



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL ÁNGELES MOCEL

DIVISIÓN DE MEDICINA CRÍTICA

***“ASPECTOS SOBRE LA TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADOS
ERITROCITARIOS EN EL PACIENTE CRÍTICO
UNA REVISIÓN”***

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO**

PRESENTA

DR. ANTONIO R. AVENDAÑO BURGOS

ASESOR:

DR. IGNACIO MORALES CAMPORREDONDO





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. IGNACIO MORALES CAMPORREDONDO

JEFE DE LA UNIDAD DE MEDICINA CRÍTICA, HOSPITAL ÁNGELES MOCEL

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE SUBESPECIALIDAD EN

MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO

DRA. CAROLINA GONZÁLEZ VERGARA

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

Agradecimientos

A Dios, como fuerza impulsadora de vida en el universo

A mis pacientes, por ser el hilo conductor de mi crecimiento profesional

A mis profesores, quienes esculpieron en mi ser la disciplina de la Medicina Crítica

A mis padres, por darme la vida

A mi suegros, Hernán y Ana †, por brindarme amor como si me hubieran concebido

A mis hijos, porque sin ellos no existiría impulso para transegar.

A mi esposa por tanto amor y dedicación

A todos gracias, muchas gracias.

INTRODUCCIÓN

La anemia es un problema común en los pacientes críticamente enfermos, aproximadamente el 95% de los pacientes admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) presentan valores de hemoglobina por debajo de lo normal al tercer día de su hospitalización(1,2,3)). Se estima que aproximadamente cinco millones de personas reciben hemocomponentes y que más de 22 millones se transfunden anualmente. La siguiente tabla nos indica los registros de transfusiones de concentrados eritrocitarios en la República Mexicana durante los últimos cinco años y discriminados por estados.

ESTADO	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
AGUASCALIENTES	18.902	23.958	24.538	23.368	26.354	25.002	23.360	23.319
BAJA CALIFORNIA	19.777	22.649	29.491	35.655	36.164	33.861	36.758	29.618
BAJA CALIFORNIA SUR	7.141	7.092	6.829	6.460	8.404	8.803	9.300	6.484
CAMPECHE	6.241	5.454	6.236	8.156	9.232	8.622	8.939	6.981
COAHUILA	20.616	39.454	34.676	35.581	25.902	29.662	30.174	24.077
COLIMA	4.217	5.701	8.294	8.331	9.034	9.455	10.924	10.253
CHIAPAS	9.731	12.431	17.366	19.535	23.892	21.181	28.008	17.784
CHIHUAHUA	42.654	38.427	41.007	47.113	67.876	56.153	52.416	47.680
DISTRITO FEDERAL	330.728	315.422	271.608	273.601	268.037	264.498	278.203	274.104
DURANGO	19.023	19.718	20.938	20.560	33.552	22.818	23.989	27.826
ESTADO DE MEXICO	78.618	82.173	94.906	100.225	99.030	105.804	103.572	109.831
GUANAJUATO	23.174	35.428	29.500	31.398	45.086	57.177	55.670	57.203
GUERRERO	16.326	17.014	18.315	21.452	22.587	21.861	15.358	13.179
HIDALGO	18.991	20.232	21.071	21.767	20.673	20.283	19.505	20.895
JALISCO	86.802	95.143	89.325	88.336	177.929	108.943	111.619	105.933
MICHOACAN	19.263	23.000	30.456	33.402	35.367	33.659	37.990	31.458
MORELOS	24.238	23.531	20.976	22.529	40.809	23.258	25.507	19.095
NAYARIT	10.868	12.631	11.545	12.188	22.467	13.754	14.724	13.882
NUEVO LEON	74.602	89.722	102.984	73.749	91.247	87.493	86.846	85.937
OAXACA	13.038	11.767	16.802	20.951	25.854	25.246	29.173	19.543
PUEBLA	56.079	58.174	60.868	60.603	62.344	59.582	66.867	29.785
QUERETARO	16.680	18.655	14.519	16.121	15.659	14.641	12.190	16.574
QUINTANA ROO	8.080	9.510	8.999	12.053	16.507	16.655	16.784	17.660
SAN LUIS POTOSI	17.941	14.271	21.668	22.470	24.193	24.646	22.578	18.786
SINALOA	13.335	11.694	11.183	20.304	21.740	15.956	12.248	9.648
SONORA	30.526	31.481	32.131	33.408	35.658	37.073	38.390	38.733
TABASCO	30.517	31.914	27.273	30.176	44.933	37.000	38.383	29.412
TAMAULIPAS	21.551	27.419	24.797	35.253	32.096	44.183	50.039	38.807

TLAXCALA	8.099	8.896	9.346	10.843	21.012	11.774	11.229	11.687
VERACRUZ	50.340	62.532	63.207	67.810	67.673	65.431	74.433	74.361
YUCATAN	25.553	28.613	29.985	32.783	34.044	32.500	35.689	33.614
ZACATECAS	8.980	13.302	11.394	15.390	13.866	15.654	15.488	14.112
Total	1.132.631	1.217.408	1.212.233	1.261.571	1.479.221	1.352.628	1.396.353	1.278.261

Datos recibidos del CNTS a través de correo electrónico personal y suministrados gentilmente por el Dr. en C. Honorio Torres Aguilar (BCh, MSc, PhD), Subdirector de Investigación.

Dos grandes estudios observacionales mostraron que entre el 40 y 45% de los pacientes admitidos a la UTI, reciben durante su estancia por lo menos 5 unidades de concentrado eritrocítico(4,5). Dado que la anemia como condición es muy frecuente en el paciente crítico y las transfusiones se han relacionado a un sinnúmero de situaciones riesgosas (6)de las que cada día se conoce más pero y cada día observamos que esta decisión no está sustentada en un conocimiento profundo de la misma; nos hemos avocado a esta revisión de temas relacionados con esta práctica que tiene implicaciones en el resultado final del paciente crítico.

