

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Anemia y práctica transfusional en cuidados intensivos  
pediátricos**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Laura Butragueño Laiseca**

**DIRIGIDA POR**

**María José Santiago Lozano**  
**Jesús López-Herce Cid**

**Madrid**

**© Laura Butragueño Laiseca, 2024**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

ANEMIA Y PRÁCTICA TRANSFUSIONAL  
EN CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Laura Butragueño Laiseca

DIRECTORES

María José Santiago Lozano  
Jesús López-Herce Cid



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**Facultad de Medicina**

**Doctorado en investigación en  
Ciencias Médico-Quirúrgicas**



**ANEMIA Y PRÁCTICA TRANSFUSIONAL EN  
CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA  
PRESENTADA POR

**Laura Butragueño Laiseca**

**2024**

**Directores de la tesis:**

**Prof. Dra. María José Santiago Lozano**

**Prof. Dr. Jesús López-Herce Cid**





## AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

Son muchas las personas a las que me gustaría agradecer la realización de esta tesis, ya que sin ellas este trabajo no hubiese sido posible.

En primer lugar, a mis directores de tesis. Gracias María José por toda tu dedicación y ayuda, por tu buena disposición siempre, por ser ese referente y gran ejemplo de ser, aunque no sin esfuerzo, una magnífica profesional, docente, investigadora y madre. Gracias Jesús, por todo tu tiempo y paciencia, por tu dedicación al grupo e impulsarnos a cada uno de nosotros en nuestras carreras profesionales e investigadoras. Eres el gran motor de nuestra unidad e inspiración para todos los que tienen la suerte de coincidir contigo.

Gracias a todos mis compañeros de la UCI pediátrica del Gregorio Marañón. Desde siempre habéis sido ejemplo para mí, enseñándome cada día que vuestra dedicación y valores son inigualables. Estoy segura de que no podría pertenecer a un grupo mejor. Ya os adelanto que seguiré persiguiéndoos por las transfusiones o la saturación venosa. A todos vosotros, gracias.

A todo el personal de la UCI pediátrica, por hacer de ese lugar, un sitio tan especial al que quiero ir cada día.

A SimPedUCI, por ser el reflejo del mejor trabajo en equipo.

A nuestros pequeños pacientes, a los que la vida se lo ha puesto un poco más difícil, pero que no dejan de sorprendernos y darnos lecciones. Sois el motivo de trabajos como este, buscando mejorar y así poder ofrecerlos la mejor atención posible. A los padres de nuestros pacientes, mi cariño y más sincera admiración por vuestra entrega abrumadora.

A mi madre, porque te debo todo y sin tu esfuerzo nada de esto hubiese sido posible. Gracias por apoyarme siempre y por todos los valores que me has transmitido, sabes que para mí eres el mejor ejemplo. Gracias, gracias y gracias.

A mi hermano, porque estoy segura de que pronto cumplirás tu sueño por el que tanto has luchado.

A mi familia, por toda la suerte que tenemos de tenernos los Laiseca, y lo feliz que me hacéis a vuestro lado. A mi abuelo Ernesto, por haberme fascinado siempre con tus conocimientos y tu afán por el saber.

A Julia y a Manuel, por hacerme sentir en casa.

A mis amigas y a mi separada al nacer, por ser ese apoyo y esa válvula de escape tan necesaria.

A ti Jaime, porque no tengo palabras para agradecerte todos estos años, por apoyarme incondicionalmente y creer en mí, por ser mi refugio y el origen de mi felicidad. Juntos hemos creado el mejor de mis proyectos, GRACIAS.

A ti Martín, porque hace solo unos meses que has llegado para revolucionar todo mi mundo de la mejor manera posible. Porque has tenido que compartirme con el ordenador, los artículos y los ECMO. Porque no sabía que se podía querer tanto y estoy deseando redescubrir el mundo a tu lado.

# ÍNDICE

<b>I. RESUMEN.....</b>	<b>11</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>23</b>
<b>1.1 ANEMIA EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CRÍTICO .....</b>	<b>23</b>
1.1.1 Concepto de anemia.....	23
1.1.2 Importancia de la anemia en el paciente pediátrico crítico .....	24
1.1.2.1 Prevalencia de la anemia en el niño crítico .....	24
1.1.2.2 Morbilidad, mortalidad y anemia .....	25
1.1.2.3 Transporte de oxígeno y mecanismos de adaptación a la anemia .....	25
1.1.3 Factores de riesgo y etiología de la anemia en el niño crítico .....	29
1.1.4 Tipos de anemia en el paciente pediátrico crítico.....	30
1.1.4.1 Anemia por déficit de hierro.....	30
1.1.4.2 Otras causas de anemia.....	31
1.1.5 Déficit de hierro .....	32
1.1.5.1 Funciones e importancia del hierro .....	32
1.1.5.2 Metabolismo y homeostasis del hierro .....	32
1.1.5.3 Biomarcadores del estudio del hierro .....	34
1.1.5.4 Diagnóstico del déficit de hierro .....	38
1.1.6 Tratamiento no transfusional de la anemia en la UCIP .....	39
1.1.6.1 Hierro oral .....	39
1.1.6.2 Hierro intravenoso .....	39
1.1.6.3 Agentes estimuladores de la eritropoyesis .....	44
<b>1.2 TRANSFUSIONES DE HEMATÍES EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO EN ESTADO CRÍTICO.....</b>	<b>45</b>
1.2.1 Epidemiología de las transfusiones de hematíes en niños en estado crítico. 45	
1.2.2 Objetivo de las transfusiones.....	46
1.2.3 Causas de no eficacia de las transfusiones .....	47
1.2.4 Complicaciones y efectos adversos de las transfusiones.....	50
1.2.5 Indicaciones de transfusiones en el paciente pediátrico crítico.....	56
<b>1.3 PROGRAMAS DE GESