

Efectos adversos de la transfusión de sangre conservada. ¿Qué hay de verdad y qué se puede hacer?

SANTIAGO R. LEAL-NOVAL, ESTEBAN FERNÁNDEZ, VICTORIA ARELLANO, CARMEN MARTÍNEZ
Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

La moderna transfusión de sangre alogénica (TSA) es una mezcla maravillosa de ciencia y tecnología⁽¹⁾. Desde el descubrimiento de los grupos sanguíneos en 1901 por Landsteiner hasta las actuales técnicas de conservación de los hemoderivados, ha transcurrido un largo camino que ha conducido a que millones de pacientes se beneficien de la TSA. Sin embargo, desde el inicio de la era transfusional hasta la actualidad, se describen efectos adversos relacionados con la TSA. En esta corta revisión, los autores se centrarán, preferentemente, en los efectos deletéreos de la transfusión de concentrado de hematíes (TCH).

La única indicación aceptada para transfundir hematíes es incrementar la oxigenación tisular, en pacientes anémicos con débito tisular de oxígeno⁽²⁾. Investigaciones recientes sugieren que sólo los pacientes con hipoxia anémica y con el consumo de oxígeno dependiente del transporte de oxígeno, se benefician de la TCH⁽³⁾. Si no se cumple esta premisa, se puede exponer al paciente a los efectos deletéreos de la TCH, sin un beneficio razonable.

Del mismo modo, la transfusión de plasma y plaquetas debe indicarse en pacientes con riesgo de sangrado y con bajo recuento plaquetario y/o alteraciones severas del estudio de coagulación. Fuera de estas indicaciones, la transfusión de estos hemoderivados conducirá a más riesgos que beneficios. Hay evidencias que documentan que un porcentaje importante de pacientes son transfundidos innecesariamente⁽⁴⁾.

El problema de indicar correctamente la TCH

Se considera que la TCH es eficaz si el 75% de los hematíes transfundidos permanecen viables en el torrente circulatorio del receptor, 24 horas después de ser transfundidos⁽⁵⁾. Este criterio de *presencia* no siempre se cumple, y hasta el 22% de los hematíes son hemolisados una hora después de la transfusión⁽⁶⁾. La mayoría de las TCH se prescriben en base a un bajo umbral de hemoglobina, y se asume que los hematíes transfundidos permanecerán en el torrente circulatorio del receptor, incrementarán la oxigenación tisular y no provocarán efectos adversos.

Sin embargo, puesto que el objetivo primordial de transfundir hematíes es incrementar la oxigenación tisular, y no únicamente aumentar el nivel de hemo-

globina, debería ser el umbral de oxigenación basal tisular el principal indicador transfusional en pacientes anémicos⁽³⁾. Se ha demostrado que la TCH es más eficaz cuando se prescribe a pacientes con débito tisular de oxígeno documentado⁽³⁾. Este criterio transfusional de *funcionalidad* (basado en un indicador transfusional que valora la oxigenación) parece más eficaz que el clásico criterio transfusional de *presencia* (basado en la presencia de bajos niveles de hemoglobina, que se incrementarán tras la TCH). Transfundir para tratar bajos niveles de hemoglobina, más bien que transfundir para tratar la hipoxia tisular de origen anémico, puede conducir a transfusiones innecesarias y a incrementar los efectos deletéreos de las mismas.

Efectos adversos de la transfusión de sangre conservada

En esta década, dos estudios prospectivos, multicéntricos, llevados a cabo en pacientes críticos, alcanzaron las mismas conclusiones: la TCH se asocia independientemente a un incremento de las tasas de mortalidad, estancia hospitalaria y disfunción multiorgánica^(7,8). Estos resultados han sido confirmados en una reciente revisión que incluyó 45 estudios sobre transfusión, en 272.596 pacientes críticos⁽⁹⁾.

El corazón y el cerebro son dos órganos especialmente sensibles a la anemia, debido a que tienen una tolerancia muy escasa a la hipoxia, y la hemoglobina es el principal transportador de oxígeno. La anemia es mal tolerada por el corazón isquémico, muy especialmente en pacientes anémicos mayores de 65 años y con alteraciones del segmento ST⁽¹⁰⁾.

Debido a su alta tasa metabólica, el cerebro tiene poca tolerancia a la anemia, precisando de una oferta de oxígeno continua y abundante. Una revisión reciente en pacientes con traumatismo craneoencefálico, hemorragia subaracnoidea y accidente vasculocerebral isquémico, ha documentado que la anemia podría afectar negativamente a la función cerebral⁽¹¹⁾.

Sin embargo, los mismos estudios que documentan los efectos deletéreos de la anemia severa documentan, también, los efectos deletéreos de la transfusión, sugiriendo que en pacientes seleccionados la TCH no revierte los efectos deletéreos de la anemia y puede sumar sus propios efectos adversos⁽⁷⁻¹²⁾.

¿Por qué la TCH podría incrementar la morbimortalidad?

Efecto TRIM. Las alteraciones inmunológicas que se producen en el receptor tras la transfusión de sangre se denominan efecto TRIM (*transfusion related immunomodulation*). El efecto TRIM consiste, entre otros cambios inmunológicos, en una infrarregulación de la respuesta celular inmune y suprarregulación de la respuesta humoral inmune. Se ha postulado que el efecto TRIM puede ser parcialmente responsable de las infecciones nosocomiales que sufren los pacientes transfundidos⁽¹³⁾.

Tiempo de almacenamiento prolongado. Los hematíes del donante pueden conservarse en el banco de sangre hasta 42 días, antes de ser transfundidos al receptor. Durante el almacenamiento, los hematíes sufren cambios morfológicos y funcionales denominados lesión por almacenamiento (*storage lesion*), que incluyen disminución de los niveles de 23DPG, ATP y óxido nítrico, junto con la pérdida de su deformabilidad. En teoría, y como consecuencia de la lesión por almacenamiento, los hematíes disminuyen su capacidad de descargar oxígeno a los tejidos, y pueden quedar atrapados en la microcirculación, produciendo isquemia visceral. Como resultado, se ha postulado que la lesión por almacenamiento puede influenciar el resultado clínico de los pacientes transfundidos, sobre todo en enfermos politraumatizados y sometidos a cirugía cardíaca⁽¹⁴⁾.

Incapacidad para incrementar el consumo de oxígeno. Muy frecuentemente se transfunde a pacientes con bajo nivel de hemoglobina, cuando en realidad debería transfundirse a pacientes anémicos con bajo consumo tisular de oxígeno, consecutivo a su anemia. La mayoría de los estudios han fracasado en demostrar que la TCH incrementa el consumo tisular de oxígeno, y sólo han documentado que tras la TCH se incrementa el nivel de hemoglobina y/o el transporte de oxígeno⁽²⁾. Transfundir en base únicamente a bajos niveles de hemoglobina puede conducir a sufrir efectos deletéreos de la TCH.

Como evitar los efectos deletéreos de la TCH

Antes de establecer las medidas para evitar los efectos deletéreos de la TCH, es importante recordar que la relación entre TCH y mal resultado clínico en pacientes transfundidos es una relación de *asociación*, y no se ha documentado una relación causa-efecto. Cuanto mayor es la gravedad del paciente, mayor es la probabilidad de estar anémico y de ser transfundido. Lo único que han documentado los estudios observacionales mediante sofisticados análisis con regresión logística es que hay una asociación directa

entre gravedad, anemia, transfusión y pobre resultado clínico. Si la TCH es deletérea por sí misma, o sólo es un marcador de gravedad, debe determinarse en el futuro⁽¹²⁾. Las siguientes medidas podrían ser útiles para disminuir los efectos deletéreos de la TCH, aunque los autores reconocemos que son altamente especulativas.

- *Disminuir la variabilidad transfusional, aceptando medidas consensuadas basadas en guidelines y en la experiencia local.* Del mismo modo, la idoneidad de las prescripciones debe ser monitorizada por el comité transfusional del hospital, en base a la guía local transfusional que debería existir en cada hospital⁽⁴⁾.

- *Aceptar la anemia normovolémica en pacientes asintomáticos sin sangrado severo y sin disfunción cardíaca y/o neurológica.* Estos pacientes podrían tolerar niveles de hemoglobina de 70-80 g/L. Es probable que transfundirlos para alcanzar más altos niveles de hemoglobina no disminuya la morbimortalidad y los exponga a los riesgos de la TCH.

- *Transfundir en base al nivel de hemoglobina y la oxigenación basal del paciente.* El nivel de hemoglobina no debería ser el único indicador transfusional. Al menos uno de los siguientes parámetros podrían ayudar a tomar la decisión de TCH en pacientes anémicos: acidemia (bajo pH), hipoxemia (gasometría), desaturación arterial y, principalmente, venosa (gasometría), disminución de la saturación transcraneal de oxígeno (Somanetics®) y, sobre todo, disminución del consumo global de oxígeno (catéter pulmonar de termodilución, en pacientes críticos seleccionados).