Por tanto la indicación de la transfusión debe estar sustentando en estándares soportados en evidencia para optimizar un recurso que en la República Mexicana aún no alcanza a ser captado al estimado del total de la población. Los bancos de sangre al no cumplir con las dimensiones físicas, equipamiento, recurso humano, materiales e insumos que aseguren las buenas prácticas de fabricación, apenas alcanzan una captación promedio anual de sangre igual a 1.4 millones de unidades, con un incremento anual de 50.000 unidades, cifra por debajo del 2%. El índice de donación por 1.000 habitantes se ha mantenido entre 12.4 y 13.5 donaciones, muy por debajo del recomendado de 50/1000 habitantes para lograr la autosuficiencia.(7)

En esta revisión pretendemos mostrar las evidencias aparecidas en pro y contra de la práctica de las transfusiones de concentrados eritrocíticos como herramienta para mejorar la disponibilidad de oxígeno y evitar el efecto deletéreo de la deuda de oxígeno.

El choque, síndrome clínico que condiciona un desajuste en la homeostasis y coloca en peligro la vida del paciente, es la situación a la que se ve abocado diariamente el especialista en medicina crítica poniendo en juego su conocimiento y habilidades en el manejo de una cantidad de variables que impactan la morbimortalidad, por lo que se convierte en un gran reto llegando casi a representar su razón de ser y la base de su qué hacer. Se define el choque como una alteración circulatoria que condiciona un desequilibrio en el aporte-consumo de oxígeno (8); lo que conlleva a la célula a un estado de hipoxia y por ende de depleción de energía que si no es recuperado prontamente la ubica en un estado de no retorno, descrito inicialmente por Benjamin Franklin Trump (9). Las variables de aporte (DO_2) y consumo de Oxígeno (VO_2) juegan un papel importante para el especialista en medicina crítica. En ese contexto la hemoglobina juega un papel fundamental siendo el principal transportador de O_2 . Falta ahora determinar cuál es el valor mínimo de hemoglobina para mantener un adecuado IDO_2 que no tenga un impacto negativo en el resultado final. Por supuesto que la respuesta no es un número absoluto, se conjugan tantas variables en el transcurso de una condición crítica que esto sería imposible. La concentración crítica de hemoglobina por debajo de la cual se produce hipoxia tisular en el individuo sano es de 5gr/dl, la mayoría de los pacientes perioperatorios y los críticamente enfermos pueden ser tratados con un umbral de transfusión de 7 gr/dl. (10,11)

En situaciones de pérdida aguda de sangre el Colegio Americano de Cirujanos definió cuatro clases de choque hipovolémico basados en el estimativo del volumen sanguíneo perdido, asociado a la evaluación de signos como la frecuencia cardiaca, tensión arterial, presión de pulso, frecuencia respiratoria, diuresis horaria y el estado de alerta y hace recomendaciones de reposición del volumen intravascular con cristaloides en las dos primeras clases y reserva la recomendación de transfusiones para las clases III y IV.

En una evaluación epidemiológica de transfusiones en trauma ortopédico mayor se registró que las lesiones músculo-esqueléticas son la causa principal para los pacientes con trauma y se concluye que la presencia en el departamento de urgencias de un ortopedista con experiencia ayudaría al uso de la óptimo de la terapia transfusional (12) Estudios recientes de Mutschler (13) y Guly (14) cuestionaron la validez de los parámetros utilizados en la clasificación del ATLS. Fundamentados en los resultados anteriores, Mutschler et al; presentaron recientemente en *Critical Care* una clasificación del choque hipovolémico basados en el déficit de base (DB) obtenido al ingreso en el departamento de urgencias. Se establecieron cuatro clases en el estado de choque hipovolémico: Clase I, con DB no mayor de 2 mmol/L, en el que no se considera presencia de choque; Clase II, DB mayor de 2.0 hasta 6.0 mmol/L choque leve; Clase III, choque moderado, DB mayor de 6.0 hasta 10.0 mmol/L y Clase IV, choque severo con DB mayor de 10. Los resultados mostraron una correlación directa entre mortalidad y morbilidad con incremento del DB. Los requerimientos transfusionales fueron mayores con el sistema de clasificación por DB. Se concluye que esta nueva clasificación discrimina mejor la necesidad de transfusión y la mortalidad en paciente con trauma severo y pretende ser el primer paso en la modificación de la clasificación del choque hipovolémico en el ATLS.(15)

Se han realizado estudios que nos permiten tener una visión global del problema y para ser un poco más específicos agrupar pacientes en condiciones similares y ver cómo se comportan, como el grupo de pacientes cardiovasculares. Aún así, a la cabecera del enfermo, deberíamos analizar sus variables muy particulares que nos obligaría a un manejo sui generis.

El oxígeno llega a la sangre a través de su difusión por la membrana alveolo capilar y se encuentra de dos formas: unido a la hemoglobina y disuelto en el plasma. Se puede

calcular el valor del contenido arterial de O₂ sumando estos dos valores. Para cuantificar el volumen unido a la hemoglobina aplicamos la siguiente fórmula: valor de hemoglobina en gr. multiplicado por el porcentaje de saturación de esta, por 1.39 [Hg x SatO₂ x (*k*₁=1.39)]

Se determina la cantidad de O₂ disuelto en el plasma multiplicando la presión arterial de oxígeno por *k*₂ (0.003) La expresión final de la fórmula queda así:

$$CaO_2: Hg (gr.) \times k_1 (1.39) \times SatO_2 + PaO_2 (mmHg) \times k_2 (0.003)$$

La constante *k*₁, llamada constante de Hüfner, representa la capacidad de combinación del Oxígeno con la hemoglobina. El valor exacto es controversial y en teoría cada gramo de hemoglobina se une a 1.39 ml de oxígeno; en la práctica sin embargo, la presencia de formas anormales de Hg., como la carboxihemoglobina, reducen la capacidad de combinación del oxígeno a 1.31 ml. El oxígeno disuelto en el plasma es determinado por el coeficiente de solubilidad del oxígeno a temperatura corporal, *k*₂, es entonces la cantidad de O₂ que pueden transportar 100 ml de plasma (0.003)

La principal forma de transporte de oxígeno en la sangre es por tanto combinado con la hemoglobina (98%) y disuelto en el plasma solo el 2%, aún a FiO₂ elevado.

