

La Transfusión en el enfermo crítico

aspectos importantes a tener en cuenta



Enric Contreras Barbeta

Banc de Sang i Teixits

Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona

VI Conferència d'experts de la SOCMIC
Barcelona, 27 de Enero de 2011



Contenido

1- Introducción

- anemia y transfusión en el paciente crítico

2- Transfusión y morbimortalidad

- Transfusión e Inmunomodulación
- Lesión por almacenamiento

3- Umbral transfusional en el paciente crítico

4- Riesgo de infratransfusión

5- Conclusiones

La anemia en el paciente crítico

la anemia es frecuente en el paciente crítico

- USA⁽¹⁾: 95 % Hb inferior a la normalidad en día 3
- USA⁽²⁾: 70 % Hb < 12 g/dl a las 48 h.
- UE⁽³⁾: 63 % Hb < 12 g/dl al ingreso
- UK⁽⁴⁾: 55 % Hb < 9 g/dl si ingreso > 24 h.



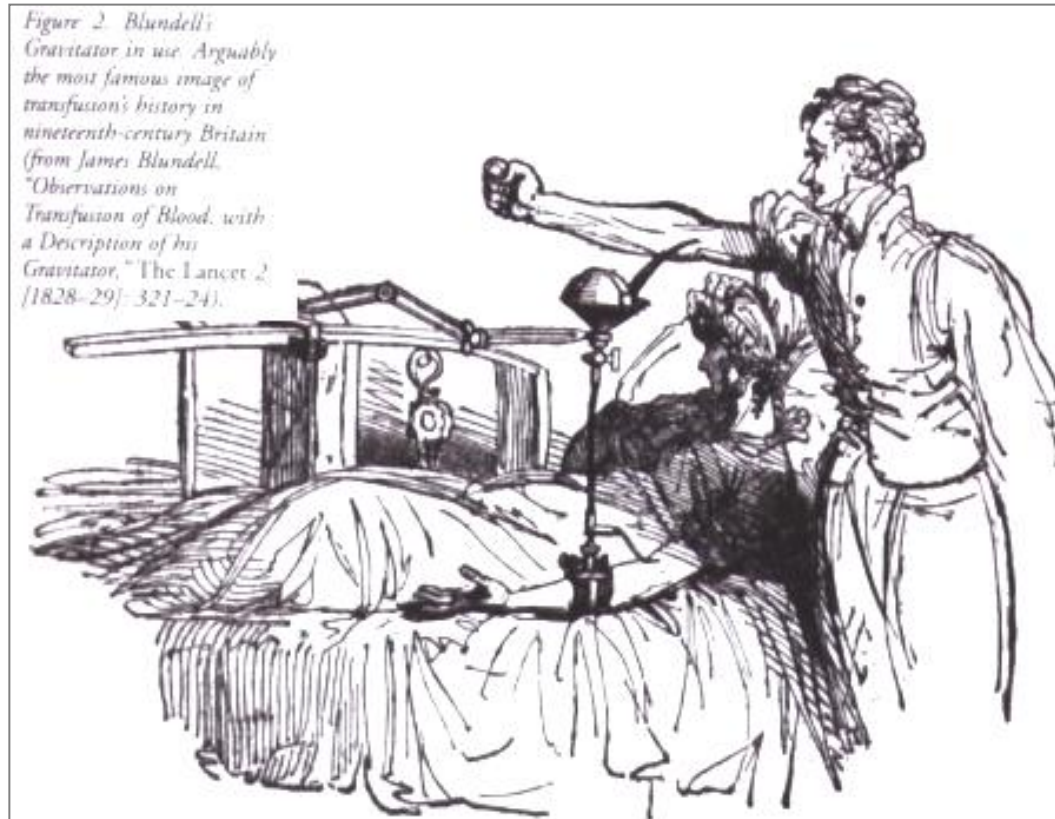
(1) Chest 1995; 108: 767-771

(2) Crit Care Med 2004; 32: 39-52

(3) JAMA 2002; 288; 1499-1507

(4) Vox Sanguinis 2003; 84: 211-218

James Blundell realizó la primera transfusión de sangre humana en el Guy's Hospital de Londres en 1818.



Blundell J. Some account of a case of obstinate vomiting in wich an attempt was made to prolong life by injection of blood into the veins.
Med Chir Trans 1818; 10: 310-312

Hoy, casi 200 años más tarde, disponemos de un amplio catálogo de componentes sanguíneos, se ha incrementado muchísimo la seguridad, conocemos el mecanismo de liberación del oxígeno por la hemoglobina, pero ...



... la decisión de transfundir sigue siendo controvertida



Cara y cruz de
la transfusión
de hematias

SECTION 14

Benefits and risks of transfusion



*"La transfusión de sangre salva la vida de miles de pacientes cada día en todo el mundo. La sangre, cuando se administra correctamente, **mejora la morbilidad y reduce la mortalidad**"*

B. Armstrong. ISBT Science Series 2008; 3: 216-230

The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill—Current clinical practice in the United States*

HL Corwin et al. Critical Care 2004; 32: 39-52

*"La cantidad de unidades de hematies transfundidas es un factor predictivo independiente de **mal pronóstico**"*



Anemia and Blood Transfusion in Critically Ill Patients

JL Vincent et al. JAMA 2002; 288; 1499-1507

*"Los índices de **mortalidad** fueron significativamente mayores en los pacientes transfundidos que en aquellos que no recibieron transfusiones"*





Riesgo

Beneficio

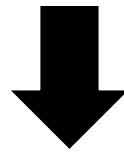
TABLE 1. Risks of transfusion (the classics)*

Risk	Incidence
1. Hepatitis B	1/5,800-1/150,000 units
2. Hepatitis C	1/872,000 units
3. HIV	1/1.4-2.4 million
4. HTLV	1/1.5 million
5. TTV	52%
6. West Nile virus	1/1.4 million
7. Cytomegalovirus conversion	7%
8. Epstein-Barr virus	0.5%
9. TRALI	1/5,000-10,000
10. ABO-Rh mismatch	
Occurrence	1/6,000-20,000
Mortality	1/100,000-500,000
11. Delayed hemolytic reaction	1/2,500
12. Alloimmunization (PLTs and WBCs)	1/10
13. Alloimmunization (RBCs)	1%
14. Allergic reactions	1%-4%
15. Febrile reaction	0.1%-1%
16. GVHD	1/400-1/10,000
17. Volume overload	10%-40%
18. Depressed erythropoiesis	Universal

Spieß BD. Transfusion 2004; 44: 4S-14S

Beneficio transfusional

Déficit de oxigenación tisular



- **Incremento de Hemoglobina (DO_2)**
- **Mejora la oxigenación tisular (VO_2)**
- **Disminución de la morbi-mortalidad**

Physiologic aspects of anemia

Paul C. Hébert, MD, FRCPC, MHSc^{a,b,*},
Phillipe Van der Linden, MD, PhD^c, George Biro, MD, PhD^d,
Ling Qun Hu, MD, DABA^e

