



**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**INFLUENCIA DEL TIEMPO DE ALMACENAMIENTO DE
LOS HEMATIES TRANSFUNDIDOS SOBRE LA
OXIGENACIÓN CEREBRAL, EN PACIENTES CON
TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO GRAVE.**

**Carmen María Ferrándiz Millón.
Sevilla 2008**

**Tesis Doctoral presentada por la Licenciada en
Medicina
CARMEN MARIA FERRÁNDIZ MILLÓN
para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía**

Directores de Tesis:

Dr. D. Santiago Ramón Leal Noval.

Profesor Dr. D. Jesús Loscertales Abril.

D. Santiago Ramón Leal Noval y D. Jesús Loscertales Abril, como Directores de la Tesis “Influencia del tiempo de almacenamiento de los hematíes transfundidos sobre la oxigenación cerebral, en pacientes con traumatismo craneoencefálico grave”, presentada por Dña. Carmen María Ferrándiz Millón , hemos supervisado y revisado el trabajo y el contenido en ella expuesto, estando conformes con los mismos por lo que damos nuestro visto bueno para su presentación y depósito en el Registro de la Universidad de Sevilla y su posterior defensa y evaluación.

Para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente documento.

D.S. R. Leal Noval

D.J. Loscertales Abril

*A Antonio por estar siempre a mi lado.
A mi padre que sé que estará
orgulloso de mí.
A mi madre Carmen y mis hermanos Elena
y Juan.*

*Dedico especialmente esta tesis a los
pacientes,
ellos son los que han motivado realmente este
trabajo,
para avance de la Medicina y mejoría de
nuestra
práctica clínica.*

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. D. Santiago Ramón Leal Noval, Médico del Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias del Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, verdadero motor de este proyecto. Por su interés, dedicación e insistencia en el desarrollo de la presente Tesis Doctoral, sin su apoyo y su constancia no me habría sido posible realizar este trabajo.

Al Prof. Dr. D. Jesús Loscertales Abril, Catedrático de Cirugía de la Universidad de Sevilla y Jefe de Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Virgen Macarena, por su apoyo y orientación, que ha permitido la conclusión de esta Tesis.

Al Prof. Dr. D. Francisco Murillo Cabezas, Jefe de Servicio de la Unidad de Cuidados Críticos y Urgencias del Hospital Virgen del Rocío, por su apoyo para la realización de la presente Tesis.

Mi más sincero agradecimiento a la Dra. Maria Victoria Arellano Orden, Doctora en Biología, y a su marido Pepe, por sus consejos y apoyo constante en la realización de esta Tesis.

A mis compañeros de la Unidad de Cuidados Críticos de Neurotraumatología del Hospital Virgen del Rocío, por facilitarme la monitorización y recogida de datos de los pacientes necesarios para la realización de esta Tesis, especialmente quiero agradecer su motivación y animo a la Dra. Maria Dolores Rincón Ferrari y a la Dra. Rosario Amaya Villar que desde mi llegada al servicio me alentaron a la realización de la Tesis Doctoral.

A mis compañeros de la Unidad de Cuidados Críticos del Hospital General del Hospital Virgen del Rocío, en especial al Dr. José Garnacho Montero, por el apoyo y los consejos que me han dado para llevar a cabo este proyecto.

Especialmente, quiero agradecer a mi compañera y sobre todo amiga, Dra. Ana María Escosca Ortega, Médico de la Unidad de Cuidados Críticos ,por su animo y su apoyo para la terminación de este trabajo.

A Rodolfo, Rosario, Mima y Rodi, por su ejemplo y su apoyo diario, gracias por hacer que todo parezca sencillo y hacerme sentir capaz de realizarlo.

ABREVIATURAS UTILIZADAS

Guías de soporte avanzado al trauma(ATLS).
Traumatismo Craneoencefálico(TCE).
Organización Mundial de la Salud(OMS).
Escala de Coma de Glasgow(GCS).
Saturación de oxígeno en el golfo de la yugular(SjO₂).
Saturación arterial de oxígeno(SaO₂).
Saturación venosa(SvO₂).
Presión tisular de oxígeno cerebral(PtiO₂).
Presión intracraneal(PIC).
Presión de Perfusión Cerebral(PPC).
Flujo sanguíneo cerebral(CBF)
Escala evolutiva del TCE (GOS).
Fracción inspirada de oxígeno(FiO₂).
Hemoglobina(Hb).
Presión arterial de oxígeno(PaCO₂).
Presión arterial media(PAM).
Flujo sanguíneo cerebral(FSC).
Unidad de Cuidados Críticos(UCI).
Contenido arterial de oxígeno(CaO₂).
Presión de oxígeno en sangre(PO₂).
Transfusión sanguínea alogénica(TSA).

Densidad capilar funcional(DCF).

Difosfoglicerato(DPG).

Inmunodeficiencia adquirida(VIH).

Adenosin trifosfato(ATP).

Inmunomodulación asociada a la transfusión de sangre alogénica(Efecto TRIM).

Carbónico espirado(EtCO₂).

Fisiología aguda, edad, evaluación de estado crónico de enfermedad.(APACHE).

Escala de severidad del daño(ISS).

Banco de datos de trauma y coma(TCDB).

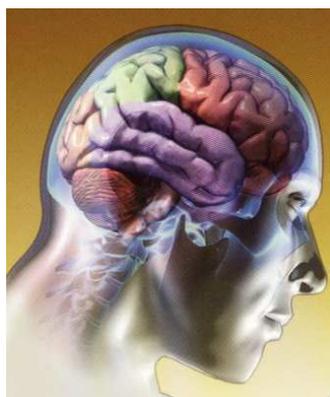
N-nitro-L-arginina metilester(L-NAME).

INDICE:	Pág
<u>INTRODUCCIÓN</u> -----	17
Características del paciente neurocrítico en particular. -----	21
Tabla 1(pág. 22). Escala de Coma de Glasgow.	
Tabla 2(pág. 23). Clasificación del TCE en función del GCS.	
Tabla 3(pág. 25). Factores que favorecen la lesión secundaria.	
Sistemas de medición de la oxigenación cerebral. -----	26
Técnica de medición de la presión parcial de oxígeno cerebral.-----	29
Imagen 1(pág. 31). Monitor y tornillo con sonda de PtiO ₂ .	
Imagen 2(pág. 31). Paciente con neuromonitorización.	
Imagen 3(pág. 33). Posición de la punta del sensor de PtiO ₂ .	
Tabla 4(pág. 34). Umbrales de hipoxia cerebral.	
Tabla 5(pág. 35). Escala evolutiva del TCE.	
Gráfico 1(pág. 39). Curva de disociación de la Hb.	
Gráfico 2(pág. 42). Mecanismo de autorregulación cerebral.	

Efectos de la anemia sobre la función cerebral. -----	44
Gráfico 3(pág. 45).Factores que modifican la curva de la hemoglobina.	
Efectos de la transfusión sobre la función cerebral. -----	49
Influencia del tiempo de almacenamiento de los eritrocitos, sobre la eficacia de la transfusión. -----	56
Gráfico 4(pág. 65).Consumo y transporte de oxígeno.	
Presentación del problema.-----	67
<u>HIPÓTESIS</u> -----	72
<u>OBJETIVO</u> -----	73
<u>MATERIAL Y METODO</u> -----	75
Lugar y pacientes -----	77
Criterios de inclusión-----	78
Criterios de exclusión-----	80
Diseño del estudio-----	80
Método del estudio-----	82

Monitorización-----	82
Imagen 4(pág. 83). Posición del paciente y punto de Kocher.	
Manejo del paciente-----	84
Criterios transfusionales-----	85
Gráfico 5(pág. 86). Metodología de medida de variables en periodo pre y postransfusional.	
Variables-----	87
Análisis estadístico-----	88
Cálculo del tamaño muestral-----	88
Comparación inter e intragrupos-----	89
<u>RESULTADOS</u> -----	91
Tabla 6(pág. 98). Características basales de los pacientes.	
Tabla 7(pág. 99). Variables y resultados clinicos.	
Tabla 8(pág. 100-101). Evolución en el tiempo de las variables.	
Tabla 9(pág. 102). Variación de los valores de la oxigenación cerebral.	
Gráfico 6(A) y 6(B) (pág. 103). Evolución en el tiempo de PtiO ₂ en valores absolutos (A) cambios de estos valores respecto al basal (B).	

<u>DISCUSIÓN</u> -----	105
Resumen metodológico y principal conclusión-----	107
Mecanismos que explican los efectos adversos de un tiempo de almacenamiento prolongado-----	108
Discusión de publicaciones previas-----	113
PtiO ₂ una medida directa y exacta de la oxigenación cerebral-----	115
Limitaciones para este estudio-----	116
<u>CONCLUSIONES</u> -----	121
<u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u> -----	125



Introducción

- 1. Características del paciente neurocrítico en particular.**
- 2. Sistemas de medición de la oxigenación cerebral.**
- 3. Técnica de medición de la presión parcial de oxígeno cerebral.**
- 4. Efectos de la anemia sobre la función cerebral.**
- 5. Efectos de la transfusión sobre la función cerebral.**
- 6. Influencia del tiempo de almacenamiento de los eritrocitos, sobre la eficacia de la transfusión.**
- 7. Presentación del problema.**

A pesar de que los pacientes neurocríticos tienen altos requerimientos de transfusiones de concentrados de hematíes(1,2), son escasos los estudios acerca de la influencia de la anemia y la transfusión sobre las consecuencias clínicas en estos pacientes. Algunos estudios observacionales han concluido que hay una relación directa entre la transfusión de sangre y el empeoramiento clínico en estos pacientes (1,3,4), sin embargo la proporción de pacientes neurocríticos en estudios que relacionan transfusión de sangre y pacientes críticos, en general, es escasa 10% (5,6), por lo que es difícil sacar una conclusión sobre la relación transfusión – resultado clínico.

Un estudio multicéntrico observacional sobre 1.136 pacientes críticos, en general, de 145 Centros europeos, demostró la importante relación de la transfusión con los pacientes críticos y como el porcentaje de transfusiones aumenta considerablemente con el tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados Críticos. El 37% de los pacientes recibieron transfusiones, y este porcentaje se elevó al 73% cuando el paciente estaba ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos más de una semana (7).

En pacientes neurocríticos, aún no se ha definido un marcador de transfusión óptimo. En muchos centros, los pacientes con traumatismo craneoencefálico se transfunden para conseguir niveles de hemoglobina aproximados a 10 g/dl (8). Las Guías de Soporte Avanzado al Trauma (ATLS) recomiendan transfundir sangre sólo tras la resucitación con dos litros de cristaloides (9).

1.Características del paciente neurotraumatizado en particular:

El Traumatismo Craneoencefálico (TCE) es el daño físico y la alteración funcional del contenido craneal debidos a una lesión aguda por energía mecánica, producido por un impacto directo o por mecanismos de aceleración – desaceleración (Universidad de San Diego, California).

El TCE constituye actualmente una de las primeras causas de mortalidad y morbilidad en el mundo, con mayor incidencia sobre los grupos de edad más jóvenes y en edad laboralmente activa.

La incidencia del TCE varía según los autores desde el 91 a los 300 casos por 100.000 habitantes y año (10, 11). Suele haber predominio en el sexo masculino (11, 12) independientemente de la edad. La mayoría de los estudios coinciden que alrededor de la mitad de los casos son debidos a accidentes de tráfico y la otra mitad se reparten entre caídas, asaltos o heridas por armas de fuego. Sevilla presenta una incidencia anual de TCE aproximadamente de 250 casos por 100.000 habitantes (13). El 34% de los enfermos fallecen por la lesión primaria.

A pesar de todos los esfuerzos realizados en estos años para mejorar la asistencia y los resultados funcionales del TCE grave, éste sigue siendo un grave problema familiar, socio-económico y sanitario.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica los TCE de acuerdo a la severidad del coma según la Escala de Coma de Glasgow (GCS) (tabla 1).

Tabla. 1: Escala de Coma de Glasgow (GCS): puntuación máxima 15 puntos, mínima 3 puntos. Teasdale 1974.

Puntuación	Apertura de ojos	Respuesta verbal	Respuesta motora
6	-	-	Obedece
5	-	Orientada	Localiza
4	Espontánea	Confusa	Retirada
3	Al habla	Inapropiada	Flexión (Decorticación)
2	Al dolor	Incomprensible	Extensión (Descerebración)
1	Ninguna	Ninguna	Ninguna

La escala de Coma de Glasgow permite diferenciar la gravedad del TCE (tabla 2).

Tabla. 2: Clasificación del TCE en función de la puntuación en la GCS. Guías ATLS.

Clasificación del TCE según la escala de coma de Glasgow	
TCE grave	menos de 8 puntos
TCE moderado	9 – 13 puntos
TCE leve	14 – 15 puntos

El TCE representa una de las principales causas de morbimortalidad en nuestro medio. Las medidas terapéuticas van encaminadas esencialmente a mantener una perfusión y oxigenación cerebral adecuadas.

El Encéfalo es un órgano especialmente sensible a la isquemia y dependiente de un aporte continuo de oxígeno y glucosa (14). En un estudio sobre series de autopsias de pacientes fallecidos de TCE realizado por Graham encontró lesiones isquémicas en el 91% de los casos.

Los enfermos que han presentado episodios de hipotensión arterial, hipoxia o hipertensión intracraneal precozmente tras sufrir el TCE son más propensos a desarrollar posteriormente lesiones secundarias como lesiones isquémicas cerebrales (15,16) que van a agravar las lesiones cerebrales que pudieran presentar por el mero hecho del impacto (lesiones primarias) y que llevarán a un empeoramiento de las secuelas del paciente.

Tipos de lesión en el TCE:

1. La lesión primaria resultante de los efectos directos e inmediatos del impacto biomecánico que se producen sobre el cráneo y las estructuras intracraneales dando lugar a desgarro de vasos, alteración de la barrera hematoencefálica con aumento de la permeabilidad vascular, liberación de reactantes celulares de fase aguda, destrucción neuronal y lesiones axonales. Contra este tipo de lesión sólo se podría actuar mediante planes que se realicen en el ámbito de la Medicina Preventiva para evitar que ocurra el traumatismo.

Dentro de las lesiones primarias se encuentran las contusiones, las laceraciones cerebrales y la lesión axonal difusa (9).

2. La lesión secundaria se produce tras la agresión inicial y puede incrementar el daño creado por la lesión primaria. Dentro de ésta se encuentran los hematomas, el “swelling” o hinchazón cerebral, el edema y la isquemia cerebral (16,17). Este tipo de lesión puede deberse a causas sistémicas o a causas intracraneales.

En la tabla 3 se enumeran todas las posibles causas de lesión secundaria descritas.

Tabla. 3: Factores que van a poder favorecer la aparición de la temida lesión secundaria (63).

Causas sistémicas	Causas intracraneales
Hipotensión arterial	Hipertensión intracraneal
Hipoxemia	Edema cerebral
Hipercapnia	Hiperemia cerebral
Hipertermia	Vasoespasma
Hipoglucemia	Hematomas cerebrales tardíos
Hiperglucemia	Disecciones carotídeas
Acidosis	Convulsiones
Hiponatremia	
<u>Anemia</u>	

Todas estas situaciones deben ser evitadas y tratadas, para así disminuir, en lo posible, que la lesión cerebral aumente, y por tanto las secuelas e incapacidad que esto genere.

Como vemos, una de estas causas de lesión secundaria cerebral, es la anemia.

2.Sistemas de medición de la oxigenación cerebral:

Gran parte de los esfuerzos emprendidos para mejorar los resultados en el TCE grave, se han concentrado, en las tres últimas décadas en la neuro-monitorización, donde se han producido grandes avances que ayudan a conocer los eventos deletéreos que suceden en el cerebro de estos enfermos, así como a controlar los efectos de nuestras medidas terapéuticas sobre la presión intracraneal y sobre los parámetros de oxigenación cerebral.

Para conocer la oxigenación cerebral existen diferentes sistemas de medición, de más o menos fiabilidad y exactitud, de entre los cuales se encuentran:

1. La medida de la saturación de oxígeno en el golfo de la yugular (SjO_2): mide de forma global la oxigenación cerebral mediante el cálculo de la diferencia entre la saturación arterial de oxígeno (SaO_2) y la saturación venosa (SvO_2). De este modo, una baja SjO_2 (alta diferencia) indica una alta extracción cerebral de oxígeno sugestiva de hipoxia isquémica.

Sin embargo, presenta varios inconvenientes: no detecta todos los tipos de hipoxia cerebral (como ha demostrado Siggaard Andersen y colaboradores (18), el time good data quality es bajo, la colocación del catéter en el golfo de la yugular conlleva riesgos y el mantenimiento del catéter en la posición adecuada suele ser difícil por el fácil desplazamiento accidental del mismo.

La hipoxia anémica presenta una baja tensión de extracción de oxígeno, ya que el contenido de O_2 arterial es bajo y no se extrae apenas O_2 , lo cual se suma además a que la Hb tiene alta afinidad por el mismo y no lo libera fácilmente a los tejidos. Por ello, el contenido venoso de O_2 es similar al de la sangre arterial y la diferencia de oxígeno no va a mostrar cambios. Por tanto, la monitorización de la SjO_2 no ayudaría a detectar precozmente la hipoxia tisular anémica.

2. La espectroscopia por infrarrojos (Somanetic®) introducido por Jobsis en 1977, es un sensor que se coloca sobre la piel de la zona frontal y detecta cromóforos como la oxihemoglobina. Éste sistema es empleado como un método de medida cualitativo y sirve durante cortos periodos de tiempo, aunque su fiabilidad es limitada.

3. El más novedoso sistema de monitorización de la oxigenación cerebral introducido en la clínica es la determinación de la Presión Tisular de Oxígeno cerebral (PtiO₂). Esta técnica ha sido validada por estudios *in vivo e in vitro*, y ha mostrado ser segura para el paciente, pero sobre todo, es la más sensible (error de sensibilidad inferior a 1%) y reproducible de todas ellas (“time good quality data” o tiempo de medida fiable del sensor superior al 99% del tiempo de monitorización)(23) .

Por todo lo expuesto, la monitorización de la PtiO₂ se considera un método fiable para valorar la hipoxia anémica.