Las transfusiones de concentrados eritrocitarios, son por tanto piedra angular en el manejo del paciente críticamente enfermo, tratando de mejorar la disponibilidad de O₂ (IDO₂), como planteado por Rivers (16) en su terapia guiada por metas. Sin embargo esta práctica ha tenido puntos de vista controversiales. La transfusión de concentrados eritrocitarios puede ser una medida salvadora en situaciones de anemia aguda severa o en pacientes con sangrado activo en quienes la administración de concentrado eritrocitario podría incrementar el contenido arterial de O₂ y el gasto cardiaco. Sin embargo, en ausencia de sangrado el incremento en la concentración de hemoglobina podría ser contrarrestado por una disminución en el gasto cardiaco debido a un

incremento en la viscosidad sanguínea asociado a una disminución en la respuesta simpática(17,18).

Los eritrocitos son altamente deformables (propiedad reológica) y para poder atravesar capilares con diámetros más estrechos que el volumen globular. Esta propiedad es crítica para una adecuada captación de oxígeno en microcirculación pulmonar y una entrega adecuada en la microcirculación tisular y depende de una interacción entre la membrana y el citoesqueleto(11,19). La membrana del eritrocito contiene enzimas glicolíticas capaz de sintetizar 2,3-DPG y ATP, alteraciones de ella pueden cambiar su forma, deformabilidad y bioquímica.

La viscosidad sanguínea es un regulador importante del flujo sanguíneo microcapilar y depende de la concentración celular (hematocrito), la capacidad de las células de agregarse y deformarse y de la viscosidad plasmática.

Cuando los glóbulos rojos son almacenados van sufriendo una serie de cambios a través del tiempo a los que se les ha denominado “lesión por almacenamiento”. Se ha establecido una correlación entre tiempo de almacenamiento de los glóbulos rojos y mortalidad. La concentración de 2,3 DPG comienza a disminuir inmediatamente después de la recolección de los glóbulos rojos y llega casi a cero a las 48-72 hs, lo que hace que la curva de disociación de la hemoglobina de los concentrados eritrocitarios, se encuentre desviada hacia la izquierda lo que conlleva a una pobre liberación de oxígeno a nivel tisular(20).

Por tanto el tiempo de almacenamiento de los concentrados eritrocitarios, es un factor crítico en la lesión por almacenamiento y las subsecuentes alteraciones reológicas y de vasorregulación microcirculatoria que podría explicar la mortalidad elevada en los pacientes sometidos a transfusión.

Dos estudios sugieren que la anemia incrementa el riesgo de muerte en el paciente posquirúrgico cardiovascular y en el paciente críticamente enfermo(21) basado en esto se mantiene la perspectiva de transfundir glóbulos rojos para mantener hemoglobina por arriba de 10 g/dl

En 1999 el grupo de investigadores de requerimientos transfusionales en cuidado crítico del grupo canadiense para ensayos en medicina crítica, publico un artículo en el New England Journal of Medicine, basados en la premisa de que el paciente crítico podría verse afectado por complicaciones inherentes a un mayor riesgo de inmunosupresión y complicaciones microcirculatorias debido a las transfusiones. Y planteó la tesis de que el indicador óptimo de transfusión para los diferentes tipos de pacientes críticos no ha sido establecido. Para ello adelantaron un estudio aleatorizado, controlado en el que llevaron dos grupos, uno al que se le restringió la indicación de transfusión al valor de hemoglobina entre 7-9 gr/dl y en el otro grupo se mantuvo la hemoglobina por encima de 10 gr/dl. Se admitieron los pacientes que se esperaba una estancia en cuidados intensivos de más de 24 horas, que tenían una hemoglobina de 9.0 gr/dl o menos a las 72 horas de su admisión a la unidad de cuidados intensivos y que se consideraron normovolémicos después del tratamiento inicial por los médicos tratantes. De manera consecutiva pacientes críticamente enfermos fueron asignados a uno de dos grupos de tratamiento, estratificándolos de acuerdo al centro del que provenía y a si la puntuación de severidad de la enfermedad (APACHE II) fuese mayor o menor de 15, considerándose el punto de corte para el mayor o menor estado de severidad de la enfermedad. El grupo de la estrategia restrictiva se le transfundía solo si el valor de hemoglobina era menor de 7.0 gr/dl para mantenerla en un rango entre 7.0 a 9.0 gr/dl. Al grupo asignado a la estrategia liberal se transfundía con un umbral de hemoglobina de 10.0 gr/dl para mantenerla en un rango entre 10.0 a 12.0 gr/dl.

El estudio concluye:

1.- Que usar el valor por debajo de 7.0 gr/dl como umbral de transfusión, combinado con el mantener el valor de hemoglobina en un rango de 7.0 a 9.0 gr/dl, fue tan efectivo y posiblemente superior a una estrategia de transfusión liberal en el paciente críticamente enfermo y normovolémico.

2.- Que con la estrategia restrictiva disminuye en un 54% el número de concentrados eritrocíticos transfundidos y disminuye en un 33% la posibilidad de exponer a transfusión.

3.- Basados en los hallazgos recomiendan que el paciente críticamente enfermo debe ser transfundido solo cuando sus concentración de hemoglobina caiga por debajo de 7.0gr/dl y

4.- Que estas conclusiones podrían ser generalizadas a la mayoría de tipos de pacientes críticos con la posible excepción de los pacientes con síndromes coronarios agudos. El valor de 7.0 era considerado por muchos como muy por debajo de la práctica usual, aunado a los temores crecientes de los riesgos infecciosos relacionados con las transfusiones, especialmente con el virus de inmunodeficiencia humana y el de la hepatitis, se llevó a cabo en los estados unidos el más grande estudio para determinar las practicas transfusionales hasta el momento y evaluar el impacto de la anemia y la transfusión de concentrados eritrocitarios en el resultado del paciente críticamente enfermo: El estudio CRIT prospectivo, multicéntrico, cohorte observacional de los pacientes en UCI en Estados Unidos, de agosto del 2000 a abril de 2001. Los pacientes fueron admitidos solo después de 48 horas de estancia en UCI, con un seguimiento a los 30 días, a la de alta hospitalaria o si moría, atendiendo la que pasara primero.

