



DEBATES EN MEDICINA INTENSIVA: TRANSFUSIÓN DE HEMATÍES Y RESULTADO CLÍNICO

La transfusión de hematíes incrementa la oxigenación tisular y mejora el resultado clínico (con)

Red blood cell transfusion increases tissue oxygenation and improves the clinical outcome (con)

S.R. Leal-Noval* y M. Jiménez Sánchez

Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Hospital Universitario «Virgen del Rocío», Sevilla, España

Recibido el 24 de mayo de 2010; aceptado el 21 de junio de 2010
Disponibile en Internet el 2 de agosto de 2010

La anemia y la transfusión de concentrado de hematíes (TCH) son muy frecuentes en el paciente crítico¹. Hasta el 40% de estos pacientes recibirán una TCH durante su estancia en UCI^{2,3}. Sin embargo, en las últimas décadas se ha cuestionado la eficacia de la TCH⁴. La sangre del donante es sometida a exhaustivos controles de calidad, examinada para múltiples virus, filtrada para retirarle los leucocitos residuales del donante, fraccionada para separar hematíes, plasma y plaquetas y, por último, preservada en soluciones conservantes hasta 42 días. Es controvertido que el producto final, altamente manipulado, sea eficaz en aumentar la oxigenación de los tejidos.

Cualquier fármaco, producto biológico o aparataje de aplicación al paciente, necesitan someterse a exhaustivos controles de calidad por las agencias americana (FDA) o Europea, antes de facilitar su uso en los pacientes. Debe documentarse que son eficaces y están razonablemente exentos de efectos adversos serios para el paciente. La única indicación de la TCH es incrementar la disponibilidad tisular de oxígeno en pacientes anémicos y por tanto, su eficacia debería evaluarse por su capacidad de mejorar el resultado clínico y los parámetros de oxigenación tisular.

TCH y resultado clínico

En esta década dos estudios prospectivos, multicéntricos llevados a cabo en pacientes críticos, han llegado a las mismas conclusiones: la TCH se asocia a mal resultado clínico. Vincent et al² en 3.545 pacientes de 145 UCI europeas, observaron una asociación independiente entre mortalidad, tasa de fracaso multiorgánico (FMO) y estancia hospitalaria. Estos datos fueron confirmados por Corwing et al³ dos años más tarde, en 4.892 pacientes de 248 UCI de los Estados Unidos. En una reciente revisión que incluyó 45 estudios sobre transfusión en 272.596 pacientes críticos, la TCH incrementó significativamente las tasas de mortalidad, infección nosocomial y de insuficiencia respiratoria, en la mayoría de los estudios revisados (42 de 45)⁵.

En un estudio controlado, aleatorizado (RCT) que incluyó 800 pacientes críticos transfundidos, Hébert et al⁶ afianzaron el concepto de tolerancia a la anemia normovolémica. Estos autores demostraron que mantener la hemoglobina en cifras de 70–90 g/l (terapia transfusional restrictiva), en lugar de 90–120 g/l (terapia transfusional liberal) disminuye significativamente la tasa transfusional, sin incrementar la morbimortalidad. Sus datos fueron posteriormente confirmados en 637 niños críticos⁷. En este RCT, la tasa transfusional disminuyó significativamente en los niños

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: srleal@telefonica.net (S.R. Leal-Noval).

transfundidos de forma restrictiva, sin diferencias en la tasa de fracaso multiorgánico (objetivo primario).

Estos estudios sugieren que la anemia normovolémica moderada es bien tolerada por la mayoría de los pacientes críticos y transfundir para mantener más altos niveles de hemoglobina puede empeorar el resultado clínico. Puesto que el corazón y el cerebro son particularmente sensibles a la anemia e hipoxia, se ha postulado que los pacientes con cardiopatía isquémica, intervenidos de cirugía cardíaca y neurocríticos, deberían mantener altos niveles de hemoglobina.

Corazón y cerebro, órganos muy sensibles a la anemia

El corazón tiene una alta extracción de oxígeno y, en situaciones de isquemia, la única forma de incrementar la disponibilidad miocárdica de oxígeno es incrementar el flujo sanguíneo miocárdico. Parece lógico mantener niveles óptimos de hemoglobina para asegurar un transporte adecuado de oxígeno al corazón isquémico.