3. Técnica de medición de la presión parcial de oxígeno cerebral (PtiO₂):

El tratamiento de los pacientes que sufren un TCE grave ha sido dirigido clásicamente hacia el control de la presión intracraneal (PIC) y de la Presión de perfusión cerebral (PPC). Existe evidencia suficiente de que esta medida es beneficiosa para los enfermos, lo cual queda reflejado en las Guías de Tratamiento del TCE grave (19). Sin embargo, el conocimiento de la PIC y de la PPC no refleja exactamente la oxigenación cerebral en los pacientes con TCE grave (20). Gracias al desarrollo de la monitorización de PtiO₂ se puede conocer mejor la dinámica del oxígeno cerebral en estos enfermos (21,22).

La medida de la presión parcial tisular de oxígeno cerebral (PtiO₂) es eficaz para reconocer episodios de hipoxia grave cerebral o isquemia cerebral. Es una técnica validada (23,24) y por lo tanto puede ser una adecuada herramienta diagnóstica para demostrar los efectos de la transfusión sobre el consumo de oxígeno por los tejidos.

Desde la década de los 60 y basado en el método de medida de Clark se ha podido conocer la oxigenación de los tejidos.

El catéter polarográfico de Clark posee dos electrodos, uno de oro y otro de plata, a los que les envuelve una membrana semipermeable, así que, en presencia de oxígeno disuelto en el medio se genera una corriente eléctrica que es proporcional a la concentración de oxígeno del medio y que es transferida a un monitor.

Existen varios dispositivos en el mercado para poder medir la P_{tiO_2} en los tejidos. El más utilizado por los distintos autores en tejido cerebral es el sistema LICOX® (Integra Neuosciences/GMS, Plainsboro NJ), que fue desarrollado por Wolfgang Fleckenstein, y está siendo empleado para la monitorización de la oxigenación tisular desde la década de los 80.

Fueron Meixensberger y colaboradores quienes propusieron en 1993 su utilización para la monitorización cerebral y poder detectar la isquemia en la patología neurocrítica (25).

En las imágenes se puede observar el monitor y el sensor de P_{tiO_2} , la colocación de éste en la sustancia blanca, y por otro lado, la imagen de un paciente monitorizado con un tornillo de tres luces, que permite insertar en un mismo "drill" y a una profundidad predeterminada los sensores de presión intracraneal, presión tisular de oxígeno y temperatura.

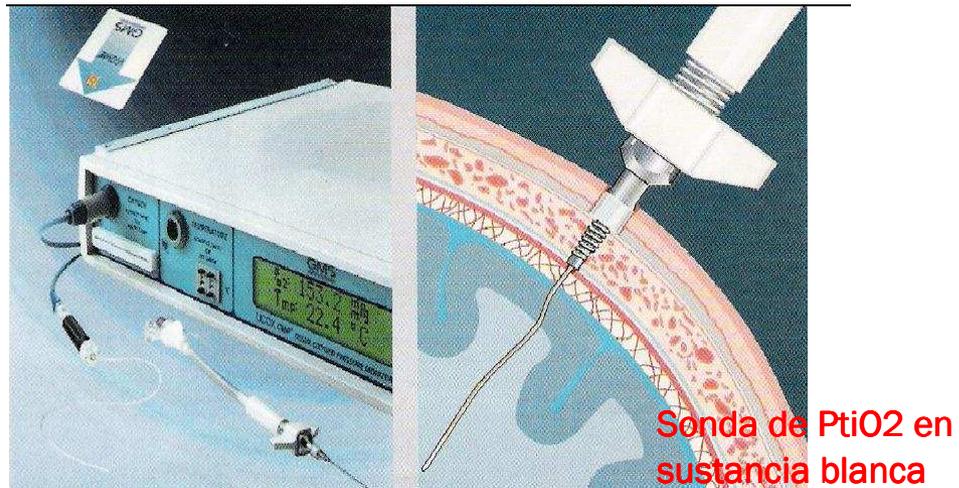


Imagen 1. Monitor (izquierda), tornillo con sonda de PtiO2 en correcta posición (derecha).

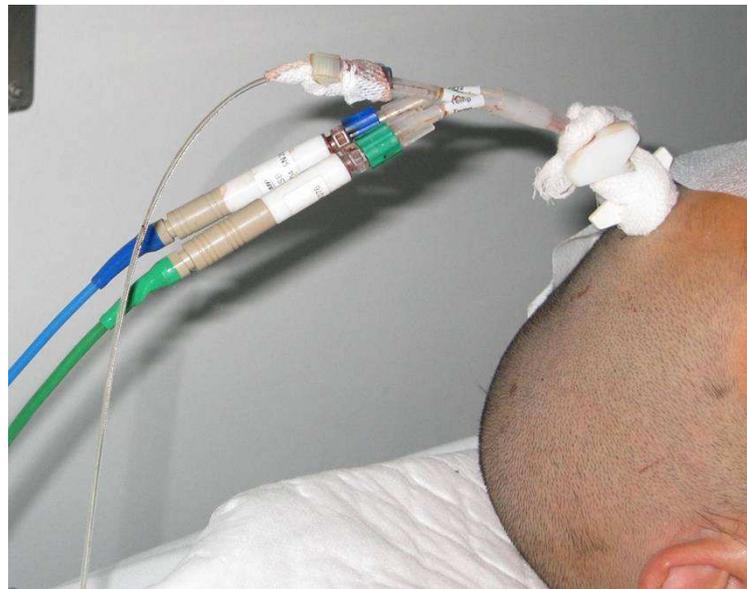


Imagen 2. Paciente con tornillo de tres luces para monitorizar la PtiO2, la temperatura y la PIC.

El sensor LICOX® posee 0.8 mm de diámetro y detecta el oxígeno en un área de 13 mm² de tejido. Mediante un “drill” se inserta a través de un tornillo que queda sujeto al cráneo, introduciéndose a una profundidad prefijada de 25 a 30 mm desde la duramadre.

Este sensor tiene además la ventaja de que viene precalibrado de fábrica. Además el catéter polarográfico Licox® posee un coeficiente de sensibilidad en función de la temperatura de $\pm 4.2\%$ por cada °C, por lo que se precisa monitorizar la temperatura constantemente, y así tener una medida lo más exacta posible. Maas y colaboradores (22) comprobaron que la monitorización en la sustancia blanca era más fiable, ya que el consumo de oxígeno era más estable en esa zona.

Se suele insertar, de acuerdo con los distintos autores (22), en la sustancia blanca de cualquiera de los 2 lóbulos frontales. La mayoría de los autores intentan monitorizar la PtiO₂ en áreas no lesionadas por el traumatismo donde la autorregulación cerebral está conservada, y se intenta minimizar, en la medida de lo posible, la yatrogenia que pudiera ocasionar la inserción del sensor.

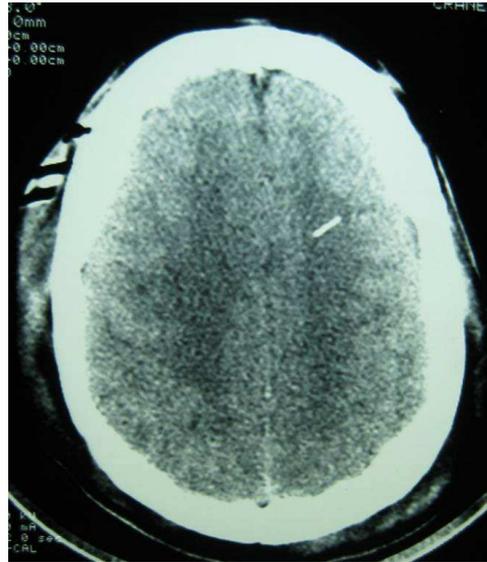


Imagen 3. Tomografía Computerizada, mostrando la posición de la punta del sensor de PtIO₂ en la sustancia blanca profunda del lóbulo frontal izquierdo.

En cuanto a la seguridad de este sensor, en la serie publicada de 118 pacientes monitorizados por Dings y colaboradores (24) ocurrieron solo 2 casos de hemorragia en relación con la colocación del catéter. Por otro lado, no se han descrito infecciones asociadas a este sensor. Comparando las complicaciones de los catéteres de PtIO₂ y de PIC intraparenquimatoso, los datos obtenidos son similares (26).

Desde la década de los 90 se han realizado estudios para determinar los valores normales de oxigenación cerebral tanto en animales como en humanos, así Maas y colaboradores (22) determinaron como niveles basales normales en la sustancia blanca del lóbulo frontal 25 a 30 mm de Hg, al igual que Meixensberger (25) que observó que cifras de 25 a 30 mm de Hg ocurría en el cerebro no dañado. Los umbrales de hipoxia se muestran en la tabla .

Tabla 4.Umbrales de hipoxia cerebral

Grado de Hipoxia cerebral	Cifras de PtiO₂ en mm de Hg
Leve	15-20
Moderada	10-15
Grave	6-10
Crítica	Inferior a 6

Estudios observacionales han demostrado que las situaciones de hipoxia cerebral, documentadas mediante la monitorización de la PtiO₂, conllevan a una mayor tasa de mortalidad y secuelas incapacitantes en el TCE grave. Entre éstos, destaca el de Van Den Brink y colaboradores (23), que estudiaron a 101 pacientes con TCE grave, a los que se les monitorizó la oxigenación tisular en el lóbulo frontal ileso. Los resultados fueron medidos a los 6 meses según la “Glasgow Outcome Scale” o Escala Evolutiva del TCE (GOS), la cual es una escala ideada para valorar el resultado funcional en los pacientes con TCE grave .

<i>untuación</i>	<i>Estado del paciente</i>
5	Buena recuperación, se incorpora a su vida normal a pesar de mínimos déficits
4	Moderada incapacidad pero independiente, puede realizar las actividades de la vida diaria
3	Severa incapacidad, dependiente para las actividades de la vida diaria
2	Estado vegetativo persistente
1	Fallecimiento

Tabla 5.Glasgow Outcome Scale (Escala evolutiva del TCE), Jennet B. Lancet 1975

Estos autores demostraron que la magnitud y duración de la hipoxia estaban relacionadas y era un predictor independiente de morbi-mortalidad en estos pacientes. Observación similar realizaron Bardt y colaboradores (27), donde el 70% de los pacientes con niveles de oxígeno inferior a 10 mm de Hg durante un periodo superior a 30 minutos tenían un resultado a largo plazo desfavorable (GOS < 4). Valadka y colaboradores (28) observaron una relación estadísticamente significativa entre valores inferiores a 15 mm de Hg con la posibilidad de fallecimiento en 43 pacientes que estudiaron.

Factores que influyen sobre los valores de Presión tisular de oxígeno cerebral:

1. Temperatura:

La hipertermia puede ocasionar valores de PtiO₂ variables, desde rango de hipoxia hasta cifras elevadas de PtiO₂, lo cual se puede explicar por varios fenómenos.

Se produciría una PtiO₂ en rango de hipoxia en las siguientes situaciones:

- a. Incremento del Flujo Sanguíneo Cerebral dando lugar a un incremento de la Presión intracraneal cerebral (PIC), favoreciendo así la aparición de hipertensión endocraneal, y por tanto, consiguientemente a la misma se produciría un descenso de la PtiO₂ secundario al descenso de la PPC.

- b. La hipertermia también reduciría los valores de PtiO₂ al provocar un aumento de la demanda de oxígeno en el cerebro, favoreciendo la isquemia si no se produce un incremento paralelo del aporte de oxígeno.

La hipertermia produciría un incremento en la PtiO₂ en caso de:

- a. Que este incremento de la temperatura provocara una elevación en el flujo sanguíneo cerebral que no conllevara a un aumento de la PIC.

- b. Se tiene en cuenta que la temperatura modifica la afinidad de la Hb por el oxígeno (efecto Bohr), de tal forma que un aumento en la temperatura produciría un desplazamiento de la curva de disociación de la Hb a la derecha, disminuyendo la afinidad de la Hb por el oxígeno, y aumentando, por tanto, la liberación de oxígeno desde la Hb a los tejidos, con el consiguiente incremento en la PtiO₂.

Por todo ello es necesario monitorizar de forma continua la temperatura del paciente con TCE para evitar la hipertermia. Además, se sabe que el catéter polarográfico Licox® posee un coeficiente de sensibilidad en función de la temperatura de $\pm 4.2\%$ por cada °C, lo cual sumado a que la temperatura cerebral es superior a la del resto del organismo (29,30), hace necesario monitorizar la temperatura constantemente para así tener una medida lo más exacta posible de la oxigenación cerebral del paciente.

2. Fracción inspirada de oxígeno (FiO₂):

Existe una relación directamente proporcional entre la Fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) y la oxigenación cerebral. Al aumentar el aporte de O₂ en el aire inspirado en los pulmones, la sangre de los capilares pulmonares puede saturarse más de O₂.

Esto hace que la Hb se sature mejor de O₂ al existir mayor contenido de O₂ en el medio, (a mayor contenido de O₂ habrá mayor afinidad por el mismo), al margen de que pueda incrementar, además, el oxígeno disuelto en sangre .

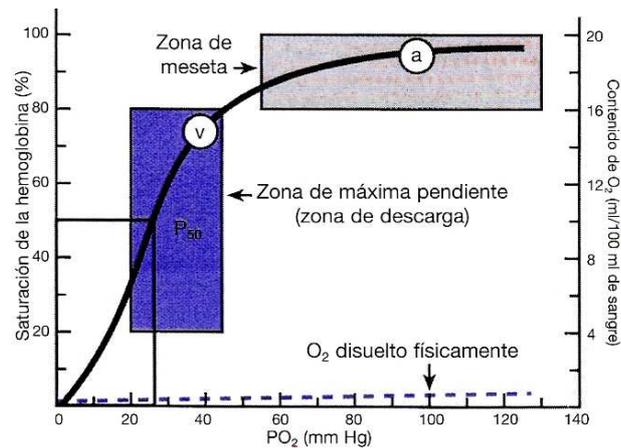


Gráfico 1. Curva de disociación de la Hb que representa el O₂ unido a la Hb, y la línea de puntos muestra el O₂ disuelto el cual depende de la PO₂

Este incremento en la FiO_2 provoca un ascenso de la $PtiO_2$, lo cual ha sido estudiado por varios autores.

Menzel y colaboradores (31) estudiaron los efectos de aumentar la presión arterial de oxígeno a niveles superiores de lo necesario por la SaO_2 durante la fase precoz del TCE en un estudio randomizado de 24 pacientes. En los 12 enfermos en los que se incrementó la FiO_2 , se observó un aumento de la $PtiO_2$ y un descenso significativo de lactato cerebral, sugiriendo un papel preventivo de metabolismo anaerobio debido al incremento de los niveles de oxígeno por encima de niveles normales.

Van Den Brink (32) estudió los efectos de la preoxigenación previo a las aspiraciones de secreciones bronquiales en 82 pacientes con TCE grave, encontrando que la $PtiO_2$ tenía una relación directa con la FiO_2 .

3.Hiperventilación:

Schneider y colaboradores observaron que la hiperventilación disminuye drásticamente la PIC, pero disminuyendo también la $PtiO_2$, incluso por debajo de 10 mm de Hg.

Está bien documentado que la hiperventilación reduce la presión arterial de CO₂ (PaCO₂) lo cual da lugar a una vasoconstricción de las arterias cerebrales, reduciendo así el flujo sanguíneo en el cerebro, pudiendo así causar hipoxia en el tejido en riesgo (33, 34) como es el cerebro de estos enfermos.

4. Presión de perfusión cerebral (PPC) y Presión Intracraneal (PIC):

Desde la década de los 70 existe suficiente evidencia científica que demuestra que el correcto control de la PIC mejora el pronóstico de estos pacientes. Según las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica para los TCE en el adulto, es aconsejable monitorizar la PIC en aquellos pacientes con puntuación en la escala de coma de Glasgow de entre 3 y 8 puntos y que presenten una TAC cerebral anormal (19).

El sensor ideal de PIC es aquel que sea lo más exacto posible, que sea fácil de usar, que cause la menor morbilidad posible al enfermo y que sea de bajo coste. Existen distintos sistemas de medida de la PIC (35,36,37).

Los sensores de fibra óptica están siendo cada vez más utilizados y actualmente han desplazado a los medidores intraventriculares, dado que presentan una alta fiabilidad y permiten monitorizar la PIC en cualquier compartimiento cerebral, con menor riesgo de infecciones y de lesiones cerebrales inherentes a la inserción del catéter (36,37).

Los inconvenientes que presenta son, por un lado su elevado coste, y por otro la imposibilidad de recalibrarlos una vez colocados en el paciente.

Las medidas de la PIC y de la presión arterial media (PAM) son útiles para poder calcular la presión de perfusión cerebral (PPC) mediante la fórmula:

$$\mathbf{PPC = PAM - PIC}$$

De esta manera se pretende asegurar una perfusión cerebral constante que se encuentra según los autores en una PPC entre 60-65 mm de Hg (19,38), bien reduciendo la PIC o elevando la PAM mediante el uso de vasopresores o expansores.

El impacto de la PPC en la PtiO₂ ha sido valorado en varios estudios. En 2006, un grupo español, Marín –Caballos (112) estudió esta relación en un estudio prospectivo objetivando la importancia de mantener una presión de perfusión cerebral adecuada para evitar la hipoxia tisular cerebral. Así Kiening (39) y Bruzzone (40) observaron que, al monitorizar áreas ilesas, la PtiO₂ estaba directamente relacionada con la PPC excepto en una fase plateau donde la PtiO₂ se mantenía estable aún con incrementos de la PPC, y nos puede indicar que la autorregulación está conservada .

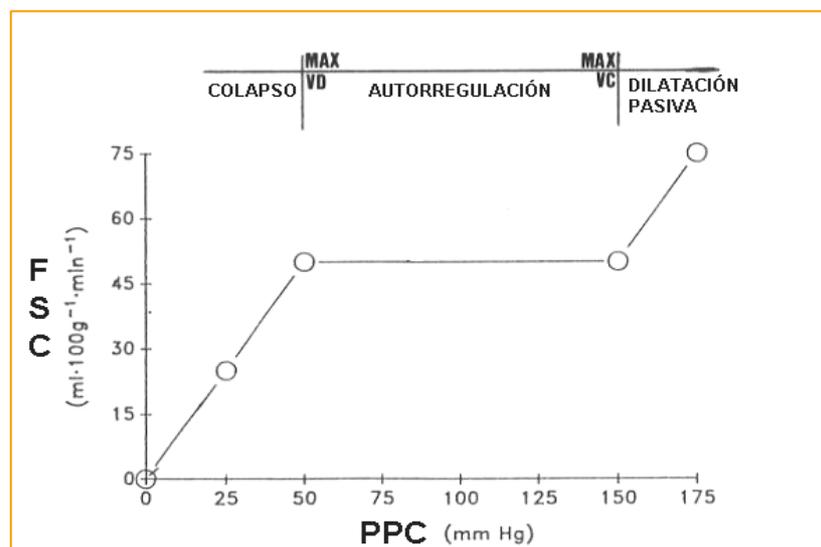


Gráfico 2. Mecanismo de autorregulación cerebral, obsérvese que existe una fase de meseta donde el FSC no se modifica aunque la PPC va elevándose.

Stocchetti (20) refutó lo observado por estos autores, observando que en áreas isquémicas la PtiO₂ mejoraba al elevarse la PPC sin existir fase de meseta, aunque esto pudiera obedecer a que no existe autorregulación en dichas áreas. Según los distintos autores, cifras que oscilan entre 60 a 70 mm de Hg de PPC se correlacionan con una oxigenación cerebral estable, aunque se recomienda individualizar los cuidados en cada paciente en función de la respuesta al tratamiento.

En las unidades de Cuidados Intensivos los pacientes suelen estar monitorizados con métodos agresivos, como el catéter intracraneal, que mide PtiO₂, y no invasivos como la medida de la saturación de oxígeno cerebral de forma indirecta con el espectroscopio de infrarrojos. La medida de PtiO₂ se ha utilizado en estudios recientes para evaluar los efectos de la transfusión sobre la oxigenación cerebral en pacientes con TCE o hemorragia subaracnoidea (41,42), mientras la saturación regional de oxígeno, se ha comprobado, que es útil para detectar cambios significativos de la oxigenación tisular en pacientes transfundidos en cirugía cardíaca (43,44).

Por lo tanto, la medida de la PtiO₂ y la saturación de oxígeno cerebral, podrían ser utilizados como indicadores de transfusión en pacientes neurocríticos, en espera de que nuevas investigaciones confirmen que hay buena correlación entre ambas medidas, la masa eritrocitaria y el resultado clínico (45).

4.Efectos de la anemia sobre la función cerebral:

En las Unidades de Cuidados Críticos (UCI) hay una alta prevalencia de anemia, por lo que en una elevada proporción, los pacientes críticos reciben transfusiones con el fin de incrementar el aporte de oxígeno al tejido cerebral, estas transfusiones, se asocian de forma independiente con un mayor tiempo de estancia en UCI y hospitalaria, e incrementa la morbi-mortalidad (6,46,47), hay una importante carencia de datos que demuestren que la TSA aumenta el aporte y el consumo cerebral de oxígeno (48,49,50).

La anemia se produce tanto en la fase aguda en el contexto del politraumatismo, como en los días posteriores durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.

El principal factor que influye en el contenido arterial de oxígeno (CaO_2) es la cantidad de hemoglobina (Hb) en sangre.

$$CaO_2 = (1.34 \times Hb \times SaO_2) + (0.003 \times PaO_2)$$

CaO_2 = Contenido arterial de oxígeno. Hb = Hemoglobina en sangre.
 SaO_2 = Saturación arterial de oxígeno. PaO_2 = Presión arterial de oxígeno.

El contenido arterial de O₂ depende del O₂ unido a la Hb del eritrocito (Más del 95% del oxígeno en la sangre está unido a la Hb y es el principal contribuyente al transporte de O₂ tisular y en menor medida, al O₂ disuelto físicamente en la sangre.

De esto se deduce que, un paciente anémico presentará también una disminución en el CaO₂, y por tanto, un descenso en el transporte de oxígeno a los tejidos (DO₂).

El contenido de oxígeno, la Presión de oxígeno de la sangre (PO₂) y la Saturación de Oxígeno (SaO₂) están muy relacionados entre sí, lo cual se muestra en la curva de disociación de la Hb, cuya forma demuestra que la afinidad de la Hb por el oxígeno aumenta progresivamente a medida que se incrementa la presión de oxígeno de la sangre.

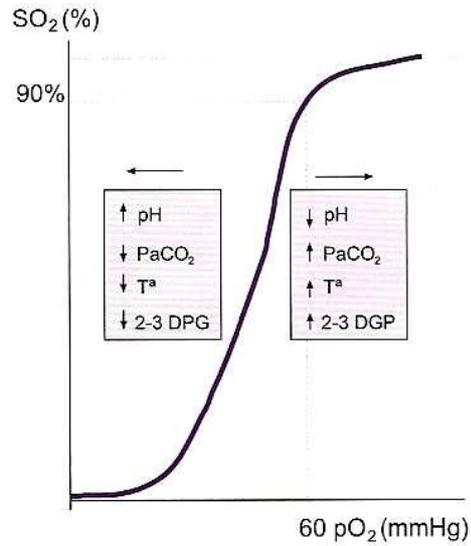


Gráfico 3. FIGURA DE CURVA DE DISOCIACIÓN DE LA
HEMOGLOBINA

A raíz de estos conceptos, parece importante que, una de las precauciones que se debe tener con estos pacientes es evitar la anemia, manteniendo una concentración de hemoglobina (Hb) estable mediante transfusiones sanguíneas alogénicas (TSA) si es preciso, ya que para evitar la hipoxia por *anemia* se precisa que exista un aporte adecuado de oxígeno al cerebro.

La respuesta a la anemia por el organismo incluye un aumento del índice cardiaco, de la frecuencia cardiaca, del flujo sanguíneo y de la extracción de oxígeno, asegurando que el cerebro recibe un abundante y continuo aporte de oxígeno, puesto que moderados descensos en la entrega de oxígeno podría conducir a la hipoxia cerebral (21).

Tras el TCE se producen alteraciones bioquímicas intracelulares que han sido identificadas y estudiadas en la última década. Las principales cascadas que parecen estar implicadas en el TCE son: la liberación de aminoácidos excitotóxicos, la entrada masiva de calcio en la célula, la activación de la cascada del ácido araquidónico y la producción de radicales libres del oxígeno (51,52,53).

Tras el impacto existe una población celular que queda irreversiblemente dañada, pero existe otra zona donde quedan células funcionalmente dañadas, aunque no destruidas. Estas zonas o áreas son llamadas "penumbras isquémicas", donde sobreviven poblaciones celulares funcionalmente alteradas pero capaces de recuperarse de una forma más o menos completa si las condiciones son favorables.

Estas condiciones adecuadas suelen estar relacionadas con un adecuado aporte de oxígeno, de ahí que se ha creído crucial mantener concentraciones adecuadas de Hb, entre otras medidas terapéuticas.

Autorregulación:

El cerebro tiene mecanismos propios de adaptación a la anemia aguda, mediante un proceso de autorregulación (21,54), por lo que el flujo sanguíneo cerebral (FSC) no desciende cuando lo hace la presión arterial. El aumento del FSC es inversamente proporcional a la concentración de oxígeno en sangre (55) y a la viscosidad de la sangre (56). Este aumento del FSC se logra por vasodilatación cerebral, que es probablemente el mecanismo que más contribuye a la mejora de la oxigenación cerebral en la anemia (57).

En voluntarios sanos, se pensaba que para conseguir una adecuada entrega de oxígeno y un adecuado flujo cerebral, era necesario un hematocrito cercano al 43% (58), pero esto se puso en tela de juicio tras demostrar que se mantenía un funcionamiento cerebral normal con niveles de hemoglobina de 5-7 g/dl (59), estos hallazgos sugieren que los mecanismos cerebral para combatir la anemia sólo se comprometen con niveles muy bajos de hemoglobina.

5.Efectos de la transfusión sobre la función cerebral:

Como se ha descrito en apartados anteriores, el traumatismo craneoencefálico (TCE) se caracteriza por un desequilibrio entre el aporte de oxígeno cerebral y el consumo por el tejido cerebral hipóxico. Los pacientes con TCE tienen un umbral alto para desarrollar un daño irreversible cerebral por disminución del flujo sanguíneo cerebral ($15-100 \text{ g}^{-1} \text{ min}^{-1}$) (60) y la anemia puede reducir la PtiO_2 e incrementar la muerte celular, como se ha demostrado en un estudio reciente en ratas con TCE (61).

Por lo tanto, es importante optimizar el aporte de oxígeno para incrementar el transporte de oxígeno, con el fin de evitar la hipoxia, además la anemia también produce daños secundarios para lo que hay que tomar medidas directas y minimizarlos (62).

El incremento del consumo de oxígeno por los tejidos es el principal objetivo de la transfusión (48,49,50), por lo tanto, las transfusiones sanguíneas serían una adecuada estrategia para tratar pacientes con deuda tisular de oxígeno pero hay poca documentación acerca de cómo se lleva a cabo. Tanto la entrega como el consumo de oxígeno se puede medir por catéteres de termodilución (Principio de Fick) y se objetiva que ambos aumentan tras la transfusión.

De hecho, la transfusión puede no aumentar realmente el consumo de oxígeno, si se mide por calorimetría indirecta, a pesar de que se observe un incremento al calcular el consumo (Principio de Fick).

La transfusión de sangre puede influir en la oxigenación cerebral por otros mecanismos diferentes a la capacidad de la hemoglobina de transportar oxígeno.

La sangre aumenta el CaO_2 y la viscosidad sanguínea. La viscosidad depende de factores como el hematocrito, la viscosidad del plasma y la elasticidad y agregabilidad de los hematíes (63). Cuando se aumenta la viscosidad, se incrementa el número de capilares abiertos y por tanto la densidad capilar funcional (DCF), mejorando el transporte de oxígeno cerebral (64,65,66). La baja viscosidad inducida por la anemia podría tener efectos deletereos ya que causa vasoconstricción, descende el flujo sanguíneo y disminuye el número de capilares abiertos.

Pocos estudios randomizados controlados han evaluado la influencia de la transfusión de sangre sobre la función cerebral. En un reciente subanálisis de un estudio TRICC (67), se investigó si los pacientes que habían sufrido un traumatismo craneal cerrado se podían perjudicar de una estrategia transfusional restrictiva y no se encontraron diferencias significativas, entre resultados principales y secundarios, incluida la mortalidad, tiempo de estancia y fallo de órganos.

Sin embargo, si había una tendencia a incrementar la mortalidad a los 30 días y al fallo multiorgánico en pacientes del grupo de estrategia restrictiva cuando se compara con los de estrategia liberal.

En un estudio de cohortes prospectivo de 100000 pacientes seguidos durante 10 años, se confirmó que la transfusión es un factor independiente de Hemorragia subaracnoidea mortal RR 2,04 (1,26-3,33) (3), así mismo, la transfusión aumenta la mortalidad en eventos isquémicos RR 1,63 (1,18-2,23) y en hemorragia cerebral RR 2,16 (1,42-3,27) (4). Smith y cols (68) demostraron más vasoespasmo y peor resultado clínico en pacientes transfundidos durante la intervención.

Dos estudios controlados randomizados (69,70) comparando estrategia transfusional liberal versus restrictiva, en niños de muy bajo peso, que son especialmente sensibles a la anemia y a la transfusión, dichos estudios sugirieron que la anemia severa empeora las lesiones cerebrales. El umbral para transfundir en el estudio lowa (69) era con hemoglobina de 10 – 15.3 g/dl y en el estudio PINT entre 8.5 – 13.5 g/dl (70). Los niños incluidos en el estudio lowa sufrieron, de forma muy significativa, menos lesiones cerebrales (71), lo que sugiere una

protección cerebral por mayores niveles de hemoglobina. Sin embargo en un estudio recientemente publicado TRIPICU, realizado en niños más maduros y mayores, no se han encontrado diferencias significativas entre terapias transfusionales restrictivas y liberales(72).

La transfusión aumenta la PtiO₂, PPC y hemoglobina.

En un estudio reciente de 35 pacientes anémicos con traumatismo craneoencefálico grave y hemorragia subaracnoidea, se objetivó que la transfusión de sangre aumentaba en un 75% la PtiO₂ de los pacientes (41). Sin embargo en este estudio no se valoraron los efectos de la transfusión sobre la PtiO₂ a largo plazo, esto es importante ya que los niveles de 2,3 DPG tardan algunas horas en llegar a concentraciones adecuadas (73), por lo que los cambios de PtiO₂ deben ser monitorizados por largo tiempo tras la transfusión.

La relación entre PtiO₂ y PPC es controvertida, varios estudios muestran su dependencia en áreas de isquemia (111) y por lo tanto que existe una correlación entre ambas (112). Otros autores han observado que incrementos de PPC no se han acompañado de incrementos de la oxigenación (113). En otro estudio reciente se ha observado que no hay relación entre cambios de PtiO₂ , PPC y volumen transfundido (41).

No se ha encontrado relación entre incremento de PtiO₂ y los niveles de hemoglobina cuando se evalúa de 3-24 h postransfusional. Mientras que Smith encontraba que los incrementos de PtiO₂ sólo se asociaban con un incremento significativo de la hemoglobina. Hay grandes diferencias entre ambos estudios, ya que Smith solamente valoró dicha relación en la primera hora postransfusional.

En la actualidad no es posible predecir que pacientes van a incrementar la PtiO₂ tras la transfusión. Un estudio randomizado prospectivo, en humanos, publicado recientemente (74) demostró que la transfusión es eficaz para revertir anemias agudas y sugiere que marcadores fisiológicos de transfusión van a ir reemplazando a la hemoglobina (84).

Es posible que los niveles de PtiO₂ basales, permitan predecir los efectos individuales de la transfusión en la anemia en pacientes críticos, como se ha comprobado en estudios previos, los pacientes con niveles basales más bajos de PtiO₂ sufre un mayor incremento de dicho parámetro tras la transfusión de concentrados de hematíes (42).

Hay abundante literatura que confirma los efectos nocivos de la anemia y la transfusión en pacientes traumatológicos (47). Los protocolos de manejo de la anemia con transfusión sanguínea alogénica (TSA) restrictiva, en pacientes traumatológicos, reducen la tasa de transfusiones sin que afecte a la tasa de mortalidad ni al tiempo de estancia (76). Sólo hay un estudio, que usando un análisis multivariante, se haya cuestionado los requerimientos de transfusión en pacientes con TCE y los resultados neurológicos finales, objetivando que tanto la TSA como la anemia severa se asocian de forma muy significativa a peores resultados clínicos (77).

Efectos secundarios indeseables de la transfusión:

Entre los efectos deletéreos más conocidos se encuentran la posibilidad de transmisión de infecciones virales, como los virus de hepatitis B y C, el citomegalovirus o el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH). Además, se sabe que existe un riesgo de reacciones postransfusionales por incompatibilidad de grupo sanguíneo, que puede llegar hasta la muerte del paciente.

Hay otros efectos secundarios asociados a la transfusión menos conocidos, aunque no por ello menos importantes.

Uno de ellos es el trastorno en la microcirculación de los tejidos que puede incrementar el riesgo de fracaso multiorgánico o Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo en los pacientes politransfundidos, o el efecto sobre el Sistema Inmunitario de los enfermos transfundidos(78). El efecto sobre el Sistema Inmune consiste en un fenómeno inmunomodulador negativo que afecta a distintos aspectos de la inmunidad del paciente, favoreciendo la aparición de infecciones entre otros .

Así mismo se han relacionado estos efectos indeseables con el número de bolsas transfundidas, como ya se ha demostrado en otros estudios (79, 80), hay una relación entre el número de bolsas transfundidas y el tiempo de estancia en UCI.

Recientemente se han publicado varios estudios observacionales, en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, que ha demostrado la relación entre el número de concentrados transfundidos y la ventilación mecánica prolongada. Por lo tanto, la transfusión intraoperatoria de concentrados de hematíes puede ser una importante variable independiente predictora de ventilación mecánica prolongada (58,59,80).

En un estudio observacional sobre 15.534 pacientes admitidos en un Centro Traumatológico de primer nivel observaron que la transfusión de CH era un predictor independiente de mortalidad para los enfermos (47).

En un reciente meta-análisis sobre 13.152 pacientes, encontraron evidencia de que la transfusión de sangre está asociada con un incremento de infección en pacientes quirúrgicos (81). El efecto inmuno-supresor de la transfusión de sangre alogénica es el llamado efecto inmuno-modulador relacionado con la transfusión (82,83,84), y que explicaría la relación entre la transfusión de sangre y el mayor riesgo de contraer infecciones el paciente.

Por lo tanto, con lo expuesto anteriormente, se confirma que la transfusión es un predictor independiente de mal resultado clínico, asociándose a más morbi-mortalidad en pacientes críticos.

6. Influencia del tiempo de almacenamiento sobre la eficacia de la transfusión:

Los componentes de la sangre (hematíes, plasma y plaquetas) tienen diferentes requerimientos para un almacenaje óptimo y preservar así sus funciones, por lo que tras la donación de sangre total, se separan por centrifugación los distintos componentes y se almacenan los hematíes en bolsas de similar volumen, con una solución conservante (salino, glucosa, adenina, manitol) – anticoagulante (citrato) y en la actualidad se somete a un proceso de desleucarización, quedando posteriormente hasta su uso a 4°C.

El tiempo de almacenamiento de los hemoderivados en los bancos de sangre puede influir en la oxigenación tisular que se consiga tras la transfusión, además de tener efectos secundarios añadidos. El tiempo máximo legal de almacenamiento de las bolsas de hematíes es de 42 días (85), así que hay pacientes que reciben transfusiones con largo tiempo de almacenamiento.

Durante ese tiempo de almacenamiento, los eritrocitos sufren cambios corpusculares, metabólicos y bioquímicos:

1. Disminuye el 2,3 difosfoglicerato (86): La disminución de 2,3 difosfoglicerato puede hacer desplazarse la curva de la hemoglobina hacia la izquierda, teniendo consecuencias clínicas desfavorables para el aporte de oxígeno, sobre todo en aquellos pacientes en los que su balance de oxígeno es precario.
2. Disminuye el ATP por lo que el hematíe aumenta su rigidez(87), pierde cualidades morfológicas y funcionales, deteriorando así la microcirculación de los tejidos del organismo del paciente.
3. Disminuye progresivamente los niveles de óxido nítrico, lo que favorece la vasoconstricción (88).
4. Las células de la serie blanca (80,89) de la sangre almacenada secretan citoquinas y otras sustancias que empeoran las lesiones por almacenamiento de los eritrocitos y aumentan la adhesión de estos eritrocitos al endotelio

vascular (90), uniéndose al óxido nítrico endotelial y por consiguiente produciendo vasoconstricción (89). Lo cual es particularmente grave en pacientes neurocríticos, ya que sabemos que son especialmente vulnerables al compromiso microvascular.