Un reciente estudio observacional en pacientes con sepsis severa y choque séptico realizado por Park et al, concluyó que las transfusiones de concentrados eritrocitarios fueron asociadas con menor mortalidad (22).

Trataremos de cubrir los tópicos más importantes relacionado con las transfusiones en el paciente crítico y en lo posible ilustrar las peculiaridades de grupos específicos.

RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE ANEMIA Y TRANSFUSIÓN EN TERAPIA INTENSIVA				
	<i>ABC Trial</i> <i>(Europa Occidental)</i>	<i>CRIT Study</i> <i>(U.S.A.)</i>	<i>TRICC</i> <i>Investigator</i> <i>(Canada)</i>	<i>North Thames</i> <i>Blood Interest</i> <i>Group</i> <i>(UK)</i>
Número de pacientes (n)	3534	4892	5298	1247
Media de Hg ingreso	11.3±2.3	11.0±2.4	9.9±2.2	-
Porcentaje pacientes transfundidos	37	44.1	25	53.4
Media de uds. transfundidas por paciente	4.8±5.2	4.6±4.9	4.6±6.7	5.7±5.2
Media de Hg pre-transfusión	8.4±1.3	8.6±1.7	8.6±1.3	8.5±1.4
Media de Estancia en días	4.5	7.4±7.3	4.8±12.6	-
Mortalidad UTI (%)	13.5	13.0	22	21.5
Mortalidad hospitalaria (%)	20.2	17.6	-	-
APACHE II al ingreso (media)	14.8±7.9	19.7±8.2	18±11	18.1±9.1

Adaptado de (3). Los datos son expresados como ± desviación estándar de la media. ABC, Anemia and Blood Transfusion in Critical Care; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; UTI, unidad de terapia intensiva; TRICC, Transfusion Requirements in Critical Care.

CAUSAS DE ANEMIA EN EL PACIENTE CRÍTICO

Muchas condiciones se han relacionado con la aparición de anemia en el paciente

crítico; entre las más importantes podemos mencionar: toma frecuente de muestras sanguíneas para exámenes de laboratorio; pérdidas por el tracto gastrointestinal ocultas o clínicamente evidentes debido a erosión de la mucosa por enfermedad o trauma debido a succión de contenido gástrico; sangrado durante procedimientos quirúrgicos o trauma previo a la admisión, bajas concentraciones de eritropoyetina circulante, pobre respuesta de precursores eritroides a eritropoyetina entre otros(23,24,25).

Se ha establecido una correlación entre número muestras de sangre tomadas, volumen de las mismas y anemia, observándose que a 45.9% de los pacientes se le practican 5 o más tomas diarias con una media del volumen de las mismas de 10.3 ml y un promedio del volumen total diario de 40.1 ml; por último una correlación positiva entre número de muestras diarias y disfunción orgánica, medida por el sistema de puntuación SOFA(4).

La anemia en el paciente gravemente enfermo se asemeja a la anemia en la enfermedad crónica(26) presentando ambas las siguientes características principales: disminución en la producción de eritropoyetina ante un estímulo fisiológico, alteraciones en el metabolismo del hierro y supresión de la médula ósea.

En los mamíferos los glóbulos rojos son producidos en la médula ósea con el fin de reemplazar los glóbulos viejos de manera continua y a un ritmo bajo. La eritropoyetina es el principal regulador de la eritropoyesis al unirse a receptores de las precursores eritroides, generando una cascada de señales que promueven su proliferación, maduración y prevención de la apoptosis(27,28). Los sitios en que se produce la eritropoyetina principalmente son las células intersticiales peritubulares del riñón y en la células del parénquima hepático. La expresión del gen de la eritropoyetina es inducida por la hipoxia, una reducción en la masa de glóbulos rojos o una desviación a la izquierda de la curva de disociación de la hemoglobina(29).

Se cree que la tensión tisular de O₂ regula la producción de eritropoyetina a través de un factor transcriptor oxígeno-sensible llamado Factor Inducible por Hipoxia (HIF-1)(30-31). Este factor es heterodimérico compuesto por dos cadenas; una 1 α , inducible por hipoxia y otra constitutiva, 1 β . A pesar que el RNAm para el HIF-1 α tiene una elevada expresión en células normóxicas, los niveles de la proteína HIF-1 α son extremadamente bajos. El HIF-1 α sintetizado de novo es sometido a un proceso de multiubiquitinación para ser degradado en proteosomas. Por tanto la vida media de esta proteína es muy corta y su concentración, a niveles normales de O₂ tisular, muy baja. Cuando la célula se hace hipóxica la multiubiquitinación disminuye con lo que se incrementan los niveles de HIF-1. Las dos cadenas α y β se combinan para finalmente llegar al factor funcional que se une a elementos reguladores de genes sensibles a la hipoxia, incluyendo el gen de la eritropoyetina(24).

Los niveles de eritropoyetina plasmática se incrementan de manera exponencial en la medida que disminuyen los valores de hemoglobina y su producción puede aumentarse hasta mil veces en hipoxia severa. En resumen el incremento de los niveles séricos de eritropoyetina aumenta la disponibilidad tisular de O₂ y su presión tisular. En la enfermedad crónica y en la enfermedad crítica la respuesta de la eritropoyetina a la baja concentración de hemoglobina, se encuentra bloqueada. Citoquinas proinflamatorias liberadas en situaciones como trauma o sepsis han sido implicadas en este fenómeno. Por otro lado se ha demostrado que la interleuquina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF) suprimen la expresión de genes de EPO inducido por la hipoxia y la secreción de EPO en células aisladas de hepatoma humano y de riñón de ratas(25,28).

ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DEL HIERRO:

El hierro es esencial para el transporte de O₂ por hemoglobina y la mioglobina. En condiciones fisiológicas el 80% de los depósitos de hierro se encuentran en la

hemoglobina. El hierro de la dieta que es absorbido en el intestino delgado, se une a una glico-proteína transportadora, la transferrina. El hierro en exceso es almacenado intracelularmente unido a otra proteína, la ferritina. Estos depósitos intracelulares pueden ser movilizados.