Varios estudios documentan que la anemia es mal tolerada por el corazón isquémico⁸. Por este motivo, es una práctica habitual transfundir a los pacientes con cardiopatía isquémica para mantener cifras normales de hemoglobina. Los pacientes anémicos (hematocrito <33%) mayores de 65 años y con infarto agudo de miocardio, mejoran su resultado clínico cuando se corrige la anemia con la TCH⁹. La eficacia de la transfusión está ligada al grado de anemia e isquemia miocárdica. Los pacientes anémicos (<120 g/l de hemoglobina) con elevación del ST, mejoran su resultado clínico con la TCH. Por el contrario, los pacientes con anemia ligera y aquellos con isquemia, pero sin elevación del ST, pueden empeorar el resultado clínico con la TCH¹⁰.

Sin embargo, ambos estudios^{9,10} son de naturaleza retrospectiva. Dos estudios prospectivos^{11,12} y una reciente revisión⁸ han fracasado en demostrar beneficios consistentes de la TCH en pacientes anémicos isquémicos. De hecho, la mayoría de los estudios documentan un aumento de la morbilidad tras la TCH.

La influencia de la TCH sobre el resultado clínico, ha sido especialmente investigada en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca. En este contexto, la TCH se asocia a un incremento de la morbilidad a corto y largo plazo, con una relación directa entre el número de unidades transfundidas y el incremento de la tasa de infección nosocomial^{13,14}, fracaso multiorgánico¹⁵, infarto de miocardio perioperatorio¹⁶, bajo gasto cardíaco post quirúrgico¹⁷ y mortalidad precoz y tardía (hasta 5 años después de la TCH)¹⁸.

Debido a su alta tasa metabólica, el cerebro tiene poca tolerancia a la anemia, precisando de una oferta de oxígeno continua y abundante. Como la hemoglobina es el principal componente del transporte cerebral de oxígeno, la anemia podría afectar negativamente la función cerebral¹⁹, lo que justificaría mantener niveles normales de hemoglobina en pacientes con disfunción cerebral, incluyendo pacientes con traumatismo craneo encefálico, hemorragia subaracnoidea y accidente vasculoso cerebral isquémico.

Voluntarios sanos pueden tolerar cifras de hemoglobina de 5–7 g/dl, sin deterioro importante de su función cerebral²⁰. La tolerancia del cerebro a la anemia se basa en su capacidad de incrementar selectivamente el flujo sanguíneo cerebral cuando disminuye el contenido cerebral de oxígeno, mediante vasodilatación selectiva de los vasos sanguíneos cerebrales¹⁹.

Este mecanismo de adaptación puede verse sobrepasado en pacientes con disfunción cerebral severa, cuando la hemoglobina disminuye hasta niveles crítico. Bajos niveles de hemoglobina pueden favorecer y/o empeorar la función cerebral. En pacientes sometidos a cirugía cardíaca, cifras de hematocrito inferiores a 22% se asocian a un incremento en la tasa de accidente vasculoso cerebral perquirúrgico²¹. Por el contrario, mantener altos niveles de hematocrito puede mejorar el pronóstico de los pacientes con hemorragia subaracnoidea²², probablemente disminuyendo la incidencia de vasoespasmos²³. La anemia aumenta la morbilidad de pacientes con traumatismo craneo encefálico grave^{24–26}, así como en niños críticos prematuros²⁷.

Sin embargo, los mismos estudios que documentan los efectos deletéreos de la anemia severa en pacientes neurocríticos, documentan, también, los efectos adversos de la TCH^{22–26}, sugiriendo que en pacientes seleccionados, la TCH no revierte los efectos adversos de la anemia, y puede sumar sus propios efectos adversos. En el análisis multivariante, cuando se controla el resultado clínico (variable dependiente) con respecto a la anemia y transfusión (variables independientes), disminuye o desaparece el efecto de la anemia, persistiendo el de la transfusión^{24–26}, incluso en periodos prolongados de seguimiento²⁶.

Transfusión de concentrado de hematíes y oxigenación tisular

La TCH solo está indicada para incrementar la oxigenación tisular. Transporte y consumo tisular de oxígeno, son dos conceptos diferentes. Idealmente la TCH debería incrementar el consumo de oxígeno. De poco sirve incrementar el transporte de oxígeno, si no se consume.

Dieciocho estudios han investigado el efecto de la TCH sobre la oxigenación tisular, en pacientes críticos. Tras la TCH, la hemoglobina se incrementó en el 100% de los estudios, el transporte de oxígeno en el 77% y el consumo en el 28%⁴. Factores dependientes del paciente y de la calidad de los hematíes transfundidos, podrían explicar el fracaso de la TCH en incrementar la oxigenación, incluyendo la hemoglobina basal, el consumo basal de oxígeno y el tiempo de almacenamiento de los hematíes transfundidos.