5. Entre otros efectos indeseables de la transfusión de hematíes almacenados se ha escrito y publicado, en estudios recientes la alteración del sistema inmune, llevando a un estado de inmunosupresión (91) llamado inmunomodulación asociada a la transfusión de sangre alogénica (efecto TRIM). Un estudio reciente mostró que el riesgo de desarrollar neumonía se aumentaba un 1% por cada día que aumentase, por media, el tiempo de almacenamiento de la sangre transfundida (92).

El mecanismo por el que se produce el efecto TRIM y los constituyentes de la sangre que lo producen, aún no están claros (91,93). Se ha implicado en la patogénesis de este efecto TRIM al plasma alogénico, los leucocitos alogénicos y sustancias que componen la sangre y que se acumulan durante su almacenamiento.

Las sustancias bioactivas liberadas por los leucocitos, de una manera tiempo dependiente, pueden ser las responsables del efecto TRIM. Por lo tanto la reducción de leucocitos en la sangre transfundida podría disminuir la morbilidad. Por lo tanto la sangre desleucocitada previa a la transfusión tendría beneficios al acumularse menos sustancias bioactivas. Sin embargo, la puesta en marcha de la desleucocitación de la sangre, no ha disminuido la tasa de infecciones postoperatorias (94).

Los resultados de la sangre desleucocitada sobre el tiempo de hospitalización son contradictorios. Dos estudios controlados randomizados han evaluado esta relación (95,96),Gott y cols encontró que la estancia disminuía en un día en pacientes de bajo riesgo, no encontrándose beneficios en pacientes de alto riesgo. Watering y cols, no encontraron diferencias, en el tiempo de estancia, entre los que recibieron sangre desleucocitada y los que la recibieron sin desleucocitar, por lo tanto no tendría ninguna ventaja desleucocitar la sangre previamente a su almacenamiento, sin embargo la mortalidad sí era menor en los que recibían sangre desleucocitada, cuando el número de bolsas transfundidas era mayor de tres (96).

Por lo tanto las células rojas sanguíneas con más tiempo de almacenamiento son morfológicamente y funcionalmente diferentes a las que tienen menor tiempo de almacenaje. Lo que produce dos consecuencias perjudiciales agudas en pacientes críticos: incrementa la tasa de infecciones nosocomiales y la deuda de oxígeno en los tejidos.

En modelos experimentales, se ha observado que un tiempo de almacenamiento prolongado (>2 semanas) influye negativamente en la microcirculación y en la densidad capilar funcional (DCF), limitando la capacidad para mejorar la oxigenación tisular (64,97).

Ya que la mayoría de las transfusiones sanguíneas alogénicas (TSA) que reciben los pacientes críticos tienen un tiempo de almacenamiento superior a 20 días, recientemente se ha publicado otro estudio (80), donde se objetivó que los pacientes ingresados por más de 4 días habían recibido transfusiones con una media de almacenamiento significativamente mayor, que en los que la estancia era menor a 4 días, explicable por la mayor estancia en los pacientes más graves y que además precisan más TSA durante su ingreso.

En un estudio multicéntrico que incluye 576 pacientes de 111 unidades de Cuidados Intensivos, se observó que menos del 10% de los pacientes eran transfundidos con unidades de sangre joven (menos de 10 días) y que una alta proporción de pacientes (18%) recibían unidades de más de 40 días (1). La media del tiempo de almacenamiento de la sangre transfundida a pacientes críticos es de 15-30 días, lo que significa que un gran número de pacientes son transfundidos con sangre vieja, con el consiguiente riesgo, ya que el tiempo de almacenamiento prolongado puede aumentar la tasa de fallo multiorgánico (98), la mortalidad (99) y sobre todo las infecciones postoperatorias.

Aunque el tiempo de almacenamiento de los hematíes en el banco de sangre puede lesionar al eritrocito y producir su atrapamiento en la microcirculación (89), teniendo consecuencias clínicas no deseables (80,89), el cerebro sano tiene mecanismos de defensa contra estos efectos (100). La hemoglobina de los concentrados de hematíes puede actuar como un sensor en situaciones de hipoxia y modelar el flujo sanguíneo liberando vasodilatadores (79) como el óxido nítrico y el adenosin trifosfato (ATP). Esto produce un efecto feedback aumentando el flujo sanguíneo y la entrega de oxígeno a los tejidos.

Sin embargo, el cerebro enfermo pierde, en parte, ese mecanismo de defensa y ya que la mayoría de las transfusiones en pacientes neurocríticos se llevan a cabo con hematíes almacenados durante más de 20 días (6,101), teniendo por lo tanto bajo contenido en 2,3 Difosfoglicerato (DPG), ATP y capacidad para deformarse, se ha cuestionado la eficacia de estas transfusiones para incrementar la oxigenación.

Ante todo lo expuesto anteriormente, son necesarios estudios randomizados y controlados para valorar los efectos del almacenamiento de la sangre sobre la microcirculación cerebral.

Aunque son escasos, sí hay estudios que han relacionado el tiempo de almacenamiento de los hematíes transfundidos con la posterior evolución en pacientes sépticos y en pacientes sometidos a Cirugía Cardíaca:

-En un estudio reciente se observó que la sangre transfundida no mejoraba la oxigenación tisular en 8 pacientes críticos , a pesar de que sí aumentaba la concentración de hemoglobina (102).

- Dietrich y cols, evaluaron el beneficio de la transfusión de concentrados de hematíes, midiendo utilización de oxígeno, consumo de oxígeno, descenso del láctico y descenso del trabajo miocárdico y no encontraron que mejorasen tras la transfusión (103).

- En pacientes sépticos, la transfusión no aumenta ni el consumo local ni el general de oxígeno por los tejidos, aunque sí se observa una importante mejora del transporte de oxígeno a los tejidos (48,104). Esto sugiere que la sangre transfundida no incrementa de forma significativa el consumo.

- Sorprendentemente, hay muy pocos estudios que midan la relación entre el tiempo de almacenamiento de las unidades transfundidas y el consumo de oxígeno. En uno de esos estudios, que se llevó a cabo en ratas sépticas, se observó que la transfusión de sangre fresca incrementaba el consumo, mientras que cuando se transfundía sangre con un tiempo de almacenamiento de más de 28 días, no se incrementaba (105).

- Marik y cols (49) no pudieron demostrar el efecto beneficioso de la transfusión de sangre, medida por de forma indirecta por calorimetría, para incrementar el consumo de oxígeno en pacientes sépticos. En aquellos pacientes en los que la sangre transfundida tenía un tiempo de almacenamiento mayor de 15 días, disminuía el pH de la mucosa gástrica y aumentaba la isquemia visceral (49).

- En pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, se han realizado varios estudios para medir la repercusión del tiempo de almacenamiento de la sangre transfundida (80,106). Los efectos perjudiciales del tiempo de almacenamiento se pueden evaluar mediante el tiempo de estancia en UCI, como una medida indirecta de la morbilidad global.

Esta asociación, entre el tiempo de almacenamiento y el tiempo de estancia en UCI, se ha evaluado recientemente por un estudio observacional de 268 pacientes tras someterse a cirugía cardíaca (106), tras ajustar múltiples variables de confusión debidas a la gravedad de los pacientes y las dificultades de la cirugía, este estudio no fue capaz de probar una relación entre el mayor tiempo de almacenamiento de la sangre recibida y un mayor tiempo de estancia hospitalaria.

- También, se ha documentado recientemente, la estrecha relación que existe entre la transfusión y las infecciones postoperatorias (46,92,107), sobre todo se ha encontrado relación entre la transfusión de hematíes y neumonía nosocomial, siendo esta relación mayor en aquellos transfundidos con concentrados de mayor tiempo de almacenamiento (46,80,92,108).

- Un estudio multivariante demostró que únicamente el tiempo prolongado de almacenamiento influía en el desarrollo de la neumonía, lo que sugiere que un tiempo mayor de almacenaje es un factor independiente para adquirir neumonía nosocomial (80). Por lo tanto se demostró que un tiempo prolongado de almacenamiento de concentrados de hematíes se relaciona con mayor morbilidad, en una población de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca.

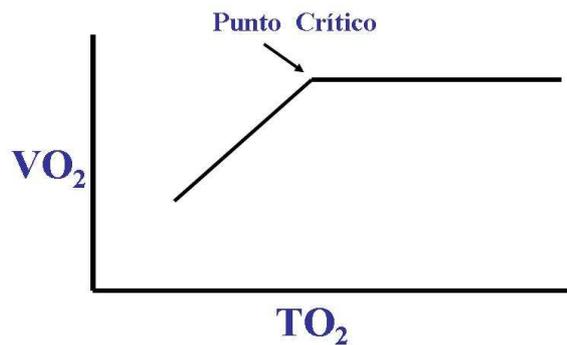
La influencia del tiempo de almacenamiento prolongado de los hematíes sobre el consumo de oxígeno tisular se ve dificultado por:

-No es posible medir el incremento en el consumo de oxígeno, durante el “periodo ventana” que necesitan los eritrocitos para recuperar su función. Por lo que realmente no se podría medir el incremento del consumo de oxígeno hasta 6 horas postransfusión.

Lo que hace cuestionarse la eficacia de la transfusión para mejorar el consumo de oxígeno en situaciones agudas.

-El consumo de oxígeno global no refleja el consumo particular de cada órgano. No obstante Ferrándes y cols (48) no encontraron incremento del consumo ni de forma global ni local.

-El consumo de oxígeno no depende generalmente del transporte, por lo tanto, intentar incrementar el transporte mediante la transfusión no sirve para incrementar de forma paralela el consumo de oxígeno, excepto en aquellas situaciones en las que la relación entre el consumo y el transporte de oxígeno, es consumodependiente.



Relación Consumo / Transporte de Oxígeno

Gráfico4.GRAFICO CONSUMO / TRANSPORTE DE OXIGENO

- La sangre almacenada pierde su capacidad de deformarse y disminuye su capacidad para liberar oxígeno, por lo que no es eficaz para aumentar el consumo.

- La transfusión se asocia a un aumento del hematocrito, lo que aumenta la viscosidad sanguínea, y como se ha demostrado en varios estudios, existe una relación inversamente proporcional entre el hematocrito y el flujo cerebral, por lo que un hematocrito alto puede disminuir el flujo sanguíneo cerebral e incrementar el riesgo de isquemia (58).

Hay que tener en cuenta que los pacientes más graves precisan, más frecuentemente de politransfusión, teniendo también más probabilidad de ser transfundidos con concentrados con más tiempo de almacenamiento.

En la literatura médica, hay numerosos artículos científicos, que evidencian la importancia de la anemia, la transfusión y el tiempo de almacenamiento de los hematíes, sobre todo en pacientes críticos. Dos estudios recientes publicados en la revista *Critical Care Medicine* (109,110) ya apuntan la necesidad de transfundir con un umbral de hemoglobina de 7,5 g/dl y que el tiempo de almacenamiento no exceda los 15 días, como dos de los principales retos de la terapia transfusional en pacientes críticos.

En resumen, la sangre almacenada puede ser ineficaz para incrementar las demandas de oxígeno por los tejidos y puede contribuir a incrementar la inmunodepresión en pacientes críticos. Por lo que son necesarios estudios randomizados que evalúen el tiempo de almacenamiento prolongado, de la sangre transfundida, sobre el resultado clínico y demuestre que éste mejora al transfundir sangre fresca "joven".

7. Presentación del problema:

En los pacientes con TCE grave es fundamental evitar la hipoxia, una de las causas más frecuentes de hipoxia y por tanto de las secuelas asociadas a ella, es la anemia, por lo que los pacientes neurocríticos suelen ser transfundidos durante su estancia en las Unidades de Cuidados Intensivos. La transfusión no está exenta de efectos indeseables, por lo que además de la hemoglobina, podemos utilizar otros marcadores transfusionales que de forma directa nos dan información sobre la oxigenación tisular cerebral, con catéteres intracerebrales de rápida colocación y fácil manejo.

La transfusión de hematíes se asocia con un incremento variable y prolongado de la oxigenación cerebral en paciente con TCE grave, aunque el mecanismo por el que el aumento de la P_{tiO_2} aún no está bien establecido.

Niveles bajos iniciales de PtO_2 pueden definir, que pacientes se beneficiarán más de la transfusión. Esto puede ser crucial para demostrar la eficacia de la transfusión y puede ayudar a definir un umbral para el cual la transfusión aporte los mayores beneficios a los pacientes con TCE grave (42).

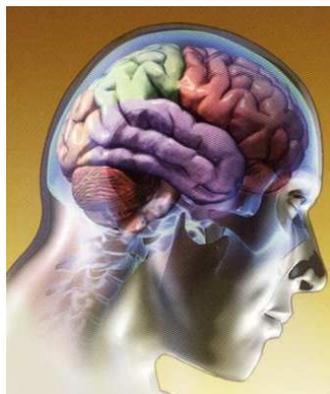
Con respecto a lo comentado anteriormente, la medida de la presión tisular de oxígeno es considerada una aproximación adecuada, para demostrar de forma precisa, los efectos de la transfusión sobre la oxigenación tisular (41,42).

Nuestro grupo, en un estudio anterior ya encontró un incremento de la presión de oxigenación tisular cerebral tras la transfusión de concentrados de hematíes, en un 78% de los pacientes con traumatismo craneoencefálico (TCE) grave (42).

Además a la hora de transfundir, no se debe olvidar que un mayor tiempo de almacenamiento de los hematíes influye disminuyendo su deformabilidad para circular en el torrente sanguíneo, alterando el sistema inmune, haciendo más frecuentes las infecciones nosocomiales y desplazando la curva de la hemoglobina hacia la izquierda y por tanto disminuyendo el aporte de oxígeno a los tejidos.

No obstante, hasta la fecha, los efectos del tiempo de almacenamiento de la sangre sobre la oxigenación tisular cerebral en pacientes críticos, no se ha investigado nunca in vivo, probablemente debido a la dificultad para medir de forma directa y exacta la oxigenación tisular.

En este estudio observacional prospectivo, se pretende valorar si el tiempo de almacenamiento de la sangre influye de forma negativa sobre la oxigenación tisular cerebral. Para esta hipótesis, se han monitorizado los efectos de la transfusión de hematíes, divididos en cuatro periodos de almacenamiento: menos de 10 días, entre 10-14 días, de 15 a 19 días y mayor de 19 días, sobre la oxigenación cerebral, valorada por la PtiO₂, en pacientes varones estabilizados tras sufrir TCE grave con un periodo de seguimiento de 24 horas.



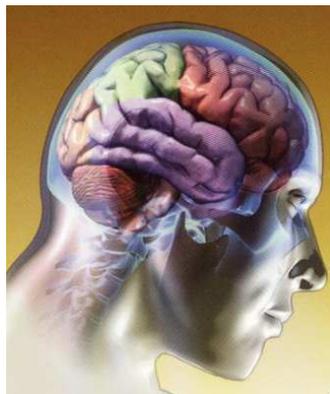
Hipótesis y Objetivo

HIPOTESIS:

Un tiempo de almacenamiento prolongado de la sangre, puede reducir la eficacia de la transfusión para mejorar la oxigenación cerebral, en el TCE grave.

OBJETIVO:

Investigar la influencia del tiempo de almacenamiento de los hematíes transfundidos, sobre la oxigenación cerebral, valorada mediante PtiO₂, en pacientes con traumatismo craneoencefálico grave.



Material y Método

1. Lugar y pacientes:

Para este estudio se han recogido pacientes con TCE severo, ingresados en la Unidad de Neurotrauma de la UCI del Hospital Universitario Virgen del Rocío , centro de referencia de neurotraumatizados de tercer nivel, compuesto por 22 camas, la mayoría de pacientes que ingresan en esta UCI con traumatismos craneoencefálicos y politraumatizados, así como enfermedades vasculares y grandes quemados, además recibe gran variedad de pacientes postquirúrgicos, sobre todo neurocirugía y cirugía maxilofacial.

El periodo del estudio ha sido del 1 de Marzo 2005 al 31 de Diciembre de 2007.

El comité de ensayos clínicos de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío dio su aprobación a este estudio y no estimó oportuno la necesidad de Consentimiento Informado.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron todos los pacientes con TCE grave (GSC ≤ 8) y que cumplieran los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión:

- Tener insertado un cateter de Presión intracraneal (PIC) y Presión tisular de oxígeno cerebral (PtiO₂). Este catéter se insertaba independientemente de este estudio, ya que se una técnica habitual y protocolizada en esta UCI para pacientes con TCE grave (GCS ≤ 8).
- Haber pasado la fase inicial de la reanimación. Generalmente este criterio se cumple tras 24 – 48 horas de estancia en UCI. No fueron reclutados pacientes que requerían alto soporte hemodinámico, ventilatorio ó que requería intervención quirúrgica en las próximas horas. Estos items eran valorados por un intensivista experimentado, a cargo del paciente.

- No evidencia de sangrado. Se consideró sangrado actual ó sospecha de sangrado, si existía un sangrado evidente ó la hemoglobina había disminuido en más de 3 punto en las últimas 12 horas ó había precisado 3 o más unidades de sangre en las 24 horas que precedían a la inclusión.
- No haber sido transfundido 48 h previas a la inclusión en el estudio.
- Hemoglobina previa a la transfusión por debajo de 95 g/L. Estudios y revisiones documentan que no hay beneficio en transfundir cuando la hemoglobina ≥ 10 g/dL. No hay estudios controlados amplios que soporten que un rango inferior a 8 g/dL sea universalmente seguro. Entre 8 y 10 g/dL la decisión de transfundir depende de los indicadores usados para transfundir.

- Estabilidad hemodinámica. Se consideró que un paciente estaba estable hemodinamicamente si mantenía cifras de presión arterial media > 75 mm Hg, sin dosis elevadas de aminas vasoactivas (Noradrenalina en infusión continua $< 0,1$ microg/K/m ó Dopamina en infusión continua < 15 microg/K/m).
- Estabilidad respiratoria. Muchos de los pacientes traumatizados graves están sometidos a ventilación mecánica controlada. Con esta premisa, se consideró estabilidad respiratoria a: Ratio $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 > 250$ y una adaptación adecuada al respirador con los regímenes de analgesia/sedación/relajación usados en UCI.
- Temperatura corporal $< 38^\circ\text{C}$.

Criterios de exclusión:

- Paciente sangrante, inestable hemodinamicamente, con signos de insuficiencia respiratoria severa, según se recoge en los criterios de inclusión. Necesidad de próxima intervención quirúrgica.
- Rangos de hemoglobina fuera de los establecidos (menor de 8 g/dL ó mayor de 10 g/dL).
- Estancia esperada en la UCI inferior a 48 horas.

2. Diseño del estudio:

Se ha realizado un estudio observacional prospectivo.

Se han recogido sesenta y seis pacientes consecutivos, con las características anteriormente citadas y se han dividido en cuatro grupos, según el tiempo de almacenamiento de la sangre transfundida (<10 días, 10-14 días, 15-19 días y >19 días).

Previa a la transfusión y post-transfusional se medían las variables:

Presión tisular de oxígeno (PtiO₂), Presión de perfusión cerebral (PPC), Presión intracraneal (PIC), Presión arterial media (PAM), Dióxido de carbono expirado (EtCO₂), láctico, Fracción presión arterial de oxígeno/Fracción inspirada de oxígeno (PaO₂/FiO₂) y niveles de hemoglobina.

Posteriormente se medían dichas variables pre y post-transfusión y se comparaban sus valores en los distintos grupos según el tiempo de almacenamiento de la sangre transfundida (comparación entre grupos) además dentro de cada grupo de tiempo de almacenamiento de la sangre, se medían las variables en distintos intervalos de tiempo y se comparaban con el nivel basal (comparación intragrupos). Se realizan estas dos comparaciones entre e intragrupos para relacionar los valores de dichas variables pre y post-transfusionales en los distintos intervalos de tiempo y la influencia que sobre ellas tiene el tiempo de almacenamiento de los concentrados de hematíes.

A continuación, se detalla como se ha llevado a cabo este estudio.

3. Método del estudio:

MONITORIZACIÓN:

La presión de oxigenación tisular fue monitorizada con el sistema LICOX. La monitorización fue iniciada lo más pronto posible una vez que el paciente estaba en la Unidad de Cuidados Intensivos, implantándose el sensor en la misma Unidad, o bien en quirófano si el paciente hubiera requerido ser intervenido de urgencia a su llegada al Hospital. El criterio de neuromonitorización fue independiente al presente estudio.

Técnica quirúrgica: estando el paciente en decúbito supino con la cabeza en posición neutra y con anestesia local, el sensor fue colocado a través de un tornillo que se sujeta a la calota craneal gracias a la realización de un pequeño trépano de 5 mm de diámetro. La posición del trépano fue en el punto de Kocher (2-3 cm de la línea media y 1 cm por delante de la sutura coronal) para así

reducir la morbilidad neurológica asociada a una complicación de la inserción de la sonda de monitorización (Imagen 4). El tornillo es de triple luz para así poder insertar a través de él los sensores de PtiO₂, el de PIC de fibra óptica y el de temperatura. La localización elegida fue la de la sustancia blanca del lóbulo frontal contralateral a la lesión. En el caso de lesiones difusas se optó por el lóbulo frontal derecho, para así reducir en lo posible las secuelas de un eventual hematoma asociado a la inserción del sensor.

La correcta colocación de la sonda de monitorización fue comprobada con TAC cerebral en todos los casos antes de comenzar el estudio. Tras un periodo de 120 minutos aproximadamente, una vez estabilizados los parámetros, se iniciaron las medidas.

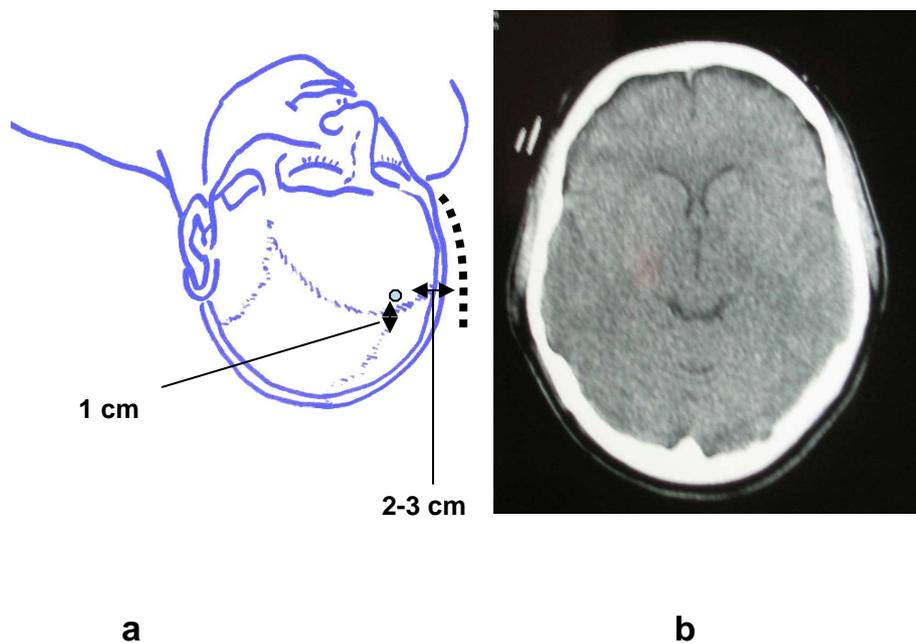


Imagen 4: a. Posición del paciente y punto de Kocher. b. Posición en la que quedaría la punta del sensor de Presión Tisular de Oxígeno.

Otras variables monitorizadas: en todos los pacientes se registró la Presión Arterial cruenta, y el End tidal de CO₂ (EtCO₂) mediante capnigrafía y la SaO₂ mediante pulsioximetría.

MANEJO DEL PACIENTE:

Todos los pacientes eran sedoanalgesiados con perfusión continua de midazolam y morfíco. Además se utilizaba perfusión de vecuronio, cuando con lo anterior no se conseguía una adecuada adaptación a la ventilación mecánica.

Durante las primeras 6 h con monitorización, se observaban estrechamente todas las variables fisiológicas y los ajustes en la ventilación mecánica, EtCO₂, FiO₂, niveles de sedación y analgesia y se minimizaron la infusión de fluidos y drogas.

Durante este estudio la ventilación mecánica se ajustaba para mantener EtCO₂ dentro de valores normales y SO₂ por encima de 96%.

CRITERIOS TRANSFUSIONALES:

La decisión de transfundir la tomaba el médico responsable del paciente en cada caso e independientemente del objetivo de este estudio. Siguiendo los criterios transfusionales de todo paciente traumatizado grave, según protocolo:

- Se procurará mantener una hemoglobina entre 8 – 10 g/dL y administrar cada bolsa de concentrado de hematíes de una en una, con medida de la hemoglobina después de cada unidad transfundida.
- Si analíticamente la hemoglobina es < 8 g/dL se transfundirá concentrado de hematíes (de unidad en unidad) con posterior control analítico.
- No se transfundirá si la hemoglobina > 10 g/dL

Previo a la transfusión sanguínea se obtenía consentimiento informado para la misma y todos los pacientes recibieron concentrados de células rojas sanguíneas previamente almacenadas (conteniendo cada bolsa 270 cc), si recibía más de un concentrado (como episodio transfusional se contempló la infusión de 1 o 2 unidades) tenían el mismo tiempo de almacenamiento, desleucocitados, con solución salina, glucosa y manitol y como conservante anticoagulante citrato-fosfato-dextrosa.

Se medían los valores basales, en las dos horas previas a la inclusión en el estudio, niveles basales de las variables (PtiO₂, PPC, PIC, PAM, EtCO₂, niveles de láctico en sangre arterial, relación PaO₂/FiO₂ y niveles de hemoglobina) y posteriormente se transfundían 1 o 2 concentrados de hematíes, dependiendo de los niveles de hemoglobina basales y del estado clínico del paciente, y se medían las mismas variables en distintos intervalos de tiempo, para poder comparar dichas variables en los distintos intervalos de tiempo posttransfusión y con respecto al basal y comparar además la respuesta de dichas variables según el

tiempo de almacenamiento de la sangre transfundida, tal y como se ha detallado en el apartado anterior.

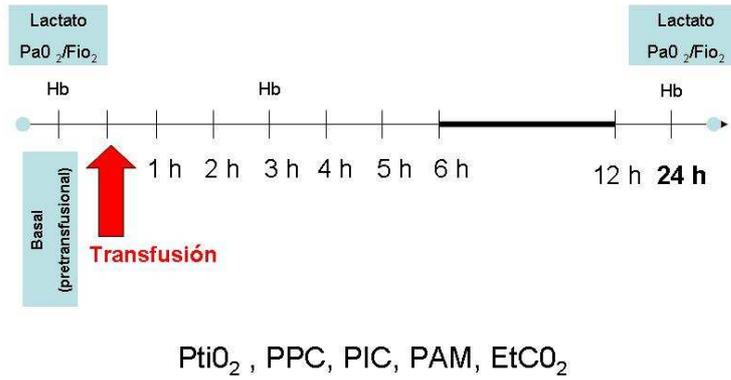


Gráfico 5. Metodología de medida de variables en periodo pre y postransfusional.

4. Variables :

En cada episodio transfusional se midieron prospectivamente 10 conjuntos de datos:

- Una medición previa a la transfusión (basal): PtiO₂, PPC, PIC, PAM, EtCO₂, láctico, PaO₂/FiO₂ y niveles de hemoglobina.

- Nueve medidas post-transfusionales: al final de la transfusión y 1,2,3,4,5,6,12 y 24 h post-transfusionales, de las mismas variables (PtiO₂, PPC, PIC, PAM y EtCO₂ eran medidas de forma continua en cada hora).

Los niveles de láctico en sangre arterial y la relación PaO₂/FiO₂ únicamente se midieron basales y a las 24 h postransfusional.

Los niveles de hemoglobina se midieron en tres ocasiones: a nivel basal, a las 3 y 24 h post-transfusión.

5. Análisis estadístico:

Cálculo del tamaño muestral:

Aceptando un error alfa de 0,05 y un error beta de 0,20, en el contraste unilateral, y asumiendo una desviación estándar de 10, sólo son requeridos 15 pacientes en cada grupo, para detectar una diferencia igual o superior a 5 mmHg en la PtiO₂ - desde 10 mmHg, que es el valor usualmente más bajo a 15 mmHg, considerado un valor seguro de normoxia.

Se calculaba la media de los valores de cada variable fisiológica (PtiO₂, PPC, PIC, PAM, EtCO₂, láctico, PaO₂/FiO₂ y niveles de hemoglobina) medidos en cada intervalo de tiempo, y se usó la media \pm desviación estándar tras confirmar que las variables tenían una distribución normal.

El valor de la PtiO₂ se monitorizaba de forma continua en cada hora y se medían las variaciones de PtiO₂ en cada intervalo de tiempo y las variaciones de la PtiO₂ en respuesta a la transfusión de hemáties.

Se dividió la muestra (N=66) en cuartiles acorde con la duración del tiempo de almacenamiento y se realizó una comparación entre grupos y otra intragrupos:

Comparación entre grupos (Intergrupos):

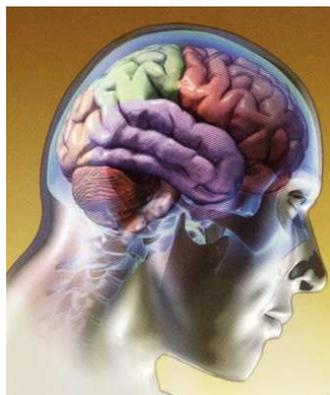
Las diferencias entre los valores basales y los valores del seguimiento continuo y horario de cada variable entre los cuatro grupos fue llevado a cabo mediante un análisis ANOVA con la corrección de Bonferroni.

Comparación intragrupos:

Dentro de cada grupo se utilizó un paired test (T test) para comparar los valores de PtiO₂ y de las demás variables postransfusionales respecto al basal.

Los test compararon las medias de los valores de las variables post-transfusionales con el valor basal (previo a la transfusión) aceptando una $p \leq 0,05$, para determinar la significación estadística.

Los análisis estadísticos se realizaron usando el programa estadístico SPSS 14.0; SPSS; Chicago, IL.



Resultados

102 Pacientes fueron evaluados durante el periodo de tiempo de dos años y medio que duró el estudio. 21 Pacientes fueron excluidos: 5 por sangrado, 10 por mal funcionamiento del catéter medidor de PtiO₂ y 6 por inestabilidad hemodinámica y/o respiratoria. Se transfundieron un total de 105 unidades de concentrados de hematíes. 27 pacientes (40,9%) recibieron 1 unidad de sangre y 39 pacientes (59,1%), recibieron 2 unidades.

El tiempo medio de almacenamiento de las bolsas de sangre era de $16,0 \pm 8,8$ (4-42) días.

Además se encontraron diferencias importantes en las variables medidas en situación basal y el tiempo de almacenamiento de los concentrados de hematíes, comparando los tiempos de 16 ± 9 días y $11 \pm 6,5$ días entre los hombres (N=66) y mujeres (N=15), por lo que se decidió tras verificar que esto no cambiaba el resultado final, retirar a las mujeres del estudio.

Los datos se analizaron tras dividir a los pacientes en cuatro grupos homogéneos (cuartiles) respecto al tiempo de almacenamiento de las unidades transfundidas (<10 días, 10-14 días, 15-19 días y >19 días).

Se comprobó que no había diferencias entre las variables basales medidas, resultados clínicos(incluyendo mortalidad y tiempo de estancia), entre los cuatro grupos de pacientes, excepto en el tiempo medio de almacenaje de la bolsa, por lo tanto, los cuatro grupos eran homogéneos a nivel basal(Tabla 6 y 7).

En estas tablas, se refleja el total de pacientes divididos en cuartiles, según el tiempo de almacenamiento de la sangre transfundida y se comprueba la homogeneidad de la muestra ya que no existen diferencias intergrupos, en las distintas variables estudiadas.

La transfusión producía un aumento significativo sobre el nivel basal de la hemoglobina ($88,8 \pm 7,7$ g/L a $102,4 \pm 9,9$ g/L; $p < 0,01$).

Se midieron los niveles de PtiO₂, al final de la transfusión, a la hora a las 2h, a las 3h, a las 4h, a las 5h y hasta 6 h después del final de la transfusión y se observó un aumento significativo de la PtiO₂ respecto del valor basal en todos los pacientes excepto en los que recibieron sangre con un tiempo de almacenamiento mayor a 19 días (Tabla 8 y Gráfico 6A).

En la Tabla 8 se expresan las distintas variables estudiadas, según el tiempo de almacenamiento de las bolsas de sangre transfundidas y la evolución de dichas variables en el tiempo (basal, al final de la transfusión y en los intervalos horarios desde 1 hora a 24 horas tras la transfusión) y se objetiva como la variable $Pt\text{O}_2$ incrementa significativamente en todos los grupos excepto en los que se transfunde sangre almacenada más de 19 días.

En el Gráfico 6 se detalla la división de la muestra (N=66) en 4 grupos, acorde al tiempo de Almacenamiento (ver leyenda). En el Gráfico 6 A se expresan los cambios en valores absolutos (mmHg) de la $Pt\text{O}_2$, desde el nivel basal (B) y hasta el final de la transfusión (E) y en las horas sucesivas (1 h a 24 h). Se observa que, excepto el grupo de pacientes transfundidos con sangre "vieja" (> 19 días de Tiempo de Almacenamiento), todos los demás grupos incrementa la $Pt\text{O}_2$ en algunos de los intervalos.

El incremento relativo de la $Pt\text{O}_2$ (% que aumenta la medida basal) al final de la transfusión, se relaciona de forma inversa con el tiempo de almacenamiento de los concentrados transfundidos, aunque no se ha encontrado que dicha relación sea estadísticamente significativa:

Con tiempo de almacenamiento menor a 10 días el incremento relativo de PtiO₂ postransfusional, respecto a la basal era de un 37,1%, 10-14 días: 17,8%, de 15 a 19 días: 10,2% y en las bolsas con tiempo de almacenamiento mayor a 19 días:5,4% .Sin embargo, en el periodo inmediatamente pos-transfusión no se encontraron diferencias cuando se realizó la comparación entre grupos (Gráfico 6B).

En este gráfico se expresa el cambio porcentual (%) de la PtiO₂ desde el nivel basal, en cada uno de los 4 grupos de pacientes. Se observa que al final de la transfusión (E) el incremento porcentual es inverso al tiempo de almacenamiento, es decir, la sangre más joven es la que mayor incremento porcentual produce en la PtiO₂ , en cambio, la más vieja, es la que menor incremento porcentual produce.

También, se monitorizaron de forma continua, antes y después de la transfusión, la PIC, TAM, PPC, temperatura cerebral y EtCO₂, no hallándose diferencias durante el periodo de observación (Tabla 8).Así mismo, tampoco se encontraron cambios en los niveles de lactato ni en la relación PaO₂/FiO₂ (Tabla 9), manteniendo en todos los intervalos de tiempo SaO₂ 97%.

Tampoco se encontró relación estadísticamente significativa entre las variaciones de PtiO₂ con respecto a las variaciones de PIC, PPC, TAM, EtCO₂, SaO₂, Hb, PaO₂/FiO₂ y los niveles de láctico sanguíneos.