En las células eritroides el hierro fundamentalmente es utilizado para la síntesis del hem. El hierro unido a la transferrina se une al receptor de transferrina en la membrana de las células eritroides (TfR). Durante la síntesis del hem, el hierro es insertado en el anillo IX de la protoporfirina por una ferroquelasa. El mantenimiento de su homeostasis ocurre como resultado de eventos postranscripcionales regulados por la interacción de las Proteínas Citoplasmáticas Reguladoras del Hierro 1 y 2 (IRP-1 y 2) que contienen elementos ferro-reactivos localizados en regiones transcriptoras de las proteínas responsables de su almacenamiento (ferritina), consumo (sintetasa de ácido-eritroide aminolevulínico) y captación (TfR). La deficiencia de hierro aumenta la afinidad de las IRPs por la unión a los elementos ferro-reactivos; con lo que se efectúa la modulación de la formación de complejos de iniciación de la traslación, más la inhibición de traslación de ferritina y de la expresión de la sintetasa de ácido-eritroide-aminolevulínico(24,32,33). La deficiencia de hierro también incrementa la expresión de TfR por aumento de la vida media del ARNm del TfR(34). Por otro lado una elevada disponibilidad de hierro intracelular incrementa la expresión del ARNm de la sintetasa de ácido-eritroide-aminolevulínico debido a una modificación postranslacional de la IRP-1 y un aumento en la degradación de la IRP-2(28, 35). La deficiencia funcional de hierro es una de las principales causas de anemia en el paciente crítico y en pacientes con enfermedad crónica(36). En ambos casos se observa baja concentración de hierro sérico, niveles bajos de transferrina, baja saturación de transferrina y concentraciones elevadas de ferritina; hallazgos compatibles con una respuesta de fase aguda de la

inflamación(37,38,39). A pesar de evidenciar un aumento en los depósitos de hierro, las concentraciones de hierro circulante son bajas con lo que se dispone de menos hierro libre para la eritropoyesis; hallazgos similares se han documentado en pacientes con disfunción orgánica múltiple(40), politraumatismo(41) y en recuperación de cirugía mayor(42).

Se ha observado que las citoquinas proinflamatorias juegan un factor importante en estas alteraciones del metabolismo del hierro. El FNT- α , la IL-1 β y la IL-6 inducen la transcripción y translación de la ferritina que es la proteína principal de depósito de hierro. Modulan la afinidad de la IRP-1 e IRP-2 a elementos ferro-reactivos y provocan un estado de subregulación en la expresión del ARNm de TfR. Conjuntamente estos efectos disminuyen los niveles séricos de hierro. Estas citoquinas también incrementan los depósitos de hierro en el sistema retículo-endotelial con lo que se limita la disponibilidad del hierro para la eritropoyesis. En resumen, las citoquinas proinflamatorias provocan una disminución de los niveles séricos de hierro y ferritina(43-44).

RIESGOS DE LA TRANSFUSIÓN:

La transfusión *per se* es una variable independiente que incrementa la morbilidad y mortalidad en el paciente gravemente enfermo como se registra en los estudios de Vincent y Corwin (2,4,45,46)

INFECCIÓN

La trasmisión de enfermedades infecciosas fue inicialmente la complicación que preocupaba de las transfusiones sanguíneas, tales como VIH, hepatitis, encefalitis bovina esponjiforme; hoy día los tópicos a tener en cuenta por esta práctica han aumentado, lo que la hace más compleja y obliga a quien toma esta decisión terapéutica a tener un conocimiento profundo al respecto.

Hoy día los estándares de calidad en el procesamiento de componentes sanguíneos han mejorado de tal manera que la transmisión de enfermedades infecciosas es rara, se han descrito transmisión de parásitos, bacterias, virus, hongos y priones. Para evitar esta complicación se practican pruebas para su detección en los probables donantes. Después de las reacciones hemolíticas, la contaminación bacteriana es la segunda causa de muerte relacionada a transfusiones sanguíneas llegando a asociarse a más del 10% de muertes asociadas a transfusiones sanguíneas en Estados Unidos (47). El Estudio para la Evaluación de la Frecuencia de Contaminación Bacteriana de Componentes Sanguíneos (BaCon), fue el primero en mostrar las características específicas relacionadas con la contaminación de productos sanguíneos y los resultados de los datos colectados desde 1998 al 2000 mostraron una relación de 1:100.000 para contaminación de unidades de plaquetas y de 1:500.000 para unidades de concentrados eritrocíticos. Estimó el riesgo de muerte por transfusión de plaquetas en 1:500.000 unidades y en 1: 8 millones de unidades de concentrados eritrocíticos. Las gram-negativas fueron las bacterias más implicadas. Los signos de escalofríos, fiebre o taquicardias se encontraron en el 75% de los casos durante las primeras 4 horas después de la transfusión y la turbidez o decoloración de las muestras de productos sanguíneos, se encontró en el 24% de las unidades contaminadas(48).

La hepatitis B fue uno de los riesgos más grandes pero el desarrollo de pruebas con mayor especificidad y sensibilidad han disminuido dramáticamente. El riesgo de transmisión del VIH apareció para los años 80 pero con las pruebas para su detección hoy en día es muy poco probable. El riesgo real que permanece consiste en recolectar la sangre de un donante durante el llamado periodo de ventana o de seronegatividad. Actualmente se tiene estimado el riesgo en 1: 1.800.000 para VIH y para hepatitis C en 1:220.000.

Los índices de riesgo de infección por transfusiones sanguíneas para la República Mexicana se encuentran por arriba de los indicadores para los países desarrollados, como se registra en la tabla comparativa a continuación.

Marcador	México	Estados Unidos	Inglaterra	Francia
VHC	1:2.781	1:1.600.000	1:3.000.0000	1:1.900.000
VHB	1:3.185	1:180.000	1:260.000	1:205.000
VIH	1:9.969	1:1.900.000	1:8.000.000	1:2.000.000

Tomado de Sánchez-Guerrero S; La seguridad de la transfusión sanguínea en México (49)

REPERCUSIONES INMUNOLÓGICAS

Las implicaciones inmunológicas relacionadas con la transfusión se ha asociado a un incremento de infecciones, aumento en la recurrencia del cáncer, mortalidad, infecciones bacterianas en el posoperatorio; disminución de las recurrencias de la Enfermedad de Crohn y disminución de recurrencias de abortos frecuentes; a todos estos efectos se les ha llamado TRIM (Inmuno Modulación Relacionada a Transfusión, por sus siglas en inglés). (18,50,51)

Existe evidencia suficiente que soporta el hecho que con el uso de filtros de leuco-reducción y transfusiones de concentrados eritrocíticos depletados de leucocitos se disminuye el riesgo de reacciones transfusionales no hemolítica, aloinmunización(52,53,54). Los mecanismos implicados en los efectos TRIM no son muy claros y se han postulado hipótesis como la apoptosis alogénica con la consiguiente liberación de citoquinas y leucocitos inmunológicamente activos.

LESIÓN PULMONAR AGUDA ASOCIADA A TRANSFUSIÓN (TRALI)

Se define al TRALI, con un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) que ocurre en las 4 horas siguientes a una transfusión y que se caracteriza por la presentación de disnea súbita e hipoxemia debida a edema pulmonar agudo no-cardiogénico. Su incidencia aproximada es de 1:5.000 transfusiones(25,55). Los mecanismos causantes son variados entre otros se ha atribuido a reacciones entre anticuerpos del donante antígenos linfocitarios o de neutrófilos del receptor lo que conlleva a un aumento de la permeabilidad capilar pulmonar. Residuos lipídicos provenientes de la membrana celular de los glóbulos rojos almacenados, también han sido implicados en este fenómeno. Como todos los casos de SDRA el manejo de soporte

Se han descrito en estudios observacionales 11 casos en el transcurso de 12 años (56) de los cuales 10 requirieron soporte ventilatorio mecánico y cinco (45%), murieron. La discordancia entre la frecuencia estimada y la mortalidad, hace concluir que existe un sub-registro de casos que obedece a no reconocimiento diagnóstico.

TRANSFUSIÓN EN EL PACIENTE CORONARIOS

Dentro de los efectos nocivos de la anemia podemos incluir el incremento de la morbimortalidad cardiovascular secundaria a una disminución en el aporte de oxígeno. Aunque paradójicamente una disminución del hematocrito podría mejorar el aporte de O₂ al disminuir la viscosidad de la sangre y por tanto mejorar la circulación capilar donde ocurre la entrega efectiva de O₂ a los tejidos.

En 1996 Carson y colegas realizaron un estudio en pacientes quirúrgicos con enfermedad cardiovascular, donde se pretendió establecer el valor de hemoglobina crítica para riesgo de muerte y morbilidad severa(57). Para ello se utilizó una cohorte de

1958 pacientes que fueron sometidos a cirugía y que se negaron a recibir transfusión. Se definió enfermedad cardiovascular una historia de angina, infarto agudo del miocardio, insuficiencia cardíaca o enfermedad vascular periférica. La primera variable analizada fue la mortalidad a 30 días. El índice de mortalidad en paciente con valores preoperatorios de hemoglobina de 12gr o más fue del 1.3%, mientras que los pacientes con valores de 6gr o menos la mortalidad fue del 33%, con lo que se concluyó que en los pacientes con enfermedad cardiovascular y valores preoperatorios bajos de hemoglobina se incrementa sustancialmente el riesgo de muerte y morbilidad grave. El umbral del valor de hemoglobina para transfusión en el paciente con enfermedad vascular coronaria permanece en discusión. El estudio mencionado sugiere que en paciente críticamente enfermos y enfermedad vascular coronaria el riesgo de muerte se hace mayor cuando los niveles de hemoglobina perioperatoria bajan de 10 gr y el cociente de probabilidades (OR, odds ratio) de mortalidad se incrementa cinco veces: de 2.3 a 12.3. Los investigadores del estudio TRICC (Transfusion Requirements in Critical Care) en el análisis del subgrupo de pacientes con anemia y enfermedad vascular coronaria no encontraron diferencia significativa en la mortalidad a 30 días entre los pacientes a quienes se les implementó una estrategia de transfusión liberal vs. los que se le implementó una estrategia restrictiva. Otras variables medidas como puntuación de falla multiorgánica, duración de estancia en UTI y hospitalaria fue mayor en el grupo con estrategia restrictiva, en cambio la incidencia de edema agudo de pulmón por sobrecarga fue mayor en el grupo con estrategia liberal (10.7% vs 5.3%)(58).

En el estudio realizado por Singla et al. y publicado en el Am J Cardiol. en el 2007, encontraron que la transfusión en pacientes anémicos admitidos con sospecha de síndrome coronario agudo, conlleva a un incremento de la mortalidad y recurrencia de infarto a los 30 días (OR: 3.05; IC: 1.8 a 5.17, p: <0.001), pero concluyen que el

beneficio de la transfusión en el paciente con síndrome coronario agudo requiere de cuidadosa valoración(59).

El estudio publicado en 2004 por Fakhry y Fata (60) concluye que en pacientes con enfermedad vascular coronaria pero sin síndrome coronario agudo el valor umbral de hemoglobina de 7 g/dl para transfusión propuesto por el estudio TRICC es apropiado y seguro mientras se mantenga la euvolemia y que la decisión de transfundir no puede ser justificada por la regla 10/30 . Rao et al (61) aplicando modelos de regresión lineal en la población del sub-estudio económico del GUSTO IIb pudieron determinar las implicaciones en los costos de cada evento de sangrado y transfusión en pacientes con IAM sin elevación de ST, encontrándose una correlación directa entre severidad de sangrado (sin sangrado, sangrado leve, moderado y severo) y duración de la estancia (5.4; 6.9; 15.0 y 16.4 días) así como un incremento progresivo en los costos de atención. Siendo el costo basal promedio de \$ 14.282 dólares en los pacientes sin evento de sangrado con un incremento en 0.5, 2.2 y 3.66 veces de acuerdo a la severidad del sangrado. Por lo que estrategias con miras a reducir la isquemia y riesgo de sangrado tienen un impacto importante en los costos de atención de este grupo de pacientes.