Crit Care Clin 2004; 20: 187-212

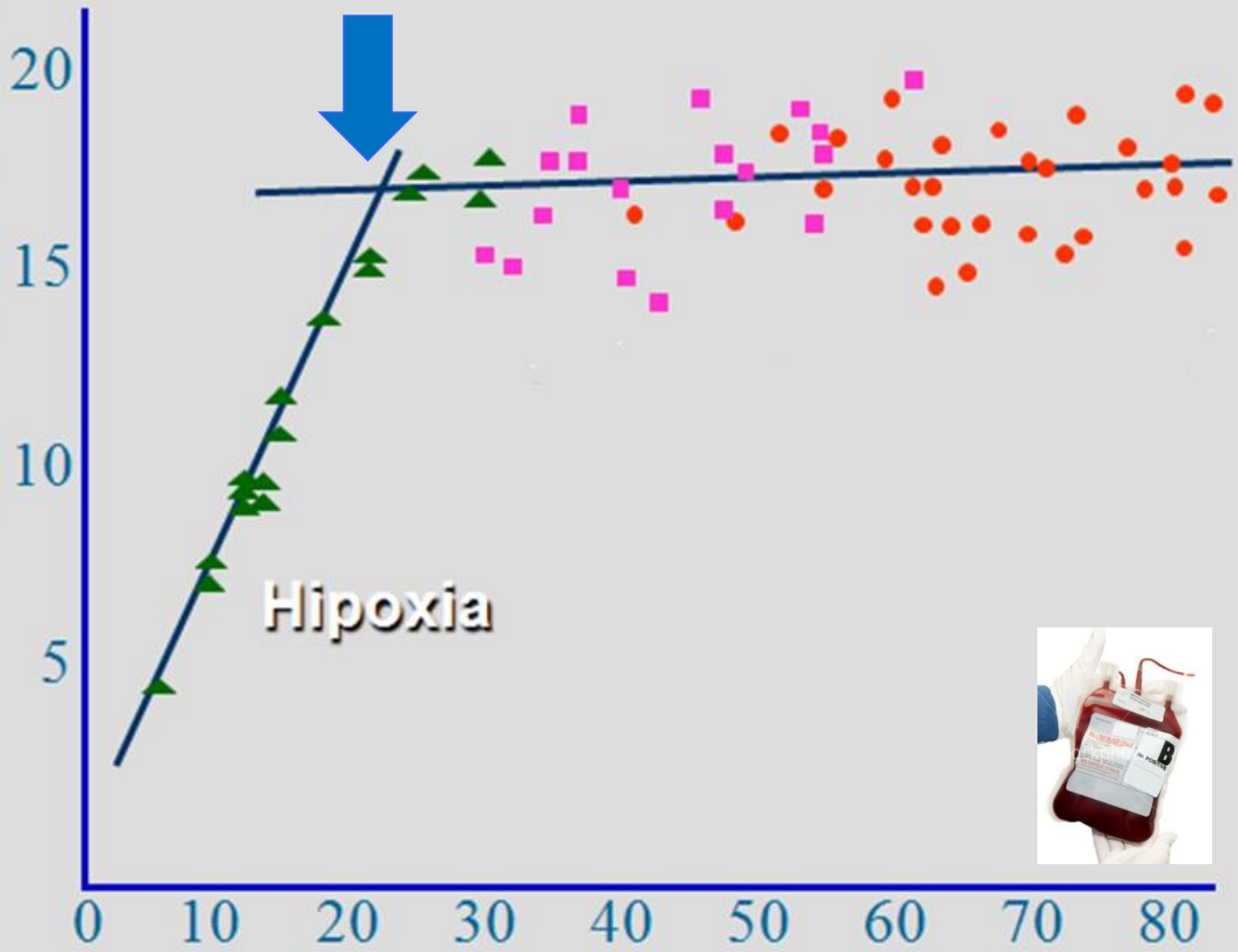


- 18 estudios
- 1982 – 2001
- n (5 – 67)
- Canvis postransfusionals
 - ↑Hb 100 % (18/18)
 - ↑VO₂ 22 % (4/14)

El incremento de DO_2 no necesariamente aumenta la VO_2



Consumo de Oxígeno (mL/kg.min)



Hipoxia



Disponibilidad de Oxígeno (mL/kg.min)



La transfusión de hematies incrementa la disponibilidad de oxígeno (DO_2) pero **sólo incrementa la oxigenación tisular (VO_2) si está bien indicada**



¿ La transfusión de hematíes
disminuye la morbi-mortalidad ?

Eficacia de la transfusión de hematies



La revisión de la literatura muestra **datos controvertidos** en relación con la mortalidad y/o morbilidad asociada a la transfusión.



- **Prolongación de la estancia hospitalaria**
- **Infección nosocomial**
- **Morbilidad postoperatoria**
- **Complicaciones renales**
- **Complicaciones cardíacas**
- **Complicaciones neurológicas**
- **Fallo multiorgánico**
- **Prolongación de la ventilación asistida**
- **Mortalidad**

Estudio TRICC
Estudio ABC
Estudio CRIT



Transfusión y resultado clínico (I)

GRUPO CANADIENSE (Hébert et al. NEJM, 1999)

838 pacientes Hb < 9 g/dL a las 72 h del ingreso
hemodinámicamente estables

A restrictivo: Hb 7 g/dL

B liberal: Hb 10 g/dL

Resultados:

- Transfusión: A: **2,6 CH** / B: 5.6 CH ($p < 0.01$)
- Mortalidad: A: **22 %** / B: 28 % ($p = 0.05$)
 - Más evidentes en pacientes jóvenes o menos graves
 - No aplicable en casos de cardiopatía isquémica



Transfusión y resultado clínico (II)

GRUPO EUROPEO (Estudio ABC. Vincent JL et al, JAMA 2002)

3.534 pacientes de 146 UCIs europeas

Objetivos:

- Incidencia de anemia
- Riesgo / beneficio de la transfusión

Conclusiones:

- Transfusión: prolonga la estancia (7.2 días vs 2.6 días)
- Transfusión: mayor disfunción orgánica
- Transfusión: mayor mortalidad (18,5 % vs 10,1 %) $p < 0.001$

Estudio SOAP (Vincent JL et al, Chest 2003)

198 UCIs Europa

La transfusión no se asocia a una mayor mortalidad

Transfusión y resultado clínico (III)

GRUPO USA (Estudio CRIT. Corwin HL et al, Crit Care Med 2004)

4.892 pacientes de 284 UCIs americanas

Objetivos:

- Incidencia de anemia
- Uso de transfusiones

Conclusiones:

- la anemia es frecuente en el paciente crítico
- pocos cambios en la transfusión en los últimos 10 años
- la transfusión es un factor predictivo independiente de mal pronóstico
- incremento de la mortalidad 1.65 (1.35 – 2.03) $p < 0.0001$

Anemia and blood transfusion in a surgical intensive care unit

Yasser Sakr^{*1}, Suzana Lobo¹, Stefanie Knuepfer¹, Elizabeth Esser¹, Michael Bauer¹, Utz Settmacher², Dagmar Barz³ and Konrad Reinhart¹

Critical Care 2010; 14: R92

Análisis de pacientes ingresados en una UCI quirúrgica de 50 camas durante 28 meses. n=5.925

Conclusions: In this group of surgical ICU patients, anemia was common and was associated with higher morbidity and mortality. Higher hemoglobin concentrations and receipt of a blood transfusion were independently associated with a lower risk of in-hospital death. Randomized control studies are warranted to confirm the potential benefit of blood transfusions in these subpopulations.

No transfusión y mortalidad (I)

125 pacientes quirúrgicos, testimonios de Jehová



Factores predictivos de mortalidad

- ❖ pérdida de sangre intraoperatoria
- ❖ niveles de Hemoglobina
 - Hb > 8 g/dL mortalidad 6 %
 - Hb < 6 g/dL mortalidad 61 %

Carson JL et al. Lancet 1988; 1: 727-729

No transfusión y mortalidad (II)

TRANSFUSION PRACTICE

Time course and etiology of death in patients with severe anemia



1.958 IQ a testimonios de Jehová

- 117 (6%) Hb < 6 g/dL
 - 39 (33%) éxitus (anemia)

Transfusión crítica con Hb < 5-6 g/dL

A.R. Tobian et al. Transfusion 2009; 49: 1395-1399

Transfusión y resultado clínico

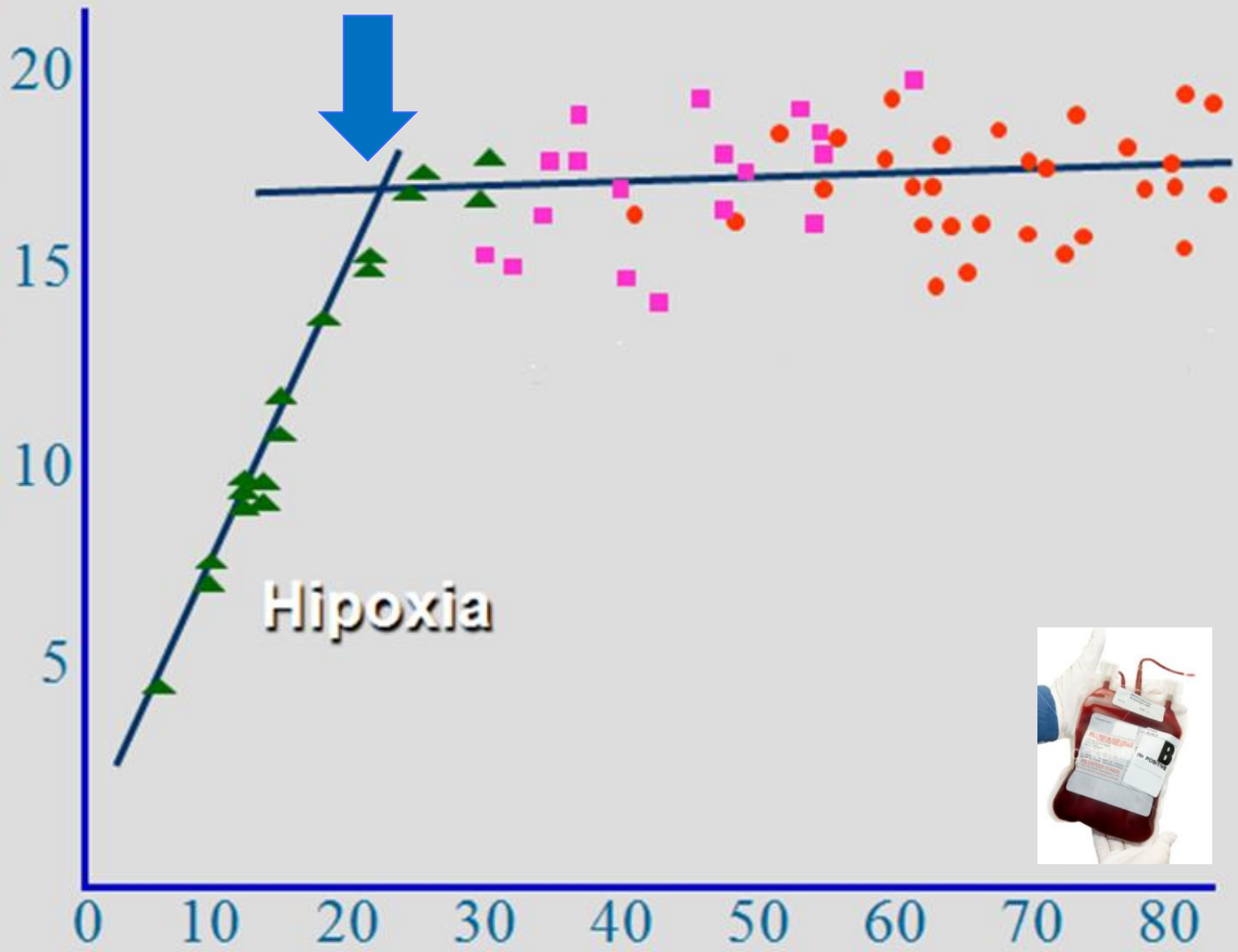
Table 1. Results of epidemiologic studies on anemia and blood transfusion in critical care and trauma

	ABC Trial (Western Europe) (1)	SOAP Study (Europe) (2)	CRIT Study (USA) (3)	Trauma Patients From CRIT Study (USA) (4)	TRICC Investigators (Canada) (5)	North Thames Blood Interest Group (UK) (6)	ABA Multicenter Trials Group (US, Canada) (7)	ATICS Study (Scotland, UK) (8,9)
n	3534	3147	4892	576	5298	1247	666	1023
Mean admission Hb, g/dL	11.3 ± 2.3	—	11.0 ± 2.4	11.1 ± 2.4	9.9 ± 2.2	—	—	—
Percentage of patients transfused in ICU	37.0%	33.0%	44.1%	55.4%	25.0%	53.4%	74.7%	39.5%
Mean transfusions per patient, units	4.8 ± 5.2	5.0 ± 5.8	4.6 ± 4.9	5.8 ± 5.5	4.6 ± 6.7	5.7 ± 5.2	13.7 ± 1.1	1.2–1.9
Mean pretransfusion Hb, g/dL	8.4 ± 1.3	—	8.6 ± 1.7	8.9 ± 1.8	8.6 ± 1.3	—	9.3 ± 0.1	7.4–7.9
Mean ICU length of stay, days	4.5	—	7.4 ± 7.3	9.4 ± 8.6	4.8 ± 12.6	—	—	2.2 (0.9–6.8)
ICU mortality	13.5%	—	13.0%	—	22.0%	21.5%	—	25%
Hospital mortality	20.2%	—	17.6%	9.9%	—	—	21.0%	—
Admission APACHE II, mean	14.8 ± 7.9	—	19.7 ± 8.2	16.9 ± 8.2	18 ± 11	18.1 ± 9.1	—	19.8 ± 7.7