TIEMPO DE ALMACENAMIENTO DE HEMATIES

	Muestra N= 66	< 10 días N= 18	10 – 14 días N= 15	15 – 19 días N= 17	> 19 días N= 16	valor p
<i>Valores basales</i>						
Edad (años)	33 ± 14	31 ± 17	37 ± 14	36 ± 13	30 ± 12	0.19
APACHE II	15.2 ± 4.4	17.2 ± 5.1	14.7 ± 3.2	15.4 ± 3.8	13.4 ± 4.7	0.81
ISS	30 ± 8	33.1 ± 9.5	30 ± 6.4	29 ± 5.1	27.3 ± 9.6	0.18
GCS	5.7 ± 1.9	5.3 ± 1.8	6.5 ± 0.8	5.5 ± 2	5.8 ± 2.4	0.30
TCDB	3.5 ± 1.4	3.1 ± 1.1	3.5 ± 1.6	3.9 ± 1.4	3.4 ± 1.5	0.44
PAM (mm Hg)	93.1 ± 10.8	92.8 ± 9.3	92.3 ± 13.1	94.2 ± 10	93.1 ± 10.8	0.97
PIC (mm Hg)	15 ± 6	12.6 ± 6	16.3 ± 6.4	16.1 ± 6.5	15.3 ± 5.1	0.25
PPC (mm Hg)	78.1 ± 10.9	80.2 ± 10.4	76 ± 12.4	78.1 ± 8.7	77.5 ± 12.4	0.74
PtiO ₂ (mm Hg)	24.2 ± 9.7	21.3 ± 7.7	24.4 ± 10.4	26.2 ± 11	25 ± 10	0.49
EtCO ₂ (mm Hg)	33.2 ± 3.7	33.3 ± 3.1	32.4 ± 4.7	33.1 ± 3.5	34.1 ± 3.7	0.65
StO ₂ (%)	99.5 ± 1	99.9 ± 0.5	99.2 ± 1.5	99.7 ± 0.6	99.3 ± 1.3	0.17
PaO ₂ / FiO ₂	295 ± 123	262 ± 99	337 ± 136	306 ± 112	280 ± 144	0.34
Temperatura Intracerebral (°C)	37.4 ± 1	37.3 ± 0.5	37.3 ± 0.9	37.2 ± 1	37.4 ± 1	0.94

TIEMPO DE ALMACENAMIENTO DE HEMATÍES

	Muestra	< 10 días	10 – 14 días	15 – 19 días	> 19 días	valor p
	N: 66	N: 18	N: 15	N: 17	N: 16	
Lactato (mMol/L)	1 ± 0.4	1.1 ± 0.5	0.9 ± 0.3	1 ± 0.4	1 ± 0.5	0.62
Días de evolucion	4.4 ± 2.1	4.5 ± 2	4.3 ± 2.4	4 ± 2.2	4.9 ± 2.1	0.70
Hemoglobina (g/L)	88.8 ± 7.7	87.4 ± 8.3	87.1 ± 8	90.6 ± 6.2	90.1 ± 8.4	0.43

Tabla 6: Características basales de los pacientes según tiempo de almacenamiento de sangre transfundida (en cuartiles).

	TIEMPO DE ALMACENAMIENTO DE HEMATÍES					
	Muestra total N= 66	< 10 días N= 18	10 – 14 días N= 15	15 – 19 días N= 17	> 19 días N= 16	valor p
<i>Variables relacionadas con transfusion</i>						
RBC transfundidos (unidades)	1.6 ± 0.5	1.5 ± 0.5	1.7 ± 0.4	1.6 ± 0.4	1.5 ± 0.5	0.46
Tiempo almacenamiento (días)	16 ± 9	7 ± 1.8	12.2 ± 1.2	16.4 ± 0.9	29.2 ± 6	0.0001
<i>Resultado clinico</i>						
Mortalidad en ICU n (%)	7 (10.6)	3 (16.7)	2 (13.3)	0	2 (12.5)	0.40
Mortalidad Hospitalaria n (%)	8 (12.1)	3 (16.7)	3 (20)	0	2 (12.5)	0.31
LOS ICU (días)	25 ± 18	25 ± 11	20 ± 10	33 ± 19	20 ± 10	0.76
LOS Hospital (días)	75 ± 50	68 ± 34	74 ± 56	93 ± 61	63 ± 44	0.32
GOS 6 meses	2.8 ± 1	2.5 ± 1	3.2 ± 1	2.7 ± 0.8	2.9 ± 0.9	0.18

Tabla 7: Variables y resultados clinicos relacionados con la transfusion.

Tesis Doctoral
Carmen M^a Ferrándiz Millón

Grupos	Basal	Tras Transf	1 hora	2 horas	3 horas	4 horas	5 horas	6 horas	12 horas	24 horas
<i>PtiO₂ (mm Hg)</i>										
< 10 días (N:18)	21.3 ± 7.7	26.1 ± 6.3*	24.6 ± 7.2*	24.6 ± 7.3*	25.3 ± 8.8*	22.8 ± 9.8	22.4 ± 8.6	23.2 ± 8.7	19.6 ± 7.9	19.3 ± 6.8
10 – 14 días (N:15)	24.4 ± 10.4	27.3 ± 9.4*	27 ± 11*	27.5 ± 10*	29 ± 11*	27.4 ± 11.2*	26.5 ± 10.2	24 ± 9.4	24.7 ± 8.8	25.3 ± 12.3
15 – 19 días (N:17)	26.2 ± 11	28 ± 12	28.5 ± 12.4	28.6 ± 11.5*	30 ± 11.8*	29.4 ± 10*	30.5 ± 11.5*	30.2 ± 11.5*	29.5 ± 14.2	28.4 ± 13
> 19 días (N:16)	25 ± 10	25.2 ± 9.8	27.1 ± 8.3	26.4 ± 7	26.6 ± 7.3	26.5 ± 7.1	27.3 ± 7.1	28.4 ± 8	26.2 ± 8.7	27.3 ± 9.3
<i>Presion intracraneal (mm Hg)</i>										
< 10 días (N:18)	12.6 ± 6	13.7 ± 5.6	13.3 ± 5.1	13.2 ± 5	13.1 ± 5.1	17.1 ± 10.5	13.3 ± 4.3	17.1 ± 10	15.6 ± 14.8	16 ± 9.5
10 – 14 días (N:15)	16.3 ± 6.4	14.3 ± 6	15.7 ± 6.3	15.4 ± 5.6	15.1 ± 6	15.2 ± 5.3	17 ± 6.3	16.8 ± 7	14 ± 5.4	12.8 ± 4.2
15 – 19 días (N:17)	16.1 ± 6.5	15.5 ± 6	15.2 ± 5.5	14.6 ± 6.1	15.1 ± 6.7	16.4 ± 6.5	16.1 ± 7.3	14.8 ± 6	15.2 ± 4.7	15.6 ± 5.5
> 19 días (N:16)	15.3 ± 5.1	16.1 ± 4.4	15.5 ± 4.6	16.1 ± 4.6	14.3 ± 4.9	15.3 ± 4.1	14.7 ± 4.4	14.6 ± 5.2	15 ± 6.3	16 ± 6
<i>Presion de perfusion cerebral (mm Hg)</i>										
< 10 días (N:18)	80.2 ± 10.4	83.4 ± 9.3	81.8 ± 6.7	83.3 ± 8.4	84.6 ± 7.7	82 ± 11.7	84.7 ± 6.5	78.1 ± 7	82 ± 10.4	79 ± 11
10 – 14 días (N:15)	76 ± 12.4	84.2 ± 13.8*	77.8 ± 11.7	79 ± 12.5	80.2 ± 14.3	81.1 ± 13.5	81 ± 15	78.1 ± 13.5	81.1 ± 18	82.6 ± 14.8
15 – 19 días (N:17)	78.1 ± 8.7	83.2 ± 11*	82.4 ± 12	81.8 ± 9.6	80. ± 8.6	80 ± 10.6	80.7 ± 11.5	80.7 ± 7.6	79 ± 11	78.8 ± 11.7
> 19 días (N:16)	77.5 ± 12.4	75.3 ± 8.8	76 ± 9.5	77.4 ± 8.8	80.7 ± 14.6	76.6 ± 12.6	76.5 ± 9.2	77.3 ± 10.1	80.5 ± 12.6	76.7 ± 12
<i>CO₂ Espirado (mm Hg)</i>										
< 10 días (N:18)	33.3 ± 3.1	34.6 ± 3.6	35.4 ± 4.4	35 ± 4	34.7 ± 3.1	35.6 ± 4*	35.1 ± 4.1	35 ± 3.6	34.3 ± 4	33.5 ± 4.6
10 – 14 días (N:15)	32.4 ± 4.7	33.4 ± 3	32.5 ± 3.5	33 ± 4.3	32.4 ± 5.3	32.2 ± 4.5	33 ± 4.2	32.5 ± 4.3	32 ± 4.6	33 ± 4
15 – 19 días (N:17)	33.1 ± 3.5	33 ± 4	33 ± 4.2	32.8 ± 4	33.3 ± 4.1	33.5 ± 4.5	34.1 ± 4.3	34 ± 3.8	32.8 ± 4.6	34.1 ± 4.4
> 19 días (N:16)	34.1 ± 3.7	35.3 ± 3.4	34.6 ± 3.5	34.1 ± 3	34.2 ± 3.2	33.6 ± 3.4	34.3 ± 3.3	33.4 ± 3.1	33 ± 3.8	35.4 ± 6

Grupos	Basal	Tras Transf	1 hora	2 horas	3 horas	4 horas	5 horas	6 horas	12 horas	24 horas
<i>Temperatura Intracerebral (°C)</i>										
< 10 días (N:18)	37.3 ± 0.5	37.3 ± 0.7	37.3 ± 0.8	37.2 ± 0.8	37.2 ± 0.8	37.3 ± 0.8	37.5 ± 0.8	37.5 ± 0.8	37.6 ± 1	37.5 ± 0.8
10 – 14 días (N:15)	37.3 ± 0.9	37.1 ± 0.8	37.1 ± 0.7	37.1 ± 0.6	37.1 ± 0.6	37.3 ± 0.9	37.3 ± 0.9	37.1 ± 0.5	37.2 ± 0.5	37.6 ± 1
15 – 19 días (N:17)	37.2 ± 1	37.1 ± 1.1	37.2 ± 1	37.2 ± 0.9	37.3 ± 1	37.3 ± 0.9	37.3 ± 0.8	37.2 ± 0.9	37.3 ± 1	37.3 ± 1
> 19 días (N:16)	37.4 ± 1	37.5 ± 0.9	37.6 ± 0.7	37.6 ± 0.7	37.6 ± 0.6	37.6 ± 0.7	37.7 ± 0.7	37.7 ± 0.7	37.4 ± 0.7	37.4 ± 0.9

Tabla 8. Evolución en el tiempo de las variables cerebrales desde el valor basal a 24 horas tras la transfusion, según el tiempo de almacenamiento de las bolsas de hemáties. Valores expresados en media ± ds. Tras Transf = al final de la transfusión; horas = horas tras transfusion; PaO₂ = Presión arterial de oxígeno; FiO₂ = Fracción inspirada de oxígeno;*p < 0.05 respecto al valor basal.

Grupos	Basales	24 horas
Hemoglobina (g/L)		
< 10 días (N:18)	87.3 ± 8.2	98.8 ± 6.9*
10 – 14 días (N:15)	87.0 ± 7.9	105.0 ± 9 *
15 – 19 días (N:17)	90.6 ± 6.1	102.0 ± 10*
> 19 días (N:16)	90.1 ± 8.4	103.6 ± 12*
Lactato (mMol/L)		
< 10 días (N:18)	1.1 ± 0.4	0.9 ± 0.4
10 – 14 días (N:15)	0.8 ± 0.2	1.1 ± 0.6
15 – 19 días (N:17)	1.0 ± 0.4	1.0 ± 0.5
> 19 días (N:16)	1.0 ± 0.5	0.9 ± 0.3
PaO₂ / FiO₂		
< 10 días (N:18)	262 ± 98	311 ± 90
10 – 14 días (N:15)	337 ± 136	263 ± 117
15 – 19 días (N:17)	319 ± 101	334 ± 102
> 19 días (N:16)	280 ± 143	268 ± 122
CO₂ espirado (mm Hg)		
< 10 días (N:18)	33.3 ± 3.1	33.5 ± 4.6
10 – 14 días (N:15)	32.4 ± 4.7	33.0 ± 4.0
15 – 19 días (N:17)	33.1 ± 3.5	34.1 ± 4.4
> 19 días (N:16)	34.1 ± 3.7	35.4 ± 6.0

Tabla 9. Variación de los valores de la oxigenación desde los niveles basales hasta 24 h post-transfusión, relacionados con el tiempo de almacenamiento de las bolsas. Valores expresados en media ± ds. *p < 0.05 respecto al valor basal.

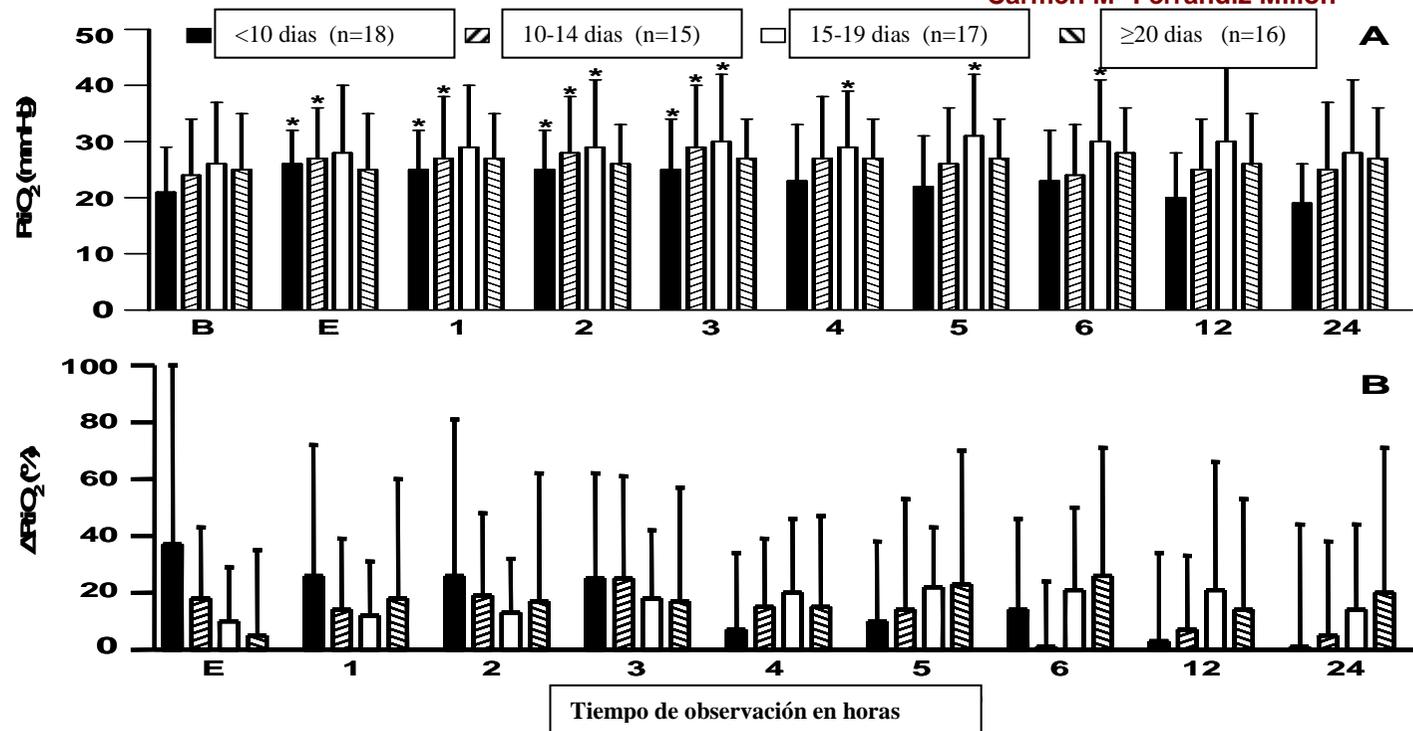
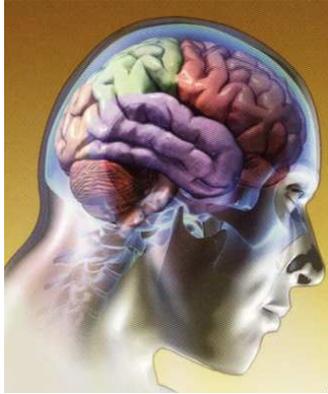


Gráfico 6. Evolución en el tiempo de la PtiO₂ en valores absolutos (A) cambios respecto al basal (ΔPtiO₂)(B) en un periodo 24h en pacientes con TCE grave tras TSA con distinto tiempo de almacenamiento. *p < 0.05, respecto al valor basal. No se observaron diferencias significativas entre grupos.



Discusión

1. Resumen metodológico y principal conclusión:

En esta tesis se evalúan los efectos de la transfusión de concentrados de hematíes, con diferente tiempo de almacenamiento, sobre la oxigenación tisular cerebral en pacientes con trauma craneal severo. Estos efectos se midieron usando una sonda de PtiO₂ intracerebral con un periodo de observación de datos de 24 h. Los pacientes se dividieron en cuatro grupos homogéneos, de acuerdo con el tiempo de almacenamiento de los concentrados de hematíes.

El principal hallazgo encontrado fue que la transfusión de concentrados almacenados menos de 19 días incrementaba significativamente los niveles de PtiO₂ respecto a los basales y en diferentes intervalos de tiempo hasta 6 horas tras la transfusión. Por el contrario, la transfusión de sangre almacenada 19 días o más no incrementaba de forma significativa la oxigenación cerebral durante el periodo de observación, que duró 24 h post-transfusión, en ninguno de sus intervalos.

No obstante, el análisis de los datos reveló que no hay diferencias entre grupos en los valores medios de PtiO₂ en cualquiera de los intervalos observados (no diferencias intergrupos).

Por lo tanto, se obtiene como principal conclusión de este trabajo, que:

El incremento relativo de la PtiO₂ al final de la transfusión se correlaciona de forma inversa con el tiempo de almacenamiento, aunque estas diferencias no alcanzan la significación estadística (Gráfico 6B). Sin embargo, sólo los pacientes transfundidos con sangre almacenada por más de 19 días [29 ± 2 días] (tabla 8) no incrementaron la PtiO₂ respecto a su valor basal durante el periodo de observación del estudio(Gráfico 6A).

2. Mecanismos que explican los efectos adversos de un tiempo de almacenamiento prolongado:

La transfusión de hematíes puede incrementar la oxigenación tisular, no sólo como un transportador de oxígeno, sino también como un sensor de oxígeno con la capacidad de regular el flujo sanguíneo microvascular, mediante la liberación de vasodilatadores como el óxido nítrico.

De este modo, un tiempo de almacenamiento prolongado puede reducir la liberación, por hipoxia, de estos vasodilatadores por las células rojas sanguíneas afectando su capacidad de regular el flujo (79).

Como se detalla exhaustivamente en el apartado, “Influencia del tiempo de almacenamiento sobre la eficacia de la transfusión”, de la introducción de esta tesis, hay mecanismos metabólicos y bioquímicos (lesión por almacenamiento) lo que dificulta su función tras la transfusión (73,82) y explican porqué la sangre almacenada más de 19 días no incrementa la oxigenación tisular cerebral.

Durante las dos primeras semanas de almacenamiento, se pierde la mayoría del 2,3 difosfoglicerato de las células rojas sanguíneas (114). Esto produce un aumento de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y como consecuencia disminuye la capacidad de los eritrocitos transfundidos para liberar oxígeno a los tejidos (73,82). Además el difosfoglicerato juega un papel esencial en la estabilidad de la membrana regulando las interacciones entre las dos capas de la membrana y el esqueleto subyacente (115).

