesiology*. 2011 Sep;115(3):635-49
11. Goodnough LT, Shah N. Is there a "magic" hemoglobin number? Clinical decision support promoting restrictive blood transfusion practices. *Am J Hematol*. 2015 Oct;90(10):927-33
12. Tinmouth A, Fergusson D, Yee IC, Hébert PC; ABLE Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion* 2006 Nov;46(11):2014-27
13. Madjdpour C, Spahn DR, Weiskopf RB. Anemia and perioperative red blood cell transfusion: a matter of tolerance. *Crit Care Med* 2006; 34:S102–108

14. Hébert PC, Van der Linden P, Biro G, Hu LQ. Physiologic aspects of anemia. *Crit Care Clin.* 2004 Apr;20(2):187-212
15. Spahn DR, Spahn GH, Stein P. Evidence base for restrictive transfusion triggers in high-risk patients. *Transfus Med Hemother.* 2015 Mar;42(2):110-4
16. Klein HG, Spahan DR, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. *Lancet* 2007;370:415-426
17. Madjdpour C, Spahn DR, Weiskopf RB: Anemia and perioperative red blood cell transfusion: a matter of tolerance. *Crit Care Med* 2006; 34:S102–108
18. Goodnough LT, Maggio P, Hadhazy E, Shieh L, Hernandez-Boussard T, Khari P, Shah N. Restrictive blood transfusion practices are associated with improved patient outcomes. *Transfusion* 2014; 54: 2753–2759
19. Hébert PC, Carson JL. Transfusion threshold of 7 g per deciliter--the new normal. *N Engl J Med* 2014; 371: 1459–1461
20. Cooper HA, Rao SV, Greenberg MD, Rumsey MP, McKenzie M, Alcorn KW, Panza JA. Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT Randomized Pilot Study). *Am J Cardiol* 2011; 108: 1108–1111.
21. Walsh TS, Boyd JA, Watson D, Hope D, Lewis S, Krishan A, Forbes JF, Ramsay P, Pearse R, Wallis C, et al. Restrictive versus liberal transfusion strategies for older mechanically ventilated critically ill patients: a randomized pilot trial. *Crit Care Med.* 2013 Oct; 41(10):2354-63
22. Carson JL, Carless PA, Hébert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 4:CD002042
23. Cata JP, Wang H, Gottumukkala V, Reuben J, Sessler DI. Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth.* 2013; 110:690–701
24. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2013; 368:11–21
25. Rachoin JS, Cerceo E, Milcarek B, Hunter K, Gerber DR. Prevalence and impact of anemia in hospitalized patients. *South Med J.* 2013 Mar; 106(3):202-6
26. Raat NJ, Ince C . Oxygenating the microcirculation: the perspective from blood transfusion and blood storage. *Vox Sang* 2007 Jul;93(1):12-8
27. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med.* 2008 Sep;36(9):2667-74
28. Carson JL, Carless PA, Hébert PC. Outcomes using lower vs higher hemoglobin thresholds for red blood cell transfusion. *JAMA.* 2013 Jan 2;309(1):83-4

29. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, Nemo G, Dragert K, Beaupre L, Hildebrand K, Macaulay W, Lewis C, Cook DR, Dobbin G, Zakriya KJ, Apple FS, Horney RA, Magaziner J; FOCUS Investigators. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med*. 2011 Dec 29;365(26):2453-62
30. Holst LB, Petersen MV, Haase N. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 2015;350.doi:10.1136
31. Salpeter SR, Buckley JS, Chatterjee S. Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. *AM J Med*. 2014 Feb;127(2):124-131