El estudio ACUITY (62) fue desarrollado para determinar si el incremento de la mortalidad después de cirugía cardíaca era atribuible a sangrado, anemia o transfusión concluyendo que la transfusión de mas de 4 unidades de concentrados eritrocitarios después de cirugía de revascularización miocárdica, estaba fuertemente asociado a incremento en la mortalidad, obteniendo una razón de riesgo de muerte ajustada después de la transfusión de 1-3; 4-6 y mas de 7 unidades de concentrados eritrocitarios así: 0.74; 2.01 y 5.22 respectivamente. Concluyendo también que se deben desarrollar estrategias enfocadas a la reducción de complicaciones hemorrágicas y transfusiones después de cirugía de revascularización miocárdica.

CONCLUSIONES

La transfusión de GRE puede ser una medida salvadora sin embargo durante las últimas dos décadas han emergido nuevos tópicos en cuanto a su seguridad que sugieren que la morbi-mortalidad se incrementa, por tanto esta decisión debe ser individualizada.

Independientemente de la causa de la anemia, el sustento racional de la transfusión en el paciente críticamente enfermo ha estado basada en el paradigma de la relación DO_2-VO_2 , sin embargo no se ha demostrado de manera concluyente si la dependencia patológica VO_2-DO_2 ocurre en el paciente críticamente enfermo, sobre todo debido al problema que se presenta con el acople matemático que se presenta en las formulas al compartir gasto cardiaco y contenido arterial de oxígeno. Ya en 1994, Russell alertaba acerca de los peligros de la práctica de transfundir GRE para alcanzar niveles supranormales en la DO_2 y sugería que hasta que la tecnología no alcanzara una mejor evaluación de DO_2 y VO_2 en los tejidos, el clínico debería manejarse de manera cautelosa evaluando juiciosamente la respuesta del paciente al incremento de la DO_2

Bibliografía

- 1.-Rodriguez RM, Corwin HL, Gettinger A, et al: Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J Crit Care* 2001; 16: 36–41.
- 2.- Corwin HL: Anemia and blood transfusion in the critically ill patient: role of erythropoietin. *Crit Care* 2004; 8(2):S42-S44
- 3.- Napolitano LM: Scope of the problema: epidemiology of anemia and use of blood transfusions in critical care. *Crit Care* 2004, 8(2):S1-S8

- 4.- Vincent JL, Baron J-F, Reinhart K, et al: Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002; 288:1499 –1507
- 5.- Corwin HL, Gettinger A, Pearl 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).
- 6.- Hayden SJ, Albert TJ1, Watkins TR and Swenson ER: Anemia in critical illness. Insights into Etiology, Consequences, and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185:1049-1057
- 7.- Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad. Programa de Acción Específico Transfusión Sanguínea 2007-2012. Secretaria de Salud; México, ISBN; 978-970
- 8.- Hameed SM, Aird WC, Cohn SM: Oxygen delivery. *Crit Care Med* 2003, 31(12):S658-S667
- 9.- Glaumann B., Glaumann H., Trump BF: Studies of celular recovery from injury. *Virchowa Archiv B* 1977; 25(1):281-308
- 10.- Corwin HL, Gettinger A, Pearl 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
- 11.- Harder L, Boshkov L.: The optimal hematocrit. *Crit Care Clin* 2010; 26: 335-354
- 12.- Sisak K; Manolis M; Hardy B.; Enninghorst N; Balogh Z.: Epidemiology of acute transfusions in major orthopaedic trauma. *J Ortho. Trauma* 2013, Ahead of Print

- 13.- Mutschler M, Nienaber U, Brockamp T, Wafaisade A, Wyen H, Peiniger S, Paffrath T, Bouillon B, Maegele M: A critical reappraisal of the ATLS classification of hypovolaemic shock: Does it really reflect clinical reality? *Resuscitation* 2012.
- 14.- Guly HR, Bouamra O, Little R, Dark P, Coats T, Driscoll P, Lecky FE: Testing the validity of the ATLS classification of hypovolaemic shock. *Resuscitation* 2010, 81:1142-1147.
- 15.- Mutschler M; Nienaber U, Brockamp T, et al.: Renaissance of base deficit for the initial assessment of trauma patients: a base deficit based classification for hypovolemic shock developed on data from 16,305 patients derived from the TraumaRegister DGU. *Critical Care* 2013; 17:R42
- 16.- Rivers E, et al: Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-1377
- 17.- English M, Ahmed M, Ngando C, Berkley J, Ross A: Blood transfusion for severe anaemia in children in a Kenyan hospital. *Lancet* 2002, 359:494-495.
- 18.- Lelubre C, Vincent JL: Red blood cell transfusion in the critical ill patient. *Annals of Intensive Care* 2011; 1:43)
- 19.- Cabrales P. Effects of erythrocyte flexibility on microvascular perfusion and oxygenation during acute anemia. *Am J Physiol Circ Physiol* 2007; 293: 1206-15
- 20.- Raat N, Ince C. Oxygenating the microcirculation: the perspective from blood transfusion and blood storage. *Vox Sang* 2007; 93: 12-8
- 21.- Hébert PC, Wells G, Tweeddale M, et al. Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients? *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1618-23

