



PUNTO DE VISTA

Niveles óptimos de hemoglobina en el paciente neurocrítico: ¿hemos llegado ya?

Optimal hemoglobin levels in the neurocritical patient: Are we there yet?

Manuel Quintana-Díaz^{a,b,*} y Daniel Agustín Godoy^c

^a Associated Professor, Autonomía University of Madrid, Madrid, España

^b Critical Care Department, La Paz University Hospital, Institute for Health Research (IdiPAZ), Madrid, España

^c Critical Care Department, Neurointensive Care Unit, Sanatorio Pasteur, Catamarca, Argentina

Recibido el 9 de diciembre de 2024; aceptado el 7 de enero de 2025

Disponible en Internet el 19 de febrero de 2025



«Cambia lo superficial
Cambia también lo profundo
Cambia el modo de pensar
Cambia todo en este mundo»
Julio Numhauser

Introducción

El oxígeno (O₂) es esencial para la supervivencia celular, de ahí que su contenido y suministro a los tejidos es de vital importancia¹. El O₂ viaja en el torrente sanguíneo impulsado por el gasto cardíaco de 2 maneras: a) disuelto (5%) y b) unido a su proteína transportadora (95%), la hemoglobina (Hb). Por otra parte, la cesión del O₂ a los tejidos depende de la saturación y la curva de disociación O₂/Hb¹.

La anemia, según la definición de la OMS, es altamente prevalente en el paciente crítico, estimándose que el 60%

presenta niveles de Hb < 12 g/dl al ingreso². La etiología es multifactorial: desde pérdidas sanguíneas objetivables hasta la propia fisiología del eritrocito que sufre una serie de modificaciones en su estructura, metabolismo y producción que predisponen al desarrollo de la anemia³ (fig. 1).

Transfundir sangre total o concentrado de hematíes ha sido una de las herramientas más clásicas a la hora de intentar optimizar el transporte de O₂ (TO₂), sin embargo, aún persisten disparidades de opinión acerca de cuándo, cuánto y cuáles son los objetivos, sobre todo teniendo en cuenta los riesgos y beneficios de dicha práctica^{4,5}.

Hemoglobina y transfusión en el paciente crítico

Reseñar y conocer el pasado, permite entender mejor el presente y construir el futuro. En este contexto, Shoemaker marcó el punto de partida al establecer que la mortalidad de los pacientes postoperados de alto riesgo se incrementaba cuando los niveles de hematocrito eran inferiores al 32%, sobre todo cuando las reservas cardiovasculares estaban comprometidas⁶. En dichos individuos,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: manuel.quintana@uam.es
(M. Quintana-Díaz).

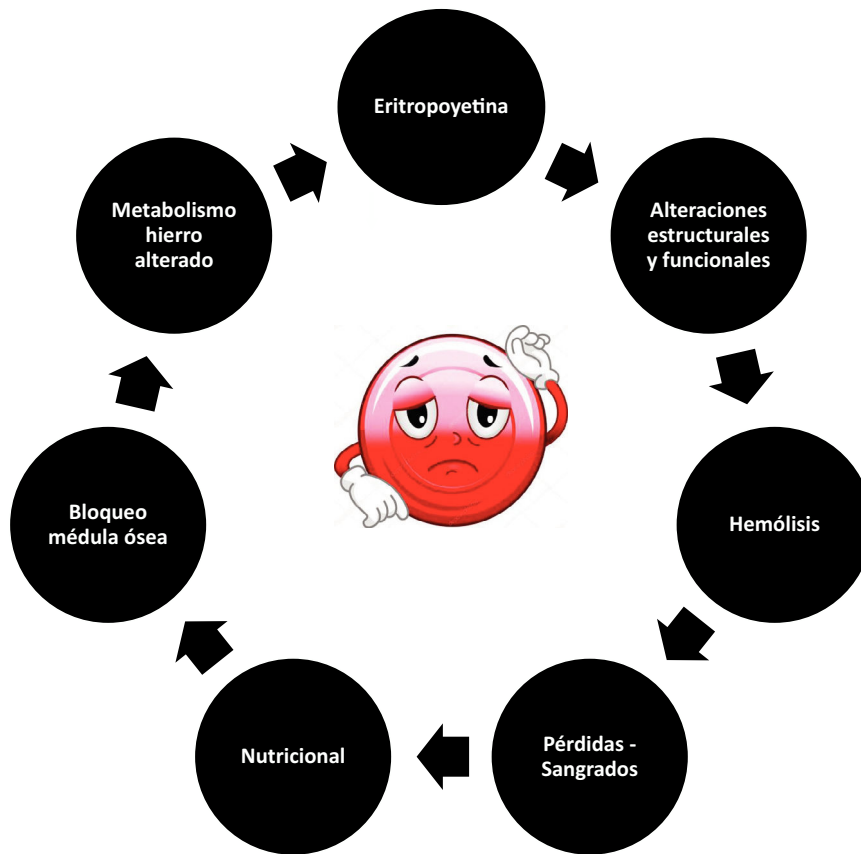


Figura 1 Fisiopatología de la anemia en el paciente crítico.

transfundir hematíes se asociaba significativamente a una mejoría en el transporte y consumo de O_2 (VO_2)⁶. Más tarde, resurgen los conceptos de hipoxia tisular y deuda de oxígeno a raíz del análisis de las variables hemodinámicas de dichos pacientes⁷. Como consecuencia de ello, se desarrollaron diferentes estrategias de reanimación basadas en la optimización del TO_2 y VO_2 , entre ellas la transfusión de concentrados de hematíes con niveles de Hb > 10 g/dl⁸. Dicha estrategia fue abandonada a raíz de estudios posteriores que evidenciaron más riesgos que beneficios⁹.

En 1998, se publican los resultados del TRICC, estudio canadiense multicéntrico, prospectivo y controlado que incluyó pacientes críticos con niveles de Hb < 9 g/dl en las primeras 72 h de ingreso, transfundiéndose concentrados de hematíes cuando la Hb < 7 g/dl (grupo restrictivo) versus otro grupo (liberal) que fue transfundido con Hb < 10 g/dl¹⁰. Se objetivó menor mortalidad en el grupo restrictivo en individuos < 55 años ($p=0,02$) y cuando el APACHE II era < 20 ($p=0,03$) con la excepción de aquellos con función cardíaca comprometida ($p=0,69$)¹⁰, reproduciéndose datos similares en el estudio TRISS¹¹.

Uno de los aspectos fundamentales a destacar de ambos estudios es que los pacientes con lesión cerebral aguda no están representados, de ahí que dicho subgrupo poblacional se encuentre excluido de la estrategia restrictiva transfusional en las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cuidados Intensivos¹².

Hemoglobina y transfusión en la lesión cerebral aguda

Fundamentos fisiológicos para mantener niveles adecuados de hemoglobina

Debido a su incesante trabajo, el cerebro consume, en condiciones fisiológicas, el 20-25% del total de O_2 y glucosa del organismo. Durante la injuria, el cerebro, que carece de reservas de sustratos energéticos, se torna vulnerable al déficit de los mismos y aumenta su demanda¹³. En este sentido, cualquier alteración en la cadena de suministro del O_2 (incluyendo a la Hb), podría ocasionar hipoxia tisular cerebral: uno de los mecanismos deletéreos de daño cerebral secundario¹⁴.

En lo que respecta a la fisiopatología de la hipoxia tisular relacionada con la Hb, destacan: a) anémica; ocurre cuando los niveles de Hb son insuficientes para transportar O_2 de acuerdo a las demandas celulares (cada gramo de Hb transporta 1,34 ml de O_2); b) de alta afinidad; desencadenada por desequilibrios fisiológicos que desvían la curva de disociación del O_2 hacia la izquierda, dificultando el aporte celular (hipotermia, hipocapnia, alcalosis metabólica, déficit de 2-3 difosfoglicerato en transfusiones de sangre que ha permanecido almacenada por periodos prolongados) y c) Hb de mala calidad, caracterizada por la incapacidad de transportar O_2 (carboxihemoglobina, metahemoglobina)^{14,15}.