Critical Care 2010; 14



Consumo de Oxígeno (mL/kg.min)



Hipoxia



Disponibilidad de Oxígeno (mL/kg.min)

Transfusión y morbimortalidad

La transfusión de hematies, **disminuye la mortalidad y la morbilidad** si está bien indicada. En caso contrario, **las puede incrementar.**

Transfusión

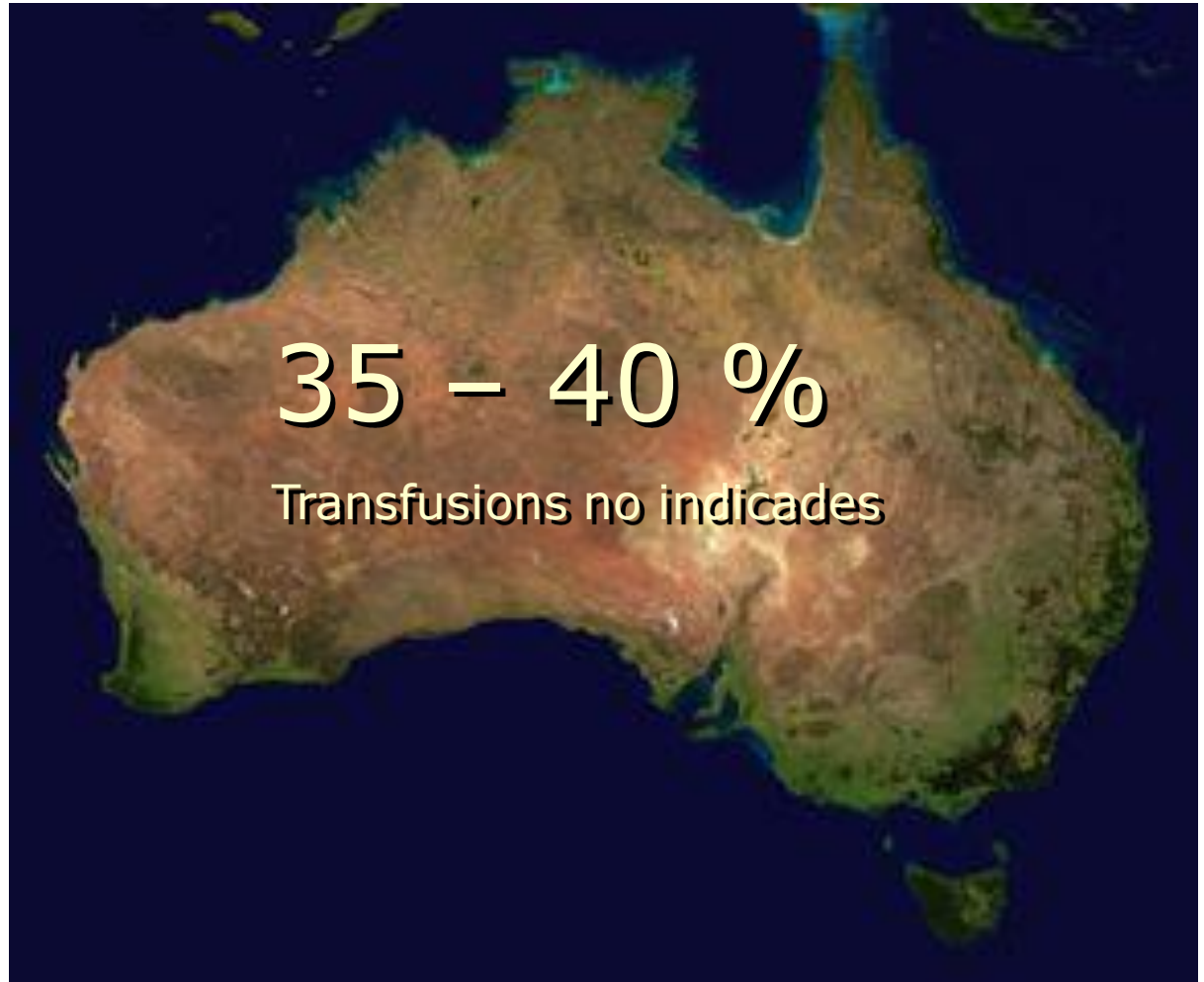
2 millones de transfusiones / año

20 % de transfusiones no indicadas



J. Amores González , A. L. Fuentes de Frutos. Donación autóloga preoperatoria.
En: Medicina transfusional perioperatoria. A. I. Díez Lobo. 2005 Ed. Ergón.

Transfusión innecesaria



Rubin GL, Schofield WN, Dean MG, Shakeshaft AP. Med J Aust. 2001 Oct 1;175(7): 348-9

¿ Porqué la transfusión puede comportar una mayor morbimortalidad ?



- Inmunomodulación y transfusión (TRIM)
- Lesión por almacenamiento

Inmunomodulación (efecto TRIM)

Inmunosupresión



- Mejora de la supervivencia en trasplantes ⁽¹⁾
(1) *Transplant Proc* 1973; 5: 253-259
- Incremento infección nosocomial / postoperatoria
- Incremento en la recurrencia del cáncer

Inmunomodulación (efecto TRIM)

riesgo de infección en pacientes críticos



La Transfusión alogénica está asociada a:

- mayor riesgo de infección nosocomial
- aumento de la estancia en UCI
- mayor tasa de mortalidad

R.W. Taylor Crit Care Med 2002; 30: 2249-2254

Pneumonia as a complication of blood product transfusion in the critically ill: Transfusion-related immunomodulation (TRIM)

Eleftherios C. Vamvakas, MD, PhD, MPH

Crit Care Med 2006; 34 (5S): S151-S159

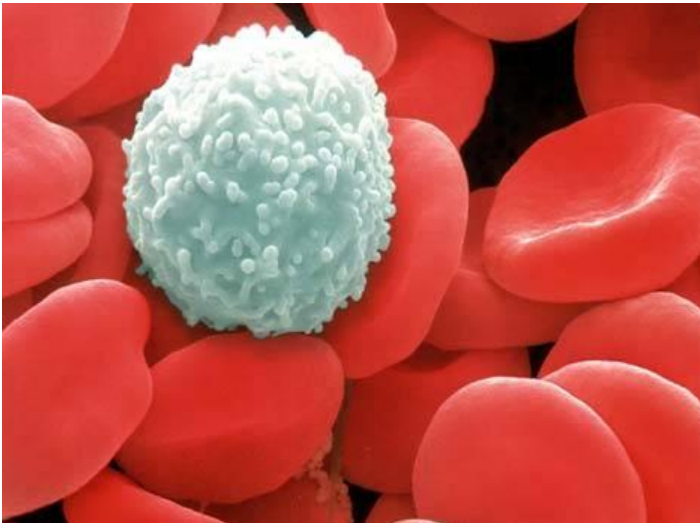
METANÁLISIS: 16 estudios controlados y 40 estudios observacionales

Conclusions: No overwhelming clinical evidence has been presented to establish the existence of a TRIM effect that relates allogeneic blood transfusion to postoperative infection.