- *Valorar la eficacia de la TCH por el incremento de los parámetros de oxigenación y la mejoría clínica del paciente.* La eficacia de la TCH no debe medirse, exclusivamente, por el incremento de la hemoglobina posttransfusional. La mejoría de la hipoxemia anémica debe ser el factor más importante para documentar la eficacia de la TCH. Existen medidas simples no invasivas (sensores de pulioximetría, sensores de oxigenación cerebral –Somanetics®–) o mínimamente invasivas (gasometría venosa y, de menor utilidad, arterial) que valoran eficientemente la oxigenación basal y posttransfusional.

- *El tiempo de almacenamiento de los hematíes debería ser un factor a considerar, antes de la TCH.* Algunos estudios de naturaleza observacional han sugerido que el tiempo de almacenamiento (*storage*) determina la eficacia de la TCH. El tiempo de almacenamiento prolongado (más de 14-20 días) se asocia a un incremento de la morbimortalidad y a incapacidad de incrementar la oxigenación^(15,16). Los pacientes con anemia aguda y débito tisular de oxígeno severo asociado a la anemia deberían ser preferencialmente transfundidos con sangre joven (menos de 7-10 días de tiempo de almacenamiento). Esto incluye pacientes con anemia severa y aguda en el contexto periquirúrgico y poli-

traumatizado. Por el contrario, pacientes con menor grado de anemia aguda y menor deterioro de la oxigenación podrían ser transfundidos con sangre vieja (más de 10 días de tiempo de almacenamiento).

• *Aceptar alternativas a la TCH, siempre que documenten que disminuyen la tasa transfusional, no incrementen la morbimortalidad y sean coste-efectivas⁽¹⁷⁾.*

Conclusiones

- La anemia normovolémica es bien tolerada por la mayoría de los pacientes.
- Parámetros que valoren la oxigenación basal deberían ser evaluados conjuntamente con el nivel basal de hemoglobina, antes de la TCH.
- No se ha establecido una relación causa-efecto entre TCH y pobre resultado clínico. Sin embargo, múltiples estudios observacionales sugieren que la TCH puede incrementar la morbimortalidad.

Referencias:

1. Bynum WF. Blood Feud. *Nature* 2011; 472: 164-5.
2. Vincent JL, Sakr Y, de Backer D, Van der Linden P. Efficacy of allogeneic red blood cell transfusion. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21: 209-19.
3. Leal-Noval SR, Rincón MD, Marín A, Cayuela A, Arellano V, Marín-Caballos A. Transfusion of erythrocytes concentrates produces a variable increment on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1733-40.
4. Leal-Noval SR, Arellano V, Maestre A, Muñoz M, Fernández V, Ferrándiz C, et al. Impact of national transfusion indicators on appropriate blood usage in critically ill patients. *Transfusion* 2011. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03091.x
5. Dumont LJ, AuBuchon JP. Evaluation of proposed FDA criteria for the evaluation of radiolabeled red cell recovery trials. *Transfusion* 2008; 48: 1053-60.
6. Luten M, Roerdinkholder-Stoelwinder B, Schaap NP, de Grip WJ, Bos HJ, Bosman GJ. Survival of red blood cells after transfusion: a comparison between red cells concentrates of different storage periods. *Transfusion* 2008; 48: 1478-85.
7. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MF, Levy MM, Abraham E, et al. The CRIT study: Anemia and blood transfusion in the critically ill—Current clinical practices in the United States. *Crit Care Med* 2004; 32: 39-52.
8. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002; 288: 1499-507.
9. 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: 2667-74.
10. Gerber DR. Transfusion of packed red blood cells in patients with ischemic heart disease. *Crit Care Med* 2008; 36: 1068-74.
11. Leal-Noval SR, Muñoz M, Murillo F. Optimal hemoglobin concentration in patients with subarachnoid hemorrhage, acute ischemic stroke and traumatic brain injury. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14: 156-62.
12. Leal-Noval SR, Jiménez M. La transfusión de hematíes incrementa la oxigenación tisular y mejora el resultado clínico (con). *Med Intensiva* 2010; 34: 471-5.
13. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion related immunomodulation (TRIM). An update. *Blood Rev* 2007; 21: 327-348.
14. Glynn SA. The red blood cell storage lesion: a method to the madness. *Transfusion* 2010; 50: 1164-9.
15. Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihaljevic T, et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008; 358: 1229-39.
16. Leal-Noval SR, Muñoz M, Arellano V, Marín A, Amaya R, Marín-Caballos A, et al. Impact of age of transfused blood on cerebral oxygenation in male patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2008; 36: 1290-6.
17. Documento "Sevilla" sobre Alternativas a la transfusión de sangre alogénica. *Med Clin (Barc)* 2006; 127(supl 1): 3-20.