- 22.- Park DW, Chun BC, Kwon SS, Yoon YK, Choi WS, Sohn JW, Peck KR, Kim YS, Choi YH, et al: Red blood cell transfusion are associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock: A propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2012; 40:3140-3145
- 23.- Viljoen M, Coetzee IH, Pretorius JP. Anemia in surgical intensive care patients. *Haematologica*. 1994; 79:19-24)
- 24.- Pink M. Pathophysiology of intensive care unit-acquired anemia. *Crit Care* June 2004; 8:S9-S10
- 25.- Hayden SJ, Albert TJ1, Watkins TR and Swenson ER: Anemia in critical illness. Insights into Etiology, Consequences, and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185:1049-1057
- 26.- Prakash D: Anemia in the ICU. Anemia of Chronic Disease Versus Anemia of Acute Illness. *Crit Care Clin* 2012, 28:333-343
- 27.- Wu H, Liu X, Jaenisch R, et al: Generation of committed erythroid BFU-E and CFU-E progenitors does not require erythropoietin or the erythropoietin receptor. *Cell* 1995; 83:59 – 67
- 28.- Scharfe M, Fink MP: Red blood cell physiology in critical illness, *Crit Care Med* 2003, 31:12; S651-S657
- 29.- Jelkmann W: Erythropoietin: Structure, control of production, and function. *Physiol Rev* 1992; 72:449 – 489
- 30.- Bertges DJ, Fink MP, Delude RL: Hypoxic signal transduction in critical illness. *Crit Care Med* 2000, Suppl:N78-N86

- 31.- Semenza GL, Wang GL: A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol* 1992, 12:5447-5454
- 32.- Hentz MW, Kuhn LC: Molecular control of vertebrate iron metabolism: mRNA-based regulatory circuits operated by iron, nitric oxide, and oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 8175-8182
- 33.- Melefors O, Goossen B, Johansson HE, et al: Translational control of 5-aminolevulinate synthase mRNA by iron-responsive elements in erythroid cells. *J Biol Chem* 1993; 268:5974-5978
- 34.- Mullner EW, Neupert B, Kuhn LC: A specific mRNA binding factor regulates the iron-dependent stability of cytoplasmic transferrin receptor mRNA. *Cell* 1989; 58: 373–382
- 35.- Bhasker CR, Burgiel G, Neupert B, et al: The putative iron-responsive element in the human erythroid 5-aminolevulinate synthase mRNA mediates translational control. *J Biol Chem* 1993; 268:12699–12705
- 36.- Weiss G: Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Rev* 2002; 16:87–96
- 37.- von Ahsen N, Muller C, Serke S, et al: 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
- 38.- van Iperen CE, Gaillard CA, Kraaijenhagen RJ, et al: Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in

intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000; 28:2773–2778

39.- Baumann H, Gauldie J: The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15:74–80

40.- Gabriel A, Kozek S, Chiari A, et al: High- dose recombinant human erythropoietin stimulates reticulocyte production in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *J Trauma* 1998; 44:361–367

41.- Hobisch-Hagen P, Wiedermann F, Mayr A, et al: Blunted erythropoietic response to anemia in multiply traumatized patients. *Crit Care Med* 2001; 29:743–747

42.- van Iperen CE, Kraaijenhagen RJ, Biesma DH, et al: Iron metabolism and erythropoiesis after surgery. *Br J Surg* 1998; 85:41–45

43.- Rogers JT: Ferritin translation by interleukin-1 and interleukin-6: The role of sequences upstream of the start codons of the heavy and light subunit genes. *Blood* 1996; 87:2525–2537

44.- Feelders RA, Vreugdenhil G, Eggermont AM, et al: Regulation of iron metabolism in the acute-phase response: Interferon gamma and tumour necrosis factor alpha induce hypoferraemia, ferritin production and a decrease in circulating transferrin receptors in cancer patients. *Eur J Clin Invest* 1998; 28:520–527

45.- Sakr et al.: Anemia and blood transfusion in a surgical intensive care unit. *Crit Care* 2010, 14:R92

46.- Goodnough L: Risk of blood transfusion. *Crit Care Med* 2003; 31:S678-S686

47.- US Department of Health and Human Services: *Workshop on Bacterial*

Contamination of Platelets. Bethesda: FDA, Center for Biologics Evaluation and Research; 24 September 1999.

48.- Kuehnert MJ, Roth VR, Haley NR, Gregory KR, Elder KV, Schreiber GB, Arduino MJ, Holt SC, Carson LA, Banerjee SN, Jarvis WR: Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. *Transfusion* 2001, 41:1493-1499

49.- Sanchez-Guerrero S.: La seguridad de la transfusión sanguínea en México. *Medicina Universitaria* 2010, 12(46):79-83

50.- Vamvakas EC, Blajchman MA: Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: Fact or fiction? *Blood* 2001; 97:1180 –1195

51.- 14.- Taylor RW, Manganaro L, O'Brien J, et al: Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2002; 30:2249 –2254

52.- Hebert PC, Fergusson D, Blajchman MA, et al: Clinical outcomes following institution of the Canadian universal leukoreduction program for red blood cell transfusions. *JAMA* 2003; 289:1941–1949

53.- Corwin HL, Aubuchon JP: Is leukoreduction of blood components for everyone? *JAMA* 2003; 289:1993–1995

54.- Shapiro M.: To filter blood or universal leukoreduction: what is the answer? *Crit Care* 2004,8(2):S27-S30

55.- Popovsky MA, Moore SB: Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusión related acute lung injury. *Transfusion* 1985; 25:573–577

- 56.- Wallis JP, Lubenko A, Wells AW, et al: Single hospital experience of TRALI. *Transfusion* 2003; 43:1053–1059
- 57.- Carson JL, Duff RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R, Noveck H, Strom BL: Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996, 348:1055-1060
- 58.- Hebert PC, Yetisir E, Martin C, Blajchman MA, Wells G, Marshall J, Tweeddale M, Pagliarello G, Schweitzer I: Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med* 2001, 29:227-234
- 59.- Singla I, Zahid M, Good CB, Macioce A, Sonel AF.: *Am J Cardiol.* 2007 Apr 15;99(8):1119-21
- 60.- Fakhry SM, Fata P.: How low is too low? Cardiac risk with anemia. *Crit Care* 2004; 8(2):S11-S14
- 61.- Rao S, Kaul P, Liao L, Armstrong P, Ohman M, Granger C, Califf R, Harrinton R, Eisestein E, Mark D,: Association between bleeding, blood transfusion, and costs among patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008, 155(2): 369-374
- 62.- Stone G, Clayton T, Mehran, Dangas G, Parise H, Fahy M, and Stuart J. Pocock S.: Impact of major bleeding and blood transfusions after cardiac surgery: Analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Am Heart J* 2012, 163: 522-529