Inmunomodulación (efecto TRIM)

Diversos estudios han identificado claramente un incremento del riesgo de infección nosocomial y de la recurrencia del cáncer en pacientes críticos transfundidos.

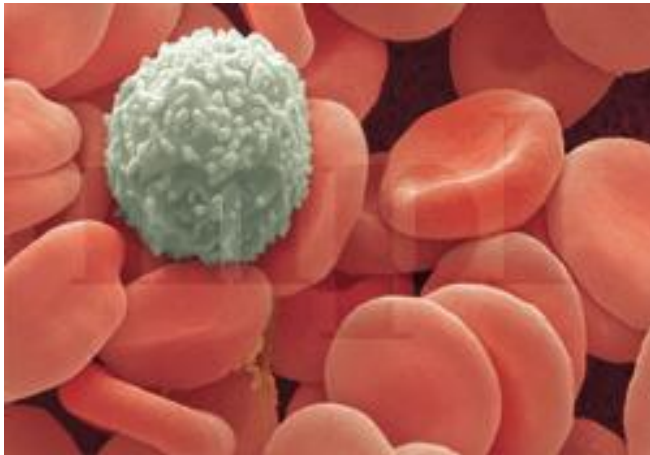
Los posibles mecanismos desencadenantes estarían relacionados con la presencia de **leucocitos del donante o productos producidos por ellos** (mediadores solubles)



Chest 2005; 127: 295-307

Inmunomodulación (efecto TRIM)

Impacto de la leucodeplección



Hébert: no leucodeplección

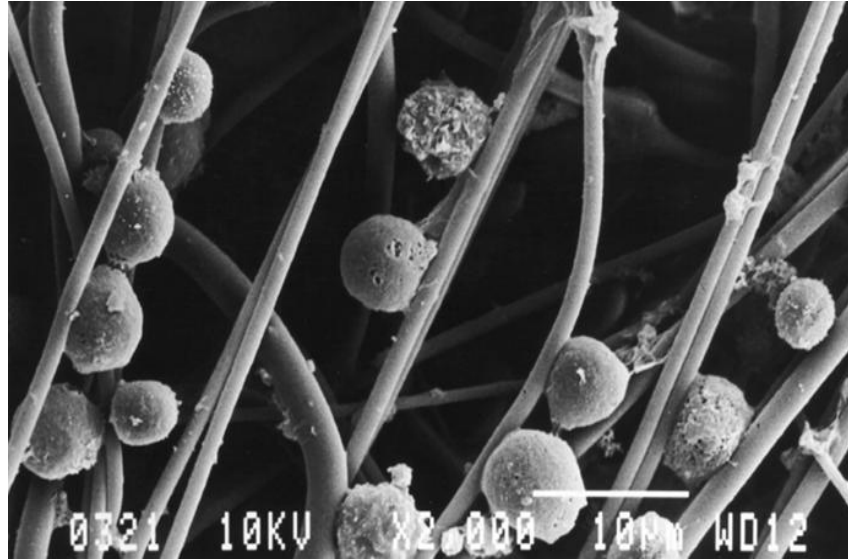
CRIT: no leucodeplección

ABC: leucodeplección variable

- 46 % casi siempre
- 35 % alguna vez
- 19 % nunca

Inmunomodulación (efecto TRIM)

Impacto de la leucodeplección



La leucodeplección ha mejorado la calidad de los componentes sanguíneos y ha disminuido la incidencia de los efectos adversos causados por los leucocitos o sustancias bioactivas producidas por ellos, pero **persisten los datos que relacionan transfusión con morbimortalidad.**

Durante el almacenamiento de los hematíes se producen cambios (lesión oxidativa, acumulación de proteínas alteradas en el sobrenadantes, presencia de micropartículas) que pueden repercutir en el receptor.



Lesión por almacenamiento

Solución conservante

Anticoagulante

Mantenimiento de la viabilidad celular



La evolución de las soluciones conservantes **(ACD, CPD, CPD-A, SAG-M)** ha permitido incrementar el tiempo de conservación.

Concentrados de hematies

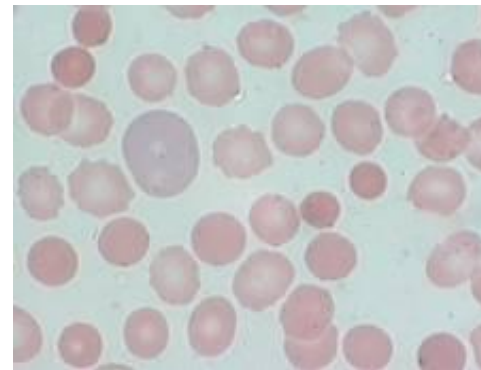
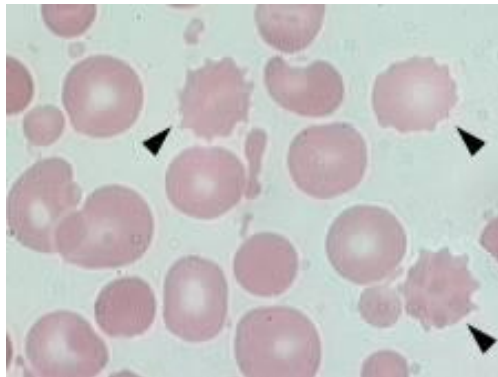
	Hemólisis in vitro	Supervivencia in vivo
UE	<0,8%	≥75%
EEUU	<1%	≥75%

SAG-M: caducidad 42 días

Lesión por almacenamiento

Durante el almacenamiento los hematíes sufren cambios metabólicos, bioquímicos y moleculares, que aumentan con los días de conservación.

- **Disminución de 2,3-DPG**
- **Deplección de ATP**
- **Pérdida de lípidos de la membrana**
- **Peroxidación de lípidos**
- **Generación de sustancias bioactivas**



Lesión por almacenamiento



Las consecuencias de la lesión por almacenamiento no están claras, aunque algunos estudios apuntan relación con:

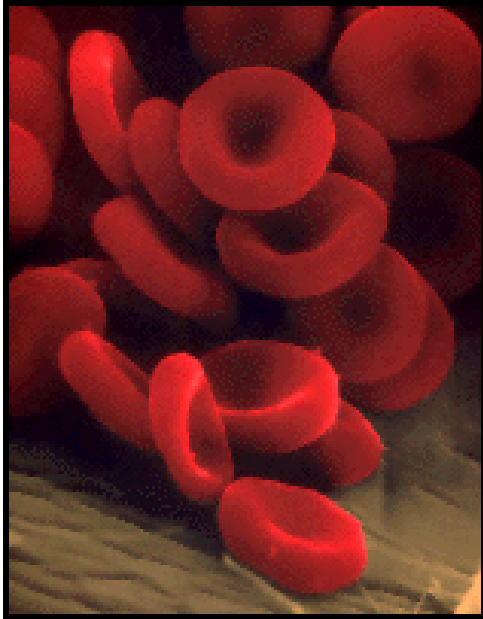
- **mortalidad**
- **fallo multiorgánico**
- **infección nosocomial**
- **riesgo de trombosis**

¿Dónde está el límite?



- inicio precoz (horas)
- empeoramiento progresivo
- reversibilidad
- escasez de sangre

Lesión por almacenamiento



Almacenamiento > 15 días ⁽¹⁾

- disminución deformabilidad
- disminución de la oxigenación tisular

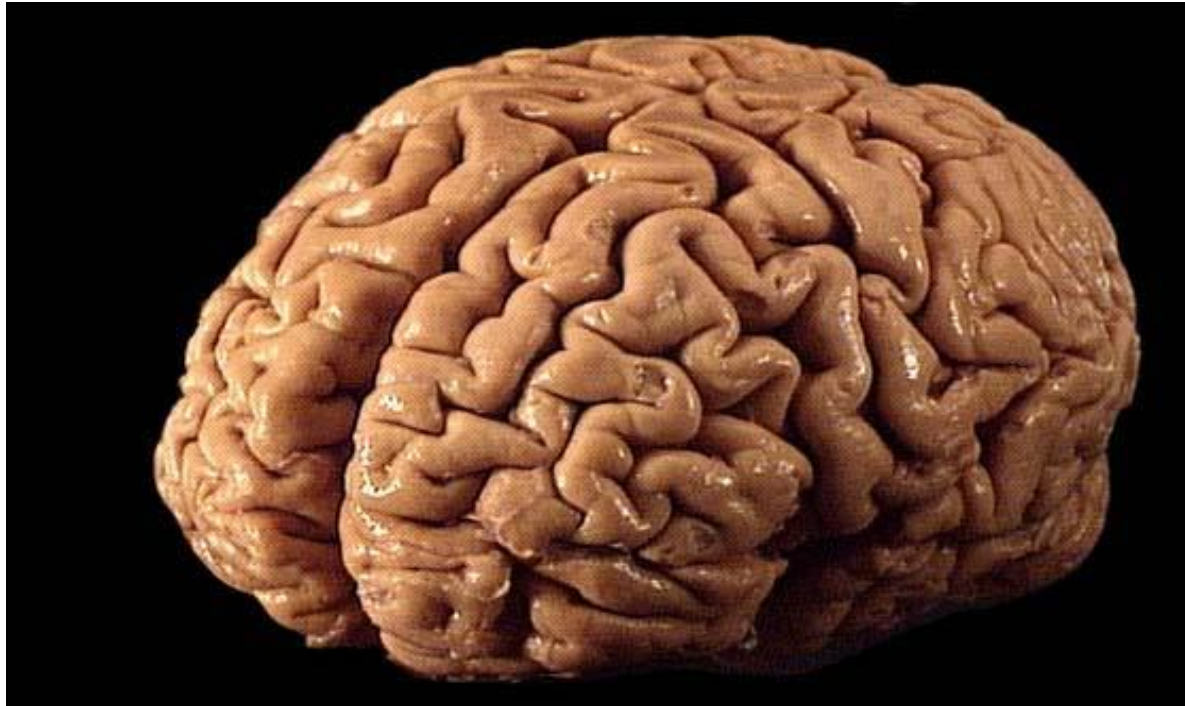
Almacenamiento > 28 días es factor predictivo independiente de neumonía ⁽²⁾

(1) JAMA 1993; 269: 3024-3029

(2) Anesthesiology 2003; 98: 815-822

Impact of age of transfused blood on cerebral oxygenation in male patients with severe traumatic brain injury*

Leal-Noval SR et al. Crit Care 2008; 36: 290-1296



Conclusions: Transfusion of erythrocytes increased cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury, except in those transfused with erythrocytes stored > 19 days .

Association between duration of storage of transfused red blood cells and morbidity and mortality in adult patients: myth or reality?

Christophe Lelubre, Michael Piagnerelli, and Jean-Louis Vincent

Transfusion 2009; 49: 1384-1394

- Revisión de 24 estudios publicados entre 1983 y 2008.
- Rango = 15 – 6002.
- 3 multicéntricos. 12 prospectivos
- Población
 - cirugía cardíaca (8)
 - UCI (7)
 - trauma (6)
 - cirugía colo-rectal (3)

C. Cardiaca (2/8)	Mortalidad	Limitaciones estadísticas
UCI (2/7)	Mortalidad Microcirculación	No confirmado con 2 RCT
Trauma (5/6)	Infección Fallo multiórganico Mortalidad	
C. Colorectal (2/3)	Infección postop.	Problemas de diseño

CONCLUSIONS: From the currently available published data, it is difficult to determine whether there is a relationship between the age of transfused RBCs and outcome in adult patients, except possibly in trauma patients receiving massive transfusion.

Fresh blood for everyone? Balancing availability and quality of stored RBCs

W. Dzik *Blood Transfusion Service, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA*

Transfusion Medicine 2008; 18: 260-265

Given the fundamental importance of a safe and adequate blood supply to national healthcare, the question of the proper storage age for blood should be studied using a prospective study design.

Does red blood cell storage affect clinical outcome? When in doubt, do the experiment

Transfusion 2009; 49: 1286-1290



- Evidencia científica (TRC)
- Revisar condiciones de conservación
- Revisar parámetros de caducidad
- Evitar transfusiones innecesarias