Tabla 1 Características de los estudios HEMOTION y TRAIN

	HEMOTION ³⁰	TRAIN ³¹
Diseño	Multicéntrico, prospectivo, randomizado y controlado	Multicéntrico, prospectivo, randomizado y controlado. Fase 3. Etiqueta abierta
Población	TCE moderado, severo (GCS: 3-12) y Hb ≤ 10 g/dl	TCE; HSA; HIC (GCS ≤ 13) y Hb ≤ 9 g/dl
Número de pacientes	736	820
Randomización	Grupo liberal (n = 369) Transfusión = Hb ≤ 10 g/dl Grupo restrictivo (n = 367) Transfusión = Hb ≤ 7 g/dl	Grupo liberal (n = 397) Transfusión = Hb < 9 g/dl Grupo restrictivo (n = 423) Transfusión = Hb < 7 g/dl
Nivel de Hb medio (gr/dl) a la randomización	9,1 en ambos grupos	8,5 en ambos grupos
Tiempo medio admisión-randomización	55 h grupo liberal 56 h grupo restrictivo	3 días
Intervención	Concentrado de eritrocitos leuco-deplecionados dentro de las 3 h de randomización	Concentrado de eritrocitos al momento de randomización
Monitorización PIC (%)	56,1 grupo liberal vs. 63,5 grupo restrictivo	Grupo liberal 70,6 vs. 69,1 grupo restrictivo
Monitorización oxigenación cerebral (%)	4,6 grupo liberal vs. 6,3 grupo restrictivo	No especificado
Resultados primarios	GOS-E 180 días postadmisión. Resultados desfavorables 68,4% (liberal) vs. 73,5% (restrictivo) Diferencia absoluta ajustada 5,4% (IC 95%: -2,9-13,7) ^a Hallazgos permanecen consistentes en el análisis de subgrupos	GOS-E 180 días post admisión Resultados desfavorables 62,6% (liberal) vs. 72,6% (restrictivo) RR ajustado 0,86 (IC 95%: 0,79-0,9; p = 0,002) Hallazgos consistentes al analizar subgrupos
Resultados secundarios	Sin diferencias significativas en mortalidad en la UCI (17,1 vs. 15,3%), hospitalaria (23 vs. 21,5%), o a los 6 meses (26,8 vs. 26,3%) Ninguna diferencia significativa en independencia funcional u otra medida de resultados funcionales	Eventos isquémicos cerebrales (al menos 1) 8,8% (liberal) vs. 13,5% (restrictivo) RR (liberal) 0,65 (IC 95%: 0,44-0,97), sugiriendo menor riesgo
Limitaciones	Ausencia de doble ciego No se aportan datos de hipoxia tisular cerebral ^a Tamaño de muestra calculado para detectar 10% de diferencia entre grupos con resultados desfavorables Si bien el 5,4% fue la diferencia a favor estrategia liberal, ello es clínicamente significativo Diferencias en las características basales entre los grupos. Ajustando las diferencias puede que exista una reducción absoluta del riesgo de resultados desfavorables en el 13,7% para el grupo liberal Análisis estadístico con un abordaje frecuentista Ausencia de análisis bayesiano	Ausencia de doble ciego Población heterogénea con diferentes historias naturales y fisiopatología No se registró el dato de transfusión previo a randomización Poder muestral limitado para detectar diferencias entre subgrupos Definición no convencional de resultados desfavorables Dicotomización del GOS-E Doble ajuste del tamaño muestral durante la ejecución del estudio Ausencia de datos acerca de retiro de soporte u ordenes de no resucitación Ausencia de análisis bayesiano

GCS: escala de coma de Glasgow; GOS-E: escala de resultados extendida de Glasgow; Hb: hemoglobina; HIC: hemorragia intracerebral; HSA: hemorragia subaracnoidea; IC: intervalo de confianza; PIC: presión intracraneal; RR: riesgo relativo; TCE: traumatismo craneoencefálico; UCI: unidad de cuidados intensivos.

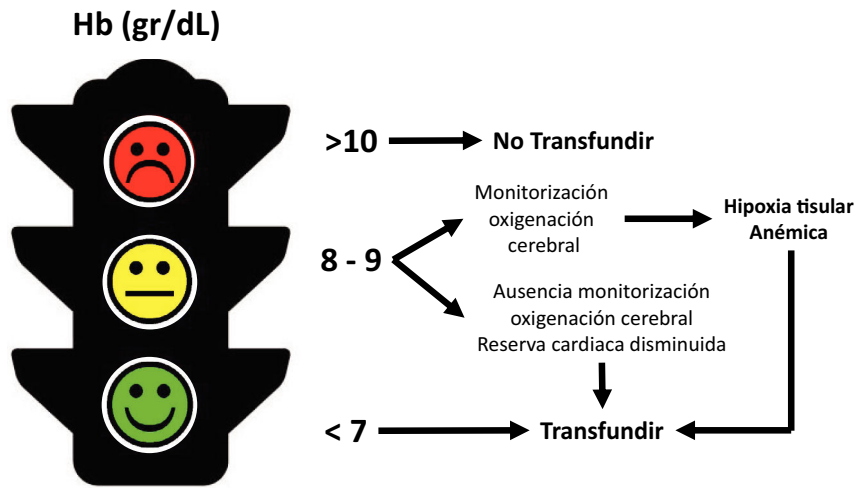


Figura 2 Recomendaciones de los autores acorde a la evidencia actual.

Evidencia clínica preliminar: cuando la incertidumbre es la única certidumbre

El nivel óptimo de Hb en la lesión cerebral aguda se desconoce. Tanto la presencia de anemia como el acto transfusional han sido asociados a incremento de complicaciones, mortalidad y peores resultados funcionales¹⁶⁻²⁰.

La evidencia clínica más robusta enfatiza las limitaciones y problemas metodológicos de los estudios analizados, concluyendo que la información disponible es incierta, confusa e inconclusa con respecto al efecto de la estrategia transfusional liberal vs. restrictiva sobre la mortalidad y los resultados funcionales²¹⁻²⁶.

Trials recientes: ¿Hay luz al final del túnel?

La respuesta es «*tren en movimiento*»: una sentencia alegórica que hace referencia a HEMOTION y TRAIN, dos estudios recientes que intentan iluminar las sombras existentes^{27,28}. Las características principales, resultados, fortalezas y debilidades de ambos se resumen en la [tabla 1](#). Las conclusiones son similares y señalan un «*cambio de paradigma*», al establecer que la estrategia liberal destinada a mantener Hb > 9 g/dl se asocia a mejores resultados funcionales^{27,28}.

Objetivo al transfundir: ¿número mágico?

Transfundir conlleva beneficios y riesgos, que deberían sopesarse exhaustivamente. Transfundir debería ser una medida coste-efectiva y meditada, sin embargo, el solo empleo del nivel de Hb como guía para gatillar transfusión es insuficiente y hasta peligroso, ya que podría limitar u ocasionar transfusiones innecesarias. Cuando transfundir, continúa siendo una decisión empírica y arbitraria. Como monitorizar la eficacia de una transfusión es un tópico del que prácticamente no se habla ([fig. 2](#)).

Estudios fisiológicos con tomografía por emisión de positrones (PET), han evidenciado que la transfusión con niveles de Hb < 10 g/dl, incrementa el contenido arterial de O₂ y disminuye la extracción de O₂ celular, mientras que el

flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo permanecieron inalterables^{29,30}.

Transfundir concentrados de hematíes (no almacenados por periodos prolongados), mejora la oxigenación cerebral invasiva (PtiO₂), solo cuando la hipoxia tisular está presente^{31,32}, sin embargo, sus efectos sobre el metabolismo cerebral son variables o nulos³³⁻³⁵.

La monitorización no invasiva de la oxigenación cerebral mediante espectroscopia cercana al infrarrojo (NIRS), aún no ha sido capaz de detectar impacto alguno de la transfusión de glóbulos rojos^{36,37}.

Para finalizar, ¿cómo monitorizamos la calidad de la Hb suministrada? Sin dudas, esto no solo se trata de «un número a alcanzar», por lo que deberíamos repensar este aspecto e incluir sistemáticamente la valoración de variables fisiológicas básicas que nos permitan establecer si la Hb del paciente y la suministrada se encuentra apta a la hora de ceder o no el oxígeno a los tejidos.

Conclusión y opinión de los autores

La anemia es un insulto secundario prevalente durante la lesión cerebral aguda. Su rol deletéreo radica en que compromete el TO₂ cerebral, pudiendo desencadenar hipoxia tisular. El acto transfusional (con hematíes frescos leuco-seleccionados) requiere una evaluación previa de riesgos y beneficios. A la luz de la reciente evidencia pareciera prudente mantener niveles de Hb alrededor de los 10 g/dl. Sin embargo, al transfundir debemos establecer la eficacia y esta no solo se valora analizando «un número».