Otra alteración característica de la sangre almacenada es el cambio de su forma biconcava normal hacia un equinocito. Como resultado el hematíe adopta una forma de superficie irregular, con pérdida de la capacidad de deformarse y aumento de la fragilidad osmótica, lo que produce un incremento de la concentración y de la viscosidad sanguínea y por lo tanto se produce atrapamiento de los hematíes en el torrente sanguíneo.

Estos cambios en la deformabilidad del hematíe y en la viscosidad sanguínea se han relacionado también con la reducción de los niveles de ATP debidos al almacenamiento prolongado (116), aunque hay que tener en cuenta que los niveles de ATP sólo descienden un 60%, respecto al inicial, tras 4-5 semanas, permaneciendo los niveles de ATP en los eritrocitos cercanos a la normalidad por lo menos 21 días (114) y aunque los niveles de ATP se reestablecen en horas tras la transfusión, por consumo de adenosina del plasma, esto debe ser tenido en cuenta ya que se transfunde generalmente para incrementar la disponibilidad inmediata de oxígeno.

El tiempo medio de almacenamiento de las unidades de sangre más viejas (>19 días) transfundidas en este estudio era de 29.2 ± 6 días, una proporción significativa de las células rojas sanguíneas de estas unidades pueden haber perdido su capacidad, mediada por ATP, de aumentar el flujo sanguíneo y consecuentemente la oxigenación tisular (73,79).

Todos estos factores fomentan la pérdida de la deformabilidad de los eritrocitos, lo que favorece su atrapamiento en la microcirculación.

El incremento de la viscosidad de la sangre, causado por la transfusión puede inducir la liberación del vasodilatador endotelial (óxido nítrico), lo que mejora la densidad capilar funcional (65,66), pero la fragilidad de las células rojas sanguíneas aumenta durante el tiempo de almacenamiento de las bolsas a transfundir, lo que favorece la hemólisis y libera hemoglobina, que actúa secuestrando y reduciendo los niveles de óxido nítrico y como consecuencia produce un efecto vasoconstrictor (79) que es particularmente grave en los pacientes neurotraumatizados que son muy vulnerables al compromiso microvascular.

En un estudio experimental de hemodilución en ratones, el aumento moderado de la viscosidad sanguínea por aumento del hematocrito, se derivaba en un incremento de la perfusión y una disminución de la resistencia perivascular (66). Este efecto mediado por el óxido nítrico está anulado en los ratones tratados con N- nitro-L- arginina metilester (L-NAME) y en los que tienen un déficit en la síntesis de óxido nítrico endotelial (66).

Por último, otros mecanismos pueden estar también implicados. Las células rojas de la sangre almacenada secretan citoquinas y otras sustancias que empeoran la lesión de las células rojas, por el almacenamiento (89). Cuando se almacenan las células rojas junto a las células sanguíneas blancas, se incrementa la adhesión de las células rojas al endotelio vascular en humanos (89). Ambos mecanismos pueden comprometer el flujo de sangre en la microcirculación cerebral, sobre todo en pacientes especialmente vulnerables, como son el traumatismo craneales graves.

Sin embargo, estos mecanismos parecen estar reducidos o incluso abolidos tras la desleucocitación de los concentrados de hematíes almacenados.

Por lo tanto, la conclusión de esta tesis, que relaciona de forma inversa el incremento relativo de $PtiO_2$ con el tiempo de almacenamiento de la sangre transfundida, se explicaría porque estos eritrocitos probablemente tenían disminuidos los niveles de DGP y ATP, lo que incrementaba su rigidez y reducía su capacidad de fluir por los vasos, favoreciendo su atrapamiento en la microcirculación y reduciendo su capacidad de oxigenar los tejidos.

Además se observa que no aumenta la $PtiO_2$ cerebral tras la transfusión de concentrados de hematíes almacenados por más de 19 días (Gráfico 6), aparentemente la transfusión de sangre “vieja” carece de efecto perjudicial para la oxigenación tisular cerebral (no la reduce, aunque tampoco la aumenta), esto se podría explicar por un mecanismo vasodilatador mediado por el óxido nítrico para incrementar la perfusión y reducir las resistencias.

3. Discusión de publicaciones previas:

Los estudios publicados acerca de los efectos de la transfusión de hematíes sobre la oxigenación tisular, en modelos animales y humanos, han mostrado resultados discordantes:

-En ratas, los eritrocitos humanos almacenados 2-3 semanas y con un contenido casi inexistente de 2,3 DPG, y los almacenados durante sólo 2-6 días(eritrocitos frescos) tenían una eficacia similar en el mantenimiento de la oxigenación intestinal.(117).

-Por otro lado, Tsai y cols (64) encontraron que la respuesta microvascular a la transfusión sanguínea alogénica fue significativamente mejor en hamsters, a los que se transfundía sangre fresca (menos de 3 días de almacenamiento) con respecto a cuando se transfundían concentrados almacenados 28 días.

Los concentrados almacenados más tiempo reducen el flujo microvascular y la densidad capilar funcional y como resultado hay menor extracción de oxígeno microvascular y menores niveles de oxígeno tisular, que cuando se transfunden concentrados frescos (64).

-En un modelo animal reciente, la sangre almacenada dos semanas antes de la transfusión fue incapaz de mejorar la oxigenación tisular, lo que sugería que el largo tiempo de almacenamiento perjudicaba a la microcirculación.(97).

-En pacientes críticos, la transfusión tanto de sangre fresca como de sangre vieja afecta a dos marcadores indirectos de oxigenación tisular, el pH gástrico intramucoso y pCO₂. Un estudio reciente realizado en pacientes sépticos, encontró que la sangre almacenada más de 15 días desciende el pH gástrico intramucoso, sugiriendo isquemia visceral.

-Recientemente, Smith y cols (41) han demostrado que una sola bolsa de concentrados de hematíes se asocia a un incremento precoz de la PtiO₂ (una hora postransfusional), en la mayoría de pacientes (74%) con TCE grave o hemorragia subaracnoidea.

-Recientemente se ha publicado un estudio español, que ha demostrado con una muestra de 60 pacientes con TCE grave que la transfusión de células rojas produce incrementos prolongados de oxigenación cerebral (42). Estos hallazgos fueron especialmente

relevantes ya que se midió la PtiO₂ de forma directa y no se utilizaron marcadores indirectos (49,117,118).

4. PtiO₂ una medida directa y exacta de la oxigenación cerebral:

Los resultados contradictorios de los distintos estudios, podrían ser debidos, al menos en parte, a la falta de técnicas apropiadas de monitorización clínica para la valoración exacta de la oxigenación tisular. Muchos estudios clínicos utilizan marcadores indirectos de oxigenación tisular para medir la eficacia de la sangre transfundida, como son el consumo sistémico de oxígeno, tonometría gástrica, láctico en sangre y los niveles del exceso de bases.

La presión tisular de oxígeno cerebral ha sido utilizada, de forma exitosa, para reconocer episodios severos de hipoxia o isquemia cerebral, teniendo como ventaja que no es un marcador subrogado, sino que es una medida directa de la oxigenación tisular cerebral.

Esta técnica ha sido validada y, por lo tanto, es una buena herramienta para demostrar de forma directa los efectos de la transfusión sobre el consumo de oxígeno en el tejido cerebral.

5. Limitaciones para este estudio:

1. La PtiO₂ puede no ser una herramienta precisa para demostrar los efectos de la transfusión sobre el consumo de oxígeno por los tejidos. No obstante, hay estudios previos que ha demostrado de forma consistente un incremento de la PtiO₂ tras la transfusión de concentrados de hematíes en pacientes con daño cerebral severo (41,42). De este modo, la medida de la PtiO₂ parece ser la mejor herramienta disponible, en la actualidad, para valorar los cambios en la oxigenación cerebral asociados a la transfusión de concentrados de hematíes.

2. Además del tiempo de almacenamiento de los concentrados, debe de haber otras variables que expliquen la asociación entre la sangre transfundida y el incremento de PtiO₂.

En un estudio previo (42), se ha demostrado que el nivel basal de PtiO₂ es la única variable asociada con el incremento de la PtiO₂ tras la transfusión sanguínea. Sin embargo, en este estudio, las variables basales de los cuatro grupos eran homogéneas (Tabla 6 y 8), incluyendo PtiO₂.

Además el incremento de PtiO₂ no es acompañado de un aumento paralelo de las otras variables (Tabla 8), lo que sugiere una relación inversa entre el incremento de la PtiO₂ y el tiempo de almacenamiento de las células rojas sanguíneas (Gráfico 6).

Desafortunadamente el escaso número de pacientes incluidos en cada grupo impide una evaluación más precisa de los posibles efectos del tiempo de almacenamiento de la sangre sobre las variaciones de PtiO₂.

3. Como en muchas unidades neuroquirúrgicas, el catéter para medir PtiO₂ fue colocado en cerebro no lesionado, no pudiendo predecir su comportamiento en el cerebro lesionado, ya que PtiO₂ es una medida focal que no refleja los cambios que están teniendo lugar en otras áreas cerebrales. Sin embargo, el objetivo de este estudio no era evaluar la eficacia de la transfusión sobre áreas con daño cerebral (áreas de penumbra), por lo que medir las variaciones de PtiO₂ en áreas cerebrales no lesionadas, era suficiente para el propósito de este estudio.

4. La eficacia de la transfusión debería ser calculada en términos de consumo de oxígeno. Es posible que la PtiO₂ resulte de la interacción entre el flujo sanguíneo cerebral (CBF), la presión arterial de oxígeno y la fracción de extracción de oxígeno (119). Algunos estudios apoyan la idea de que la PtiO₂ es, en parte, una forma de medir la perfusión microvascular cerebral (120) y por lo tanto se puede concebir la PtiO₂ como una medida indirecta del consumo de oxígeno cerebral.

5. Los pacientes que se han incluido en este estudio estaban estables, por lo que podría ser, que el consumo de oxígeno cerebral no fuese dependiente de las reservas de oxígeno, como nos sugieren los niveles de lactato normales en sangre. Por lo tanto, nuestros resultados podrían no ser necesariamente extrapolables a pacientes con dependencia consumo de oxígeno/transporte de oxígeno.

6. La transfusión de concentrados de hematíes se sigue de un incremento de la PtiO₂ cerebral en diferentes intervalos de tiempo en los primeros tres grupos de pacientes, en el último grupo no incrementa. Sin embargo, un análisis intergrupos puso de manifiesto que no había diferencias en los valores medios de PtiO₂, en los

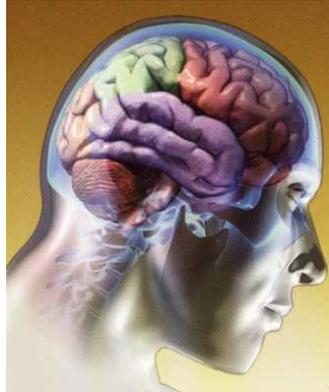
diferentes periodos de tiempo de observación, probablemente por el escaso número de pacientes en cada grupo.

7. Aunque los pacientes que recibieron concentrados con menor tiempo de almacenamiento (7 ± 1.8 días, Gráfico 6B) , cuando se comparaba con los otros grupos, mostraron mayor incremento de la PtiO₂ a la tercera hora postransfusional, después esta diferencia era menos evidente, lo que sugiere la posible influencia de múltiples variables que no controladas, relacionadas con el manejo en pacientes críticos.

A este respecto, es importante señalar que hay muchos estudios en los que unicamente se mide el efecto de la transfusión de concentrados de hematíes inmediatamente post-transfusión.

8. La mejoría de la oxigenación del tejido cerebral, en los tres grupos que recibieron concentrados con un tiempo de almacenamiento menor a 19 días, fue transitorio y no persistió a las 24 h post-transfusión.

Finalmente hay que subrayar que este estudio no se ha hecho con el deseo ni con la intención de probar que la transfusión de eritrocitos es una manera arraigada y establecida para incrementar la oxigenación cerebral.



Conclusiones

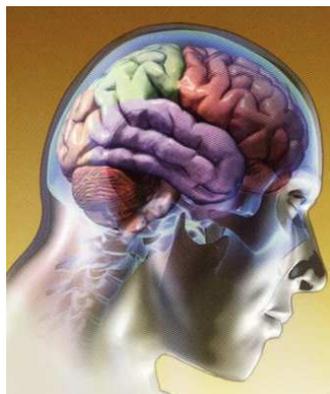
DE LOS RESULTADOS DEL TRABAJO SE HAN OBTENIDO LAS SIGUIENTES CONCLUSIONES:

1. En resumen, los resultados sugieren que el tiempo de almacenamiento de los concentrados de hematíes, transfundidos a los pacientes con trauma craneal grave, influye en sus efectos sobre la oxigenación cerebral y que la transfusión de hematíes almacenados más de 19 días no incrementa la oxigenación cerebral, medida mediante PtiO₂.

2. Por el contrario, la transfusión de concentrados de hematíes con corto tiempo de almacenamiento conlleva un incremento de la oxigenación cerebral respecto a los valores basales; este efecto fue observado en diferentes intervalos postransfusionales, siendo más evidente inmediatamente después de la transfusión y desapareciendo a las 24 h tras la transfusión.

3. Estos datos no permiten concluir que el tiempo de almacenamiento de la sangre mayor de 19 días es peor que la sangre almacenada menos de 19 días.

4. Para corroborar estos resultados, son necesarias investigaciones posteriores en relación a los efectos del tiempo de almacenamiento de la sangre sobre la oxigenación tisular tras la transfusión.



Bibliografía

1. Shapiro M, Gettinger A, Howard L, Napolitano L, Levy M, Abraham E et al. Anemia and blood transfusion in trauma patients admitted to the intensive care unit. *J Trauma* 2003;55:269-274.

2. Le Roux PD, Elliot JP, Winn HR. Blood transfusion during aneurysm surgery. *Neurosurgery* 2001;49:1068-1074.

3. Yamada S, Koizumi A, Iso H, Wada Y, Watanabe Y, Date C, Yamamoto A, Kikushi S, Inaba Y, Toyoshima H, Kondo T, Tamokoshi A and JACC Study Group. Risk factors for fatal subarachnoid hemorrhage: the Japan Collaborative Cohort Study. *Stroke* 2003;34:2781–2787.

4. Yamada S, Koizumi A, Iso H, Wada Y, Watanabe Y, Date C et al and JACC Study Group (2005) History of blood transfusion before 1990 is a risk factor for stroke and cardiovascular diseases: the Japan collaborative cohort study (JACC study). *Cerebrovasc Dis* 20:164–171.

5. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Plagiarello G et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial on transfusion requirement in critical care. *N Engl J Med* 1999;340: 409-417.
6. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A et al. Anemia and blood transfusion in Critical Care. *JAMA* 2002;288:1499-1507.
7. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusión in critically ill patients. *JAMA* 2002; 288: 1499-1507.
8. Spahn DR, Cerny V, Coast T, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Gordini G et al. Management of bleeding following major trauma: a European Guideline. *Critical Care* 2007;11:R17.
9. American College of Surgeons Committee on Trauma. *Advanced Trauma Life Support for Physicians*, 7th edition. Chicago;2004.

10. Bennet, B.R., Jacobs, L.M., Schwartz, R.J. Incidence, costs and DRG-based reimbursement for Traumatic Brain Injured patients: a 3 year experience. *J Trauma* 1989; 29(5):256-265.

11. Vasquez-Barquero, A., Vasquez-Barquero, J.L., Trigueros, F., y col. Morbimortalidad de los traumatismos craneoencefálicos: estudio epidemiológico en Cantabria. *Neurología* 1990;5(7):265-270.

12. Klauber, M.R., Barret-Connor, E., Marshall, L.F., et al. The epidemiology of head injury: a prospective study of an entire community- San Diego County, California 1978. *Am J Epidemiol* 1981; 113(5):500-509.

13. Murillo, F., Gilli, M., Muñoz, M.A. Epidemiología del traumatismo craneoencefálico. En Net A, Marruecos-Sant L, Traumatismo craneoencefálico grave. Springer Verlag Ibérica. Barcelona.1996; pp: 1-9.1996.

14. Bruma, G.J., Muizelaar, J.P., Young, H.F.: Demonstration of early ischemia after head injury. *J. Neurosurg* 1991; 74: 364-365.

15. Graham, D.I., Adams, J.H., Doyle, D.: Ischaemic brain damage in fatal non-missile head injuries. *J Neurol Sci* 1978; 39: 213-234.
16. Cooper, P.R.: Delayed brain injury: second insults, in Becker, D.P., Povlishock, J.T. (eds): *Central Nervous System Trauma Status Report*. NINCDS, Bethesda, USA; 1985: 217-228.
17. Adams, J.H., Graham, D.I., Murray, L.S., Scott, G.: Diffuse axonal injury due to nonmisile head injury in humans: an analysis of 45 cases. *Ann. Neurol.* 1982; 12: 557-563.
18. Siggaard-Andersen, O., Fogh-Andersen, N., Gothgen, I.H., Larsen, V.H.: Oxygen status of arterial and venous blood. *Critical Care Medicine* 1995; 23: 1284-1293.
19. Bullock R, Chesnut RM, Clifton G, et al: *Guidelines for the Management of Severe Head Injury*. The Brain Trauma Foundation, Inc. and American Association of Neurological Surgeon, New York, 2000.

20. Stocchetti N, Chieregato A, De Marchi M, Croci M, Benti R, Grimoldi N. High cerebral perfusion pressure improves low values of local brain tissue O₂ tension in focal lesions. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1998; 71:162-165.

21. Zauner.A, Daugherty WP, Bullock R, Warner D. Brain oxygenation and energy metabolism, I: biological function and pathophysiology. *Neurosurgery* 2002; 51:289-302.

22. Maas A, Fleckenstein W, de Jong D, van Santbrink H. Monitoring cerebral oxygenation: experimental studies and preliminary clinical results of continuous monitoring of cerebrospinal fluid and brain tissue oxygen tension. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1993;59:50-57.

23. Van den Brink WA, van Santbrink H, Steyerberg EW, Avezaat CJ. Brain oxygen tension in severe head injury. *Neurosurgery* 2000;46:868-876.

24. Dings J, Meixensberger J, Jager A, Roosen K. Clinical experience with 118 brain tissue oxygen partial pressure catheter probes. *Neurosurgery* 1998;43:1082-1095.

25. Meixensberger J, Dings J, Kuhningk H, Roosen K. Studies of tissue PO₂ in normal and pathological human brain cortex. *Acta Neurochir Suppl* 1993; 59:58-63.
26. Bavetta S, Norris JS, Wyatt M, Sutcliff JC, Hamlyn PJ. Prospective study of zero drift in fiberoptic pressure monitors used in clinical practice. *J Neurosurg* 1997; 86:927-930.
27. Bardt TF, Unterberg AW, Hartl R, Kiening KL, Schneider GH, Lanksch WR. Monitoring of brain tissue pO₂ in traumatic brain injury: effect of cerebral hypoxia on outcome. *Acta Neurochir* 1998; 71:153-156.
28. Valadka AB, Gopinath SP, Contant CF, Uzura M, Robertson CS. Relationship of brain tissue pO₂ to outcome after severe head injury. *Crit Care Med* 1998; 26:1576-1681.
29. Rumana Ch, Gopinath S, Uzura M, Robertson CS. Brain temperature in head injured patients. Paper presented at: 10th International Symposium on Intracranial Pressure and Neuromonitoring in Brain Injury; May 25-29, 1997; Williamsburg, Va.

30. Henker RA, Brown SD, Marion DW. Comparison of brain temperature with bladder and rectal temperatures in adults with head injury. *Neurosurgery* 1998;42:1071-1075.

31. Menzel M, Doppenberg EMR, Zauner A, Soukup J, Reinert MM, Bullock R: Increased inspired oxygen concentration as a factor in improved brain tissue oxygenation and tissue lactate levels after severe human head injury. *J Neurosurg* 1999; 91: 1-10.

32. van den Brink WA, van Santbrink H, Avezaat CJ, et al. Monitoring brain oxygen tension in severe head injury: the Rotterdam experience. *Acta Neurochir (Wien)* 1998.

33. Kiening KL, Hartl R, Unterberg AW, Schneider GH, Bardt T, Lanksch WR. Brain tissue pO₂ monitoring in comatose patients: implications for therapy. *Neurol Res* 1997; 19: 233-240.

34. Cruz J, Raps EC, Hoffstad OJ, Jaggi JL, Gennarelli TA. Cerebral oxygenation monitoring. *Crit Care Med* 1993; 21:1242-1246.

35. Sahuquillo J, Poca MA, Rubio E.: Monitorización de la presión intracraneal. Metodología e indicaciones en el paciente con patología neurológica aguda, in Net, A., Marruecos, L. (eds): Neurología Crítica. Barcelona, Springer-Verlag Ibérica, S.A. 1994: 57-58.

36. North B, Reilly P.: Raised intracranial pressure. A clinical guide, Osford, Heinemann Medical Books; 1990.

37. Leggate JRS, Minns RA.: Intracranial Pressure Monitoring. Current Methods, in Minns RA. (ed): Problems of Intracranial Pressure in Childhood. London, Mac Keith Press; 1991: 123-140.

38. Czernicki Z.: Microcirculatory Bed of the Brain : Its Structure and Function, in Mchedlishvili g., tomita MF., Tuma RT. (eds): Microcirculation of the Brain. A Synoptic. View by World Experts. New York,, Nova Science Publishers, Inc. 1992: 23.
* Adrian W.Gelb:TITULO: Neurosurgical Anesthesiology Vol 107, No 3.Sept 2008.

39. Kiening KL, Unterberg AW, Bardt TF, Schneider GH, Lanksch WR. Monitoring of cerebral oxygenation in patients with severe head injuries: brain tissue pO₂ versus jugular vein oxygen saturation. *J Neurosurg* 1996; 85:751-757.
40. Bruzzone P, Dionigi R, Bellinzonna G, Imberti R, Stocchetti N. Effects of cerebral perfusion pressure on brain tissue PO₂ in patients with severe head injury. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1998; 71:111-113.
41. Smith MJ, Stiefel MF, Magge S, Frangos S, Blom S, Gracias V, Le Roux PD . Packed erythrocytes transfusion increases local cerebral oxygenation. *Crit Care Med* 2005;33:1104-1108.
42. Leal-Noval SR, Rincón-Ferrari MD, Marín-Niebla A, Cayuela A, Arellano-Orden V, Marín-Caballos A et al. Transfusión of erythrocyte concentrates produces a variable increment on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 2006;32:1733-1740.
43. Torella F, Haynes SL, McCollum CN. Cerebral and peripheral oxygen saturation during red cell transfusion. *J Surg Res* 2003;110:217-221.

44. Torella F, Cowley RD, Thorniley MS, McCollum CN. Regional tissue oxygenation during hemorrhage: can near infrared spectroscopy be used to monitor blood loss? Shock 2002;18:440-444.
45. Dunham CM, Ransom KJ, Flowers LL, Siegal JD, Kohli CM. Cerebral hypoxia in severely brain injured patients associated with admission Glasgow Coma Scale, computed tomographic severity, cerebral perfusion pressure, and survival. J Trauma 2004;56:482-491.
46. Leal-Noval SR, Marquez-Vacaro JA, Garcia-Curiel A, Camacho-Larana P. Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. Crit Care Med 2000;28:935-940.
47. Malone DL, Dunne J, Tracy JK, Putnam AT. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. J Trauma 2003;54:898-890.

48. Fernandes CJ, Akamine N, De Marco FV, de Sousa JA. Erythrocytes transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill sepsis patients. Crit Care 2001;5:362-367.

49. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. JAMA 1993;269:3024-3029.

50. Casutt M, Seifert B, Pasch T. Factors influencing the individual effects of blood transfusion on oxygen delivery and oxygen consumption. Crit Care Med 1999;27:2194-2200.

51. Hall, E.D.: Free radicals and lipid peroxidation, in Narayan, R.K., Wilberger, J.E., Povlishock, J.T. (eds): Neurotrauma 1996: 1405-1419.

52. Dawson, D.A.: Nitric oxide and focal cerebral ischemia: multiplicity of actions and diverse outcome. Cerebrovas Brain Metab Rev 1994; 6:299-324.

53. Marshall, L.F.: Current head injury research. Current opinion in Neurology and Neurosurgery 1990; 3:4-9.

54.Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anesth* 2007;99:4-9.

55.Tomiyama Y, Jansen K, Brian JE and Todd MM. Hemodilution, cerebral O₂ delivery, and cerebral blood flow: a study using hyperbaric oxygenation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1999;276:1190-1196.

56.Tomiyama Y, Brian JE Jr, Todd MM. Plasma viscosity and cerebral blood flow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H1949-H1954.

57.Hare GT. Anemia and the brain. *Curr Opin Anesthesiol* 2004;17:363-369.

58.Pendem S, Rana S, Manno EM, Gajic O. A review of red cell transfusion in the neurological intensive care unit. *Neurocrit Care* 2006;4:63-67.

59.Weiskopf RB, Kramer JH, Neumann M, Feiner JR, Watson JJ et al. Acute severe isovolemic anemia impairs cognitive function memory in humans. *Anesthesiology* 2000;92:1646-1652.

60.Cunningham AS, Salvador R, Coles JP, Chatfield DA, Bradley PG, Johnston AJ et al. Physiological thresholds for irreversible tissue damage in contusional regions following traumatic brain injury. *Brain* 2005;128:1931-1942.

61.Hare GT, Mazer CD, Hutchison JS, McLaren AT, Liu E, Rassouli A et al. Severe hemodilutional anemia increases cerebral tissue injury following acute neurotrauma. *J Appl Physiol* 2007;103:1021-1029.

62.Tisdall MM, Smith M. Multimodal monitoring in traumatic brain injury: current status and future directions. *Br J Anaesth* 2007;99:61-67.

63.Allport LE, Parson MW, Butcher KS, MacGregor L, Desmond PM, Tress BM et al. Elevated hematocrit is associated with reduced reperfusion and tissue survival in acute stroke. *Neurology* 2005; 65:1382-1387.

64.Tsai AG, Cabrales, Intaglietta M. Microvascular perfusion upon exchange transfusion with stored red blood cells in normovolemic anemic conditions. *Transfusion* 2004; 44:1626-1634.

65.Martini J, Cabrales P, Tsai AG, Intaglietta M. Mechanotransduction and the homeostatic significance of maintaining blood viscosity in hypotension, hypertension and haemorrhage. *J Internal Med* 2006;259:364-372.

66.Martini J, Carpentier B, Chavez-Negrete A, Cabrales P, Tsai AG, Itaglietta M. Beneficial effects due to increasing blood and plasma viscosity. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006; 35: 51-7.

67.McIntyre LA, Fergusson DA, Hutchison JS, Pagliarello G, Marshall JC, Yetisir E et al. Effect of a liberal versus restrictive transfusion strategy on mortality in patients with moderate a severe head injury. *Neurocrit Care* 2006;5:4-9.

68.Smith MJ, Le Roux PD, Elliott JP, Winn HR. Blood transfusion an increased risk for vasospasm and poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2004;101:1-7.

69.Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Mahoney LT, Mock DM, Seward VJ et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics* 2005;115:1685-1691.

70.Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos EV, Heddle N, Blajchman MA et al. The premature infants in need of transfusion (PINT) study: A randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. J Pediatr 2006;149:301-307.

71.Bell EF. Transfusion thresholds for preterm infants: how low should we go? J Pediatr 2006;149:287-289.

72.Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T et al. Transfusión strategies for patients in pediatric intensive care units. New Engl J Med 2007;356:1609-1619 .

73.Ho J, Sibbald WJ, Cjin-Y EE. Effects of storage on efficacy of red cell transfusion: when is it not safe?. Crit Care Med 2003; 31:S687-S697.

74.Weiskopf RB, Feiner J, Hopt H, Lieberman J, Finlay HE. Fresh blood and aged stored blood are equally efficacious in immediately reversing anemia-induced brain oxygenation deficits in humans. Anesthesiology 2006;104:905-906.

75.Spahn D, Madjdpour C. Physiologic transfusion triggers. *Anesthesiology* 2006;104:905-906.

76.Earley AS, Gracias VH, Haut E, Sicoutris CP, Wiebe DJ, Reilly PM et al. Anemia management program reduces transfusion volumes, incidence of ventilator-associated pneumonia, and cost in trauma patients. *J Trauma* 2006; 61:1-7.

77.Carson AP, Schermer CR, Stephen WL. Retrospective evaluation of anemia and transfusion in traumatic brain injury. *J Trauma* 2006;61:567-571.

78.McIntyre L, Hébert PC. To transfuse or not in trauma patients: a presentation of the evidence and rationale. *Curr Opin Anaesthesiol* 2002; 15:179-185.

79.Raat NJH, Ince EC. Oxygenating the microcirculation: the perspective from blood transfusion and blood storage. *Vox Sang* 2007;93:12-18.

80. Leal-Noval SR, Jara I, García-Garmendía JL, Marín A, Herruzo A, Camacho P et al. Influence of erythrocyte concentrate storage time on post surgical morbidity in cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2003; 98:815-822.

81. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, et al. Allogenic blood transfusion increased the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. *J Trauma* 2003; 54: 908-914.

82. Leal Noval SR, Marín Niebla A, Rincón Ferrari MD. Storage time of erythrocyte concentrates in critically ill. *Blood Transfus* 2004;2: 15-22.

83. Offner PJ, Moore EE, Biffi WL, et al. Increased rate of infection associated with transfusion of old blood after severe injury. *Arch Surg* 2002; 137:711-717.

84. Silverman HJ, Tuma P. Gastric tonometry in patients with sepsis: effects of dobutamine infusions and packed red blood cell transfusions. *Chest* 1992; 102:184-188.

85. Standards Comité: Standards for Blood Banks and Transfusion Services, 18th edition. Edited by Menitove JE. Bethesda, American Association of Blood Banks, 1997, pp 25–26.

86. Valeri CR, Collins FB: The physiologic effect of transfusing preserved red cells with low 2,3-diphosphoglycerate and high affinity for oxygen. *Vox Sang* 1971; 20:397–403.

87. Card RT, Mohandas N, Mollison PL: Relationship of post-transfusion viability to deformability of stored red cells. *Br J Haematol* 1983; 53:237–40.

88. Jia L, Bonaventura C, Bonaventura J, Stamler JS: S-nitrosohaemoglobin: A dynamic activity of blood involved in vascular control. *Nature* 1996; 380:221–6.

89. Tinmouth A, Fergusson D, Chin Yee I, Hébert PC and ABLE Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. *Transfusion* 2006;46:2014-2027.

90. Luck CS, Gray-Statchuk LA, Cepinkas G, Chin-Yee IH. WBC reduction reduces storage-associated RBC adhesion to human vascular endothelial cells under conditions of continuous flow in vitro. *Transfusion* 2003;43:151-156.

91. Vamvakas EC, Blajchman MA: Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: Fact or fiction? *Blood* 2001; 97:1180–95.

92. Vamvakas EC, Carven JH: Transfusion and postoperative pneumonia in coronary artery bypass graft surgery: Effect of the length of storage of transfused red cells. *Transfusion* 1999; 39:701–10.

93. Leal SR, de Luis JC, Márquez JA, Jara I: Transfusion as a risk factor for infection in ICU. *Clin Pulm Med* 1999; 6:236–40.

94. Baron JF, Gourdin M, Bertrand M, Mercadier A, Delort J, Kieffer E, Coriat P: The effect of universal leukodepletion of packed red blood cells on postoperative infections in high-risk patients undergoing abdominal aortic surgery. *Anesth Analg* 2002; 94:529–37.

95. Gott JP, Cooper WA, Schmidt FE Jr, Brown WM III, Wright CE, Merlino JD, Fortenberry JD, Clark WS, Guyton RA: Modifying risk for extracorporeal circulation: Trial of four antiinflammatory strategies. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:747–53.

96. van de Watering LM, Hermans J, Houbiers JG, van de Broek PJ, Bouter H, Boer F, Harvey MS, Huysmans HA, Brand A: Beneficial effects of leukocyte depletion of transfused blood on postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery: A randomized clinical trial. *Circulation* 1998; 97:562–8.

97. Gonzalez AM, Yazici I, Kusza K, Siemionow M. Effects of fresh versus banked blood transfusions on microcirculatory hemodynamics and tissue oxygenation in the rat cremaster model. *Surgery* 2007;141:630-639.

98. Zallen G, Offner PJ, Moore EE, Blackwell J, Ciesla DJ, Gabriel J, Denny CC, Silliman CC: Age of transfused blood is an independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Am J Surg* 1999; 178:570–2.

99. Purdy FR, Tweeddale MG, Merrick PM: Association of mortality with age of blood transfused in septic ICU patients. *Can J Anaesth* 1997; 44:1256–61.

100. Simchon S, Jan KM, Chien S. Influence of reduced red cell deformability on regional blood flow. *Am J Physiol* 1987;253:H898-H903.

101. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, MacIntyre NR, Shabot MM, Duh MS, Shapiro MJ. 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.

102. Shah DM, Gottlieb ME, Rahm RL, et al. Failure of red blood cell transfusion to increase oxygen transport or mixed venous PO₂ in injured patients. *J Trauma* 1982; 22: 741-6.

103. Dietrich KA, Conrard SA, Hebert CA, et al. Cardiovascular and metabolic response to red blood cell transfusion in critically ill volume-resuscitated nonsurgical patients. *Crit Care Med* 1990; 18: 940-4.

104. Lorente JA, Landin L, De Pablo R, et al. Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit Care Med* 1993; 21: 1312-18.

105. Fitzgerald RD, Martin CM, Dietz GE, et al. Transfusing red blood cells stored in citrate phosphate dextrose adenine-1 for 28 days fails to improve tissue oxygenation in rats. *Crit Care Med* 1997; 25: 726-32.

106. Vamvakas EC, Carven JH: Length of storage of transfused red cells and postoperative morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Transfusion* 2000; 40:101–9.

107. Murphy PJ, Connery C, Hicks GL, Blumberg N: Homologous blood transfusion as a risk factor for postoperative infection after coronary artery bypass graft operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:1092–9.

108. Leal-Noval SR, Rincón-Ferrari MD, García-Curiel A, Herruzo-Avilés A, Camacho-Laraña P, Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R: Transfusion of blood components and postoperative infections in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 2001; 119:1461–8.

109. Weil MH. Blood transfusions. *Crit Care Med* 2003; 31: 2397-8.

110. Carson JL, Armas-Loughran B. Blood transfusion: less is more? Crit Care Med 2003; 31: 2409-10.

111.Lang EW, Czosnyka M, Mehdorn M. Tissue oxygen reactivity and cerebral autoregulation after severe traumatic brain injury. Crit Care Med 2003;31:267-271.

112.Marín-Caballo AJ, Murillo-Cabezas F, Cayuela- Dominguez A, Dominguez-Roldán JM, Rincón-Ferrari MD, Valencia-Anguita J, Flores-Cordero JM, Muñoz-Sanchez MA. Cerebral perfusion pressure and risk of brain hypoxia in severe head injury: a prospective observational study. Crit Care 2005;9(6):670-676.

113.Sahuquillo J, Amoros S, Santos A, Poca MA, Panzardo H, Dominguez L. Does an increase in cerebral perfusion always mean a better oxygenated brain? A study in head-injured patients. Acta Neurochir Suppl 2000;76:457-462.

114. Muñoz M, Sánchez Y, García-vallejo JJ, et al: Pre and post-operative autotransfusion: A comparative study of hematology, biochemistry and red cell metabolism in pre-donated blood and blood from post-operative surgical drainage. Sangre (Barc) 1999; 44:443–450.

115. Moriyama R, Lombardo CR, Workman RF, et al: Regulation of linkages between erythrocyte membrane and its skeleton by 2,3-diphosphoglycerate. *J Biol Chem* 1993; 268:10990–10996.

116. Wolfe LC: The membrane and the lesions of storage in preserved red cells. *Transfusion* 1985; 25:185–203.

117. Raat NJ, Verhoeven AJ, Mik EG, et al: The effect of storage time of human red cells on intestinal microcirculatory oxygenation in a rat isovolemic exchange model. *Crit Care Med* 2005; 33:39–45.

118. Walsh T, McArdle F, McLellan S, et al: Does the storage time of transfused red blood cells influence regional or global indexes of tissue oxygenation in anemic critically ill patients? *Crit Care Med* 2004; 32:364–371.

119. Rose JC, Neill TA, Hemphill C: Continuous monitoring of the microcirculation in neurocritical care: An update on brain tissue oxygenation. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:97–102.

120. Hemphill JC, Smith WS, Sonne DC, et al: Relationship between brain tissue oxygen tension and CT perfusion: feasibility and initial results. AJNR Am J Neuroradiol 2005; 26:1095–1100.