BLOOD COMPONENTS

Twelve-week RBC storage

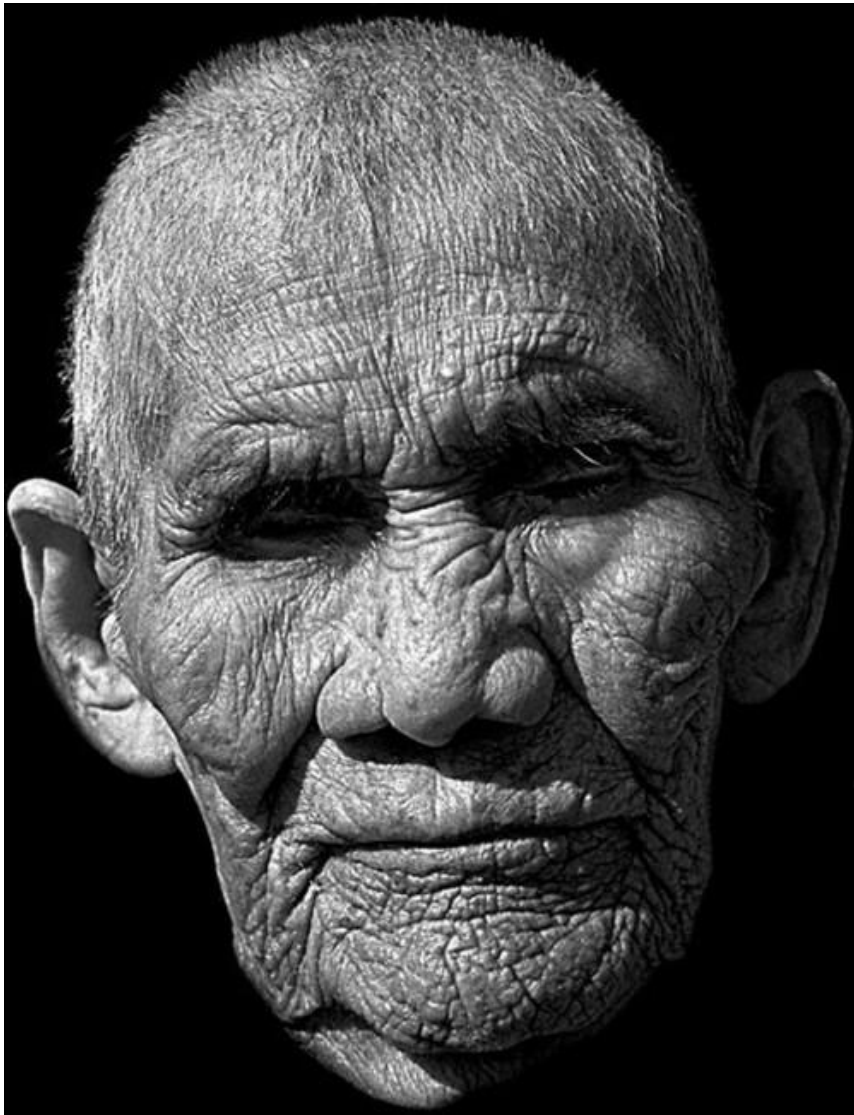
John R. Hess, Heather R. Hill, Cindy K. Oliver, Lloyd E. Lippert, Neeta Rugg, Amy D. Joines, Jennifer E. Gormas, P. Gayle Pratt, Edward B. Silverstein, and Tibor J. Greenwalt

Transfusion 2003; 43: 867:872

Conclusiones:

Empleando la solución conservante EASs es posible almacenar hematies durant **12 semanas**.

- Recuperación aceptable
- Hemólisis 0.6 %
- Concentración de 2,3 DPG normal durante 2 semanas



El Banc de Sang i
Teixits de Catalunya
está llevando a cabo
un estudio para
valorar el impacto
de reducir la
caducidad de los
hematíes a **35 días.**



¿ Cual es el umbral transfusional en el paciente crítico ?

Umbral transfusional en el paciente crítico



Hb = 10 G/dL

Las estrategias transfusionales restrictivas se asocian a una evolución clínica igual o mejor cuando se comparan con estrategias transfusionales liberales.

J P Wallis et al. Transfusion Medicine 2002; 12: 1-9



The data available would suggest that, in the absence of acute bleeding, hemoglobin levels of 70 to 90 g/L are well tolerated by most critically ill patients and that a transfusion threshold of 70 g/L is appropriate. There is still some controversy as to what the appropriate transfusion threshold should be for critically ill patients with acute ischemic cardiac disease or in the early resuscitation of the septic patient. Hébert et al. *Chest* 2007; 131: 1583-1590

7 g/dL





CHEST

Postgraduate Education Corner

CONTEMPORARY REVIEWS IN CRITICAL CARE MEDICINE

Controversies in RBC Transfusion in the Critically Ill*

Paul C. Hébert, MD; Alan Tinmouth, MD; and Howard L. Corwin, MD, FCCP

Hébert PC et al. Chest 2007; 131: 1583-1590

- Umbral de **7 g/dL** en la mayoría de pacientes
- Umbral de **8-10 g /dL** en shock séptico precoz (6 h)
- Umbral de **8-10 g/dL** en síndrome coronario agudo

es necesario individualizar ...

Randomized Trial of Liberal Versus Restrictive Guidelines for Red Blood Cell Transfusion in Preterm Infants

Conclusions. Although both transfusion programs were well tolerated, our finding of more frequent major adverse neurologic events in the restrictive RBC-transfusion group suggests that the practice of restrictive transfusions may be harmful to preterm infants. *Pediatrics*



Bell EF et al. *Pediatrics* 2005; 115; 1685-1691

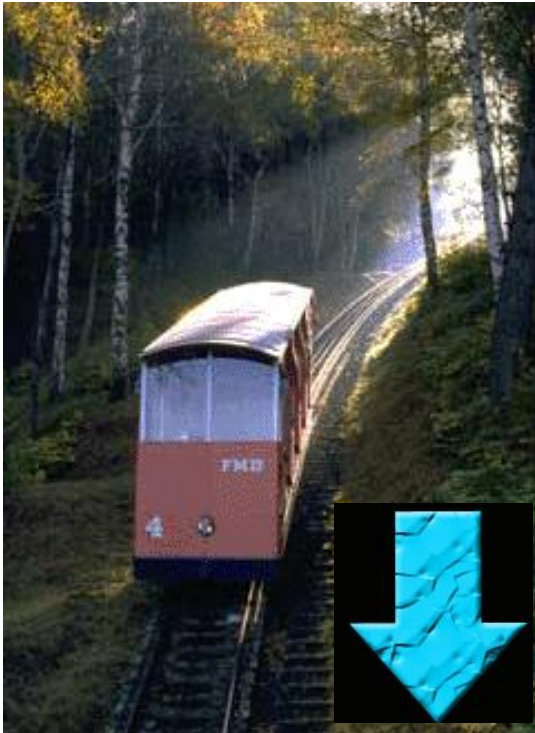
Controversies in RBC Transfusion in the Critically Ill*

Paul C. Hébert, MD; Alan Tinmouth, MD; and Howard L. Corwin, MD, FCCP

In addition, clinicians should only administer 1 U of RBCs at a time and remeasure hemoglobin concentrations after each RBC unit is transfused.



Umbral transfusional en el paciente crítico



- 1- Hb 10 G/dL
- 2- Canadá 9 G/dL ⁽¹⁾
- 3- Europa 8.4 G/dL ⁽²⁾
- 4- Estados Unidos 8.6 G/dL ⁽³⁾
- 5- Escocia 7.8 G / dL ⁽⁴⁾

(1) Intensive Care Med 2000; 26: 344-346

(2) Estudio ABC. JAMA 2002; 288; 1499-1507

(3) Estudio CRIT. Crit Care Med 2004; 32: 39-52

(4) Estudio escocés: Intensive Care Med 2006; 32: 100-109



¿ Existe un
riesgo real de
infratransfusión ?

Estudio ATICS

Anemia during and at discharge from intensive care: the impact of restrictive blood transfusion practice

Walsh TS et al. Intensive Care Med 2006; 32: 100-109



Objetivo: prevalencia de anemia
10 UCIs escocesas (38.5 %)
n= 1.028 (100 días)
Hb pretransfusional: 7.8 g/dL

Conclusiones

- alta prevalencia de anemia relacionada con criterios transfusionales restrictivos
- el impacto de la anemia en la recuperación funcional requiere más estudios.

Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults

Bruce F. Culleton, Braden J. Manns, Jianguo Zhang, Marcello Tonelli, Scott Klarenbach, and Brenda R. Hemmelgarn

Culleton BF et al. Blood 2006; 107: 3841-3846

La anemia está directamente relacionada con:

- **↑** hospitalización
- **↓** capacidad funcional
- **↓** función cognitiva
- **↓** calidad de vida
- **↑** morbilidad
- **↑** mortalidad



El riesgo de la infratransfusión



La definición de umbrales transfusionales es esencial para **evitar transfusiones innecesarias**, pero también para **garantizar la transfusión** cuando esta representa un beneficio.

Complications related to blood transfusion in surgical patients: data from the French national survey on anesthesia-related deaths

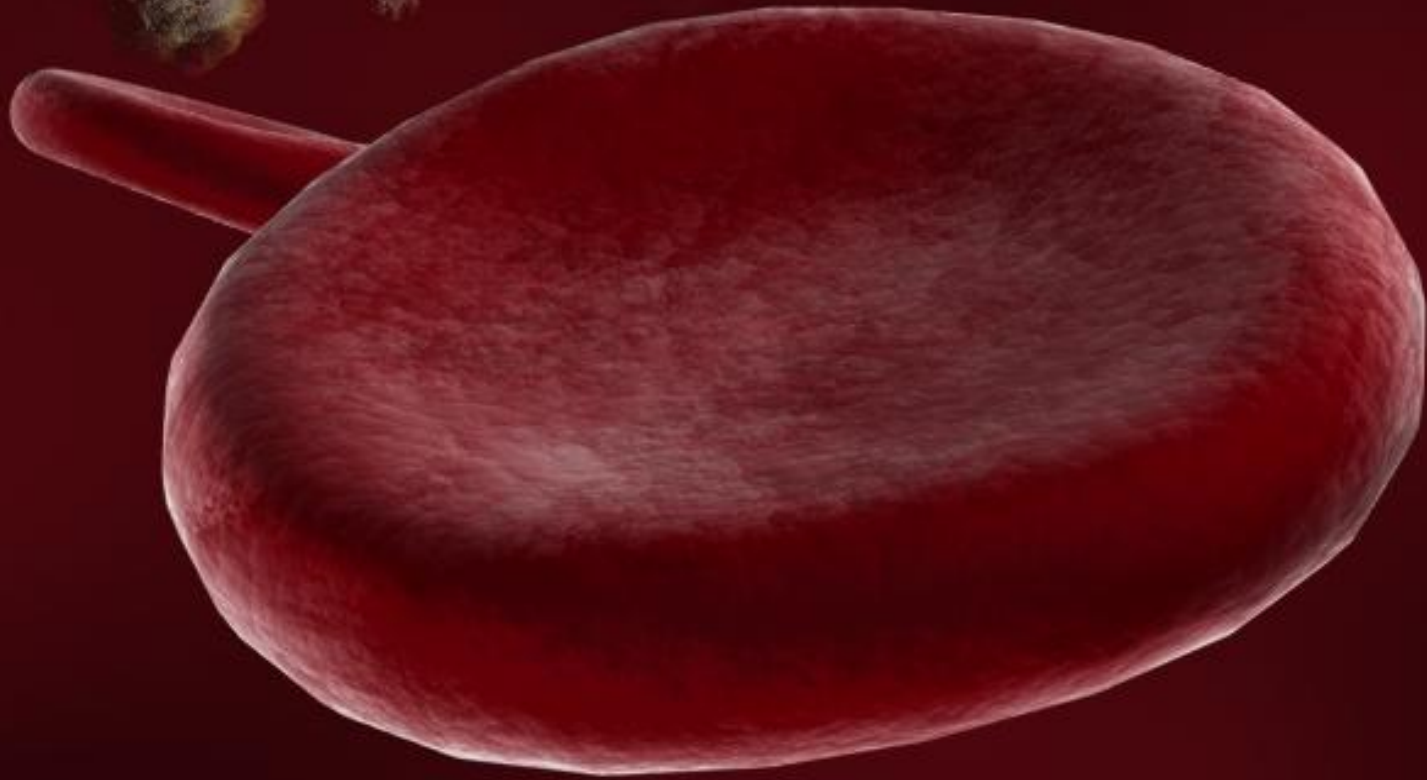
Yves Auroy, André Lienhart, Françoise Péquignot, and Dan Benhamou

Transfusion 2007; 47 (suppl 2): 184-189

MORE DEATHS FROM NO TRANSFUSION THAN TRANSFUSION COMPLICATIONS

The data from our survey also showed that the mortality rate related to no transfusion or delay in transfusion was much greater than the complications related to transfusions themselves. The number of surgical patients who died in a 1-year period from no transfusion or delayed transfusion was around 100 patients. As Fig. 4 shows, this number is far more than the number of patients who died

Como establecemos el umbral transfusional ?



Hematocrito / Hemoglobina

Transfusión e Incremento de Hemoglobina

- Siempre, salvo en situaciones de sangrado.
 - Criterio cuantitativo.
 - No es un criterio de funcionalidad.
 - Infra y supra transfusión.
- Objetivo de la transfusión: Reducir la deuda tisular de oxígeno.
 - Debería ser la oxigenación tisular basal quién indique la transfusión
 - El nivel de hemoglobina no refleja la oxigenación tisular.
 - El incremento de hemoglobina tras la transfusión, es un pobre indicador de eficacia.

Umbral transfusional en el paciente crítico

El valor crítico de la hemoglobina, por debajo del cual se ve comprometida la oxigenación tisular, es el verdadero umbral transfusional.

Smaller may be better

(1) J.L. Vincent et al. Crit Care Med 2006; 34 (suppl): S96-S101

Resumen

- 1- La anemia es muy prevalente en el paciente crítico.
- 2- Es importante incorporar medidas para reducir las pérdidas por las continuas flebotomías
- 3- Los enfermos críticos frecuentemente reciben transfusiones.
- 4- La decisión de transfusión debe individualizarse. Los criterios transfusionales restrictivos se asocian a una evolución clínica igual o mejor que los liberales
- 5- El umbral transfusional se correspondería con el valor de la Hb. por debajo del cual se compromete la oxigenación tisular y estaría cercano a **7 G/dL** en la mayoría de pacientes.

Resumen

6- Los criterios restrictivos comportan un incremento de la anemia en el paciente crítico. Las consecuencias de este hecho deberían ser evaluadas.

7- La inmunomodulación asociada a transfusión puede influir negativamente en los receptores. Este hecho es más evidente en politraumatizados que reciben transfusión masiva.

8- Las características de los hematíes empeoran con el tiempo de conservación y este hecho puede influir negativamente en el receptor. Es necesario disponer de evidencia científica antes de hacer recomendaciones concretas relacionadas con la edad de los hematíes transfundidos.

Moltes gràcies !!



Enric Contreras
econtreras@bstcat.net