Consideramos indispensable mantener variables fisiológicas básicas que aseguren un adecuado transporte y suministro de oxígeno a los tejidos, sobre todo en ambientes que carecen o tienen limitados los recursos de neuromonitorización avanzados. Cuando las técnicas de valoración de oxigenación cerebral, tanto invasivas como no invasivas, están disponibles, consideramos la necesidad de emplearlas como un elemento más y no el único para establecer la estrategia transfusional.

Bibliografía

1. Leach RM, Treacher DF. The pulmonary physician in critical care * 2 oxygen delivery and consumption in the critically ill. *Thorax*. 2002;57:170–7, <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.57.2.170>.
2. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA*. 2002;288:1499–507, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.288.12.1499>.
3. Scharfe M, Fink MP. Red blood cell physiology in critical illness. *Crit Care Med*. 2003;31 Suppl 12:S651–7, <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000098036.90796.ED>.
4. Corwin HL, Parsonnet KC, Gettinger A. RBC transfusion in the ICU: Is there a reason? *Chest*. 1995;108:767–71.
5. Hebert PC, Wells G, Tweeddale M, et al. Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients? *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:1618–23.
6. Czer LS, Shoemaker WC. Optimal hematocrit values in critically ill postoperative patients. *Surg Gynecol Obstet*. 1978;14:363–8.
7. Shoemaker WC, Ayers S, Holbrook P, Thompson W. *Textbook of Critical Care*. Philadelphia: Saunders; 1989.
8. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest*. 1988;94:1176–86.
9. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med*. 1994;330:1717–22.
10. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999;340:409–17, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199902113400601>. Erratum in: *N Engl J Med*. 1999;340:1056.
11. Walsh TS, Boyd JA, Watson D, Hope D, Lewis S, Krishan A, et al. Restrictive versus liberal transfusion strategies for older mechanically ventilated critically ill patients: A randomized pilot trial. *Crit Care Med*. 2013;41:2354–63, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e318291cce4>.
12. Vlaar AP, Oczkowski S, de Bruin S, et al. Transfusion strategies in non-bleeding critically ill adults: A clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2020;46:673–96, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-019-05884-8>.
13. Zauner A, Daugherty WP, Bullock MR, et al. Brain oxygenation and energy metabolism: Part I-biological function and pathophysiology. *Neurosurgery*. 2002;51:289–301.
14. Godoy DA, Rubiano AM, Paranhos J, Robba C, Lazaridis C. Avoiding brain hypoxia in severe traumatic brain injury in settings with limited resources - A pathophysiological guide. *J Crit Care*. 2023;75:154260, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2023.154260>.
15. Godoy DA, Murillo-Cabezas F, Suarez JI, Badenes R, Pelosi P, Robba C. THE MANTLE bundle for minimizing cerebral hypoxia in severe traumatic brain injury. *Crit Care*. 2023;27:13, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-022-04242-3>.
16. Pendem S, Rana S, Manno EM, Gajic O. A review of red cell transfusion in the neurological intensive care unit. *Neurocrit Care*. 2006;4:63–7, <http://dx.doi.org/10.1385/NCC.4.1:063>.
17. Leal-Naval SR, Muñoz-Gómez M, Murillo-Cabezas F. Optimal hemoglobin concentration in patients with subarachnoid hemorrhage, acute ischemic stroke and traumatic brain injury. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14:156–62, <http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0b013e3282f57577>.
18. Utter GH, Shahlaie K, Zwienerberg-Lee M, Muizelaar JP. Anemia in the setting of traumatic brain injury: The arguments for and against liberal transfusion. *J Neurotrauma*. 2011;28:155–65, <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2010.1451>.
19. Kramer AH, Zygun DA. Anemia and red blood cell transfusion in neurocritical care. *Crit Care*. 2009;13:R89, <http://dx.doi.org/10.1186/cc7916>.
20. LeRoux P. Haemoglobin management in acute brain injury. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19:83–91, <http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0b013e32835ba43>.
21. 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 to severe head injury. *Neurocrit Care*. 2006;5:4–9.
22. Naidech AM, Shaibani A, Garg RK, Duran IM, Liebling SM, Bassin SL, et al. Prospective, randomized trial of higher goal haemoglobin after subarachnoid haemorrhage. *Neurocrit Care*. 2010;13:313–20.
23. Robertson CS, Hannay HJ, Yamal JM, Gopinath S, Goodman JC, Tilley BC, et al. Effect of erythropoietin and transfusion threshold on neurological recovery after traumatic brain injury: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:36–47.
24. Gobatto AL, Link MA, Solla DJ, Bassi E, Tierno PF, Paiva W, et al. Transfusion requirements after head trauma: A randomized feasibility controlled trial. *Crit Care*. 2019;23:89.
25. Desjardins P, Turgeon AF, Tremblay MH, et al. Hemoglobin levels and transfusions in neurocritically ill patients: a systematic review of comparative studies. *Crit Care*. 2012;16:R54, <http://dx.doi.org/10.1186/cc11293>.
26. Yu Y, Fu Y, Li W, Sun T, Cheng C, Chong Y, Han R, Cui W. Red blood cell transfusion in neurocritical patients: A systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 2024;24:106, <http://dx.doi.org/10.1186/s12871-024-02487-9>.
27. Turgeon AF, Fergusson DA, Clayton L, Patton MP, Neveu X, Walsh TS, et al., HEMOTION Trial Investigators on behalf of the Canadian Critical Care Trials Group, the Canadian Perioperative Anesthesia Clinical Trials Group, and the Canadian Traumatic Brain Injury Research Consortium. Liberal or Restrictive Transfusion Strategy in Patients with Traumatic Brain Injury. *N Engl J Med*. 2024;391:722–35, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2404360>.
28. Taccone FS, Rynkowski Bittencourt C, Möller K, Lormans P, Quintana-Díaz M, Caricato A, et al., TRAIN Study Group. Restrictive vs Liberal Transfusion Strategy in Patients With Acute Brain Injury: The TRAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2024.20424>.
29. Dhar R, Zazulia AR, Videen TO, Zipfel GJ, Derdeyn CP, Diring MN. Red blood cell transfusion increases cerebral oxygen delivery in anemic patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2009;40:3039–44, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.556159>.
30. Dhar R, Zazulia AR, Derdeyn CP, Diring MN. RBC Transfusion Improves Cerebral Oxygen Delivery in Subarachnoid Hemorrhage. *Crit Care Med*. 2017;45:653–9, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000002266>.
31. Leal-Naval SR, Muñoz-Gómez M, Arellano-Orden V, Marín-Caballeros A, Amaya-Villar R, Marín A, et al. Impact of age of transfused blood on cerebral oxygenation in male patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2008;36:1290–6, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181692dfc>.
32. Harder L, Boshkov L. The optimal hematocrit. *Crit Care Clin*. 2010;26:335–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2010.01.002>.
33. Zygun DA, Nortje J, Hutchinson PJ, Timofeev I, Menon DK, Gupta AK. The effect of red blood cell transfusion on cerebral oxygenation and metabolism after severe traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2009;37:1074–8, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e318194ad22>.
34. Kurtz P, Helbok R, Claassen J, Schmidt JM, Fernandez L, Stuart RM, Connolly ES, Lee K, Mayer SA, Badjatia N. The Effect of Packed Red Blood Cell Transfusion on Cerebral Oxygenation and Metabolism After Sub-

- arachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2016;24:118–21, <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-015-0180-3>.
35. Leal-Noval SR, Rincón-Ferrari MD, Marin-Niebla A, et al. Transfusion of erythrocyte concentrates produces a variable increment on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med*. 2006;32:1733–40, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-006-0376-2>.
36. Leal-Noval SR, Arellano-Orden V, Muñoz-Gómez M, Cayuela A, Marín-Caballos A, Rincón-Ferrari MD, et al. Red Blood Cell Transfusion Guided by Near Infrared Spectroscopy in Neurocritically Ill Patients with Moderate or Severe Anemia: A Randomized Controlled Trial. *J Neurotrauma*. 2017;34:2553–9, <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2016.4794>.
37. McCredie VA, Piva S, Santos M, Xiong W, de Oliveira Manoel AL, Rigamonti A, et al. The Impact of Red Blood Cell Transfusion on Cerebral Tissue Oxygen Saturation in Severe Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care*. 2017;26:247–55, <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-016-0310-6>.