La oxigenación tisular basal, antes de la TCH, se relaciona inversamente con la eficacia de la TCH en incrementar la oxigenación (cuanto menor sea la oxigenación basal, mayor será la eficacia de la TCH). En modelos experimentales, los animales anémicos con consumo dependiente, son los que más se benefician de la TCH²⁸. La TCH es más eficaz en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con bajos niveles basales de oxigenación²⁹. Los pacientes neuro críticos son monitorizados con una sonda intracraneal que mide continuamente la presión intracraneal de oxígeno (PbrO₂). Solo los pacientes con bajos niveles basales de PbrO₂ se benefician de la TCH³⁰. Estos datos sugieren que la eficacia

de la TCH está inversamente relacionada con el déficit tisular de oxígeno.

Por qué la TCH puede incrementar la morbi-mortalidad

Efecto TRIM. Las alteraciones inmunológicas que se producen en el receptor tras la transfusión de sangre, se las denomina, de forma genérica, *efecto TRIM* (TRIM: transfusion related immunomodulation). El efecto TRIM consiste, entre otros cambios inmunológicos, en una infra regulación de la respuesta celular inmune y supra regulación de la respuesta humoral inmune del receptor³¹.

Se ha postulado que el efecto TRIM es responsable del incremento de las infecciones nosocomiales que sufren los pacientes transfundidos. La tasa de neumonía nosocomial se incrementa, de forma directa, con el número de unidades transfundidas¹⁴, aunque otras infecciones incluyendo mediastinitis y sepsis¹³, también se han relacionado con el efecto TRIM. El efecto TRIM es más evidente en pacientes sometidos a cirugía cardíaca³¹.

Lesión por almacenamiento. Los hematíes del donante pueden conservarse en el banco de sangre hasta 42 días, antes de ser transfundidos al receptor. Durante su almacenamiento los hematíes del donante sufren cambios morfológicos y funcionales, denominados lesión por almacenamiento (*storage lesion*), que incluyen disminución de los niveles de 2-3DPG, ATP y óxido nítrico, junto con pérdida de su deformabilidad³². En teoría, y como consecuencia de la lesión por almacenamiento, los hematíes disminuyen su capacidad de descargar oxígeno en los tejidos, y pueden quedar atrapados en la microcirculación y producir isquemia visceral.

En pacientes traumatizados³³ o sometidos a cirugía cardíaca^{34,35}, la transfusión de hematíes almacenados durante más de 14 días se asocia un incremento de las tasas de mortalidad y disfunción multiorgánica. Los hematíes con tiempo de almacenamiento superior a 19–21 días pueden fracasar en incrementar la oxigenación cerebral³⁶ y periférica³⁷, en pacientes politraumatizados. En contraste, otros autores y una reciente revisión sistemática no han documentado ninguna influencia del tiempo de almacenamiento sobre el resultado clínico de pacientes transfundidos³⁸.

Falacias, riesgos y verdades a medias

Asociación entre anemia, transfusión, gravedad del paciente y pobre resultado clínico. Cuanto mayor es la gravedad del paciente, mayor la probabilidad de sufrir anemia severa y de ser transfundido. Lo único que han documentado los estudios observacionales, mediante sofisticados análisis multivariante con regresión logística, es que hay una asociación directa entre gravedad, anemia, transfusión y pobre resultado clínico. Sin embargo, una relación causa—efecto entre estas variables no se ha demostrado. Si la TCH es deletérea por sí misma, o solo es un marcador de la gravedad del paciente, debe determinarse en el futuro.

TCH, efecto TRIM e Infección Nosocomial. La TCH provoca alteraciones inmunológicas en el receptor. Que estas alteraciones—Efecto TRIM—sean responsables del incremento de la tasa de infección nosocomial asociada a la TCH,

no se ha documentado³¹. Además, los pacientes pueden recibir múltiples transfusiones en diferentes días de su estancia, siendo difícil documentar si la TCH tuvo lugar antes o después de la infección³⁹.

Tiempo de almacenamiento prolongado y pobre resultado clínico. Los pacientes politransfundidos tienen mayor probabilidad de recibir bolsas de hematíes con tiempo de almacenamiento prolongado, puesto que estas unidades son preferencialmente liberadas por el banco de sangre. Por tanto la variable tiempo de almacenamiento prolongado está asociada a politransfusión y a gravedad del paciente, haciendo difícil controlar la influencia, por separado, de cada una de estas variables, sobre la morbimortalidad.

La eficacia de la TCH se valora por el incremento de la hemoglobina. El objetivo de la TCH es incrementar el consumo tisular de oxígeno. La TCH solo será eficaz si tras la misma se documenta un incremento del consumo tisular. Casi siempre se incrementa la hemoglobina tras la TCH, lo que no significa que el consumo se incremente también⁴.

Los efectos deletéreos de la anemia se evitan con la TCH. Que la anemia severa empeora la morbi-mortalidad, es incuestionable. Que la TCH evite los efectos deletéreos de la anemia, es cuestionable. Varios estudios documentan que los efectos deletéreos de la anemia y de la TCH, pueden sumarse en la misma población de pacientes^{22–25}.

La hemoglobina es el indicador transfusional. Puesto que el objetivo de la TCH es aumentar la oxigenación tisular, debería ser el déficit de oxigenación tisular quien indique la necesidad de TCH, y no únicamente el nivel de hemoglobina. En pacientes críticos anémicos, cuanto menor es el consumo de oxígeno y la oxigenación tisular, mayor es la eficacia de la TCH³⁰.

Los estudios sobre TCH y resultado clínico son discordantes. Los mismos autores que describen un aumento de la morbimortalidad con la TCH², aseguran años más tarde que aumenta la supervivencia⁴⁰.

Conclusiones

1. La mayoría de los pacientes críticos toleran la anemia moderada, sin incrementar la morbimortalidad.
2. No se ha documentado una relación causa—efecto entre TCH y aumento de la morbi mortalidad del paciente crítico. Sin embargo, si se ha demostrado una asociación entre estas variables. Esta asociación entre TCH y pobre resultado clínico, es una razón importante para transfundir únicamente al paciente que lo precisa.
3. Los pacientes críticos que más se benefician de la TCH son aquellos con anemia moderada—severa y con disminución del consumo de oxígeno.
4. El objetivo de la TCH es incrementar la oxigenación tisular y el consumo tisular de oxígeno. El incremento post transfusional de la hemoglobina no significa, necesariamente, que se ha incrementado la disponibilidad tisular de oxígeno.
5. La decisión de transfundir debería estar basada en la hemoglobina pretransfusional, la capacidad del paciente de tolerar la anemia y el nivel de oxigenación tisular. Los pacientes con disfunción cardíaca ó cerebral, son especialmente sensibles a los efectos deletéreos de la anemia severa. En pacientes anémicos neurocríticos,

bajos niveles de oxigenación cerebral valorados de forma invasiva (PbrO₂)^{19,30} o no invasiva (NIRS: near infrared spectroscopy)⁴¹ ayudarán a decidir la TCH.

Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (Proyectos de Investigación PI 0157/2006 y 0367/2007), Fundación Progreso y Salud de la Junta de Andalucía (AI 0009/2009), Fondo de Investigación Sanitaria del Ministerio de Sanidad (FIS PI 1069/2008) y Fundación MAPFRE (ayudas a proyectos de investigación 2008 y 2009).

Bibliografía

- Múñoz M, Leal-Noval SR, García-Erce JA, Naveira E. Prevalence and treatment of anemia in critically ill patients. *Med Intensiva*. 2007;31:388–98.
- 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.
- Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, et al. The CRIT study: Anemia and blood transfusion in the critically ill—Current clinical practices in the United States. *Crit Care Med*. 2004;32:39–52.
- Vincent JL, Sakr Y, de Backer D, Van der Linden P. Efficacy of allogeneic red blood cell transfusion. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007;21:209–19.
- Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2008;36:2667–74.
- Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al.; Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med*. 1999;340:409–17.
- Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med*. 2007;356:1609–19.
- Gerber DR. Transfusion of packed red blood cells in patients with ischemic heart disease. *Crit Care Med*. 2008;36:1068–74.
- Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *New Engl J Med*. 2001;345:1230–6.
- Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, Gibson CM, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2005;111:2042–9.
- Singla I, Zahid M, Good CB, Macioce A, Sonel AF, et al. Impact of blood transfusion in patients presenting with anemia and suspected acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2007;99:1119–21.
- Rao SJ, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2004;292:1555–62.
- Leal-Noval SR, Rincón MD, García A, Herruzo A, Camacho P, Garnacho J, et al. Transfusion of blood components and postoperative infection in patients undergoing cardiac surgery. *Chest*. 2001;119:1461–8.
- Leal-Noval SR, Márquez JA, García-Curiel A, Camacho P, Rincón MD, Ordóñez A, et al. Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. A case-control study. *Crit Care Med*. 2000;28:935–40.
- Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Starr NJ, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med*. 2006;34:1608–16.
- Spiess BD, Ley C, Body SC, Stover EP, Maddi R, D'Ambra M, et al. Hematocrit value on intensive care unit entry influences the frequency of Q-wave myocardial infarction after coronary artery grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116:460–7.
- Surgenor SD, DeFoe GR, Fillinger MP, Likosly DS, Groom RC, Clark C, et al. Intraoperative red blood cell transfusion during coronary artery bypass graft surgery increases the risk of postoperative low-output heart failure. *Circulation*. 2006;114(1 Suppl):143–8.
- Koch CG, Khandwala F, Li L, Estafanous FG, Loop FB, Blackstone EH. Persistent effect of red blood cell transfusion on health-related quality of life after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:13–20.
- Leal-Noval 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.
- Weiskopf RB, Feiner J, Hopf H, Lieberman J, Finlay HE, Quah C, et al. Fresh blood and aged stored blood are equally efficacious in immediately reversing anemia-induced brain oxygenation deficits in humans. *Anesthesiology*. 2006;104:911–20.
- Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan RH, Durham SJ, Shah A, et al. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:1438–50.
- Naidech AM, Jovanovic B, Wartenberg KE, Parra A, Ostapovich N, Connolly S, et al. Higher hemoglobin is associated with improved outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2007;35:2383–9.
- Kramer AH, Gurka MJ, Nathan B, Dumont AS, Kassell NS, Bleck TP. Complications associated with anemia and blood transfusion in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2008;36:2070–5.
- Salim A, Hadjizacharia P, DuBose J, Brown C, Inaba K, Chan L, et al. Role of anemia in traumatic brain injury. *J Am Coll Surg*. 2008;207:398–406.
- Carlson AP, Schermer CR, Lu SW. Retrospective evaluation of anemia and transfusion in traumatic brain injury. *J Trauma*. 2007;61:567–71.
- Warner MA, O'Keefe T, Shringer R, Moore C, Harper C, Madden CJ, et al. Transfusions and long-term functional outcomes in traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2010 [In Press].
- 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;115:1685–91.
- Van der Lyden, de Hert S, Bélise S, Groote F, Mathieu N. Comparative effects of red blood cell transfusion and increasing blood flow on tissue oxygenation in oxygen supply—dependent conditions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1605–8.
- Casutt M, Seifert B, Pasch T, Schmid E, Turina M, Spahn D. Factors influencing the individual effects of blood transfusion on oxygen delivery and oxygen consumption. *Crit Care Med*. 1999;27:2194–200.
- Leal-Noval SR, Rincón MD, Marín A, Cayuela A, Arellano V, Marín-Caballeros A. Transfusion of erythrocytes concentrates produces a variable increment on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med*. 2006;32:1733–40.
- Vamvakas EC, Blachman MA. Transfusion—related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev*. 2007;21:327–48.

32. Lelubre C, Piagnerelly M, Vincent JL. Association between duration of storage transfused red blood cells and morbidity and mortality in adults patients: myth or reality. *Transfusion*. 2009;49:1384–94.
33. Spinella PC, Carroll CL, Staff I, Gross R, Mc Quay J, Keibel L, et al. Duration of red blood cell storage is associated with increased incidence of deep vein thrombosis and in hospital mortality in patients with traumatic injuries. *Crit Care*. 2009;13:R151.
34. Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihaljevic T, et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2008;358:1229–39.
35. Leal-Noval SR, Jara I, García-Garmendia JL, Herruzo A, Camacho P, Loscertales J. Influence of red blood cell concentrates (RBCs) storage time on post surgical morbidity in cardiac surgery patients. *Anesthesiology*. 2003;98:815–22.
36. Leal-Noval SR, Muñoz M, Arellano V, Marín A, Amaya R, Marín-Caballeros 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.
37. Kiraly LN, Underwood S, Differding JA, Schreiber M. Transfusion of aged packed red blood cells results in decreased tissue oxygenation in critically injured trauma patients. *J Trauma*. 2009;67:29–32.
38. Vamvakas EC. Meta-analysis of clinical studies of the purported deleterious effects of “old” (versus “fresh”) red blood cells: are we at equipoise? *Transfusion*. 2010;50:600–10.
39. Vandromme MJ, MCGwin G, Marques MB, Kerby JD, Rue LW, Weinberg JA. Transfusion and pneumonia in the trauma intensive care unit: an examination of the temporal relationship. *J Trauma*. 2009;67:97–101.
40. Vincent JL, Sakr Y, Sprung C, Harboe S, Damas P. Are blood transfusions associated with greater mortality rates? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients study *Anesthesiology*. 2008;108:31–9.
41. Leal-Noval SR, Cayuela A, Arellano V, Marín-Caballeros A, Padilla V, Ferrández C, et al. Invasive and noninvasive assessment of cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 2010. doi:10.1007/s00134-010-1920-7 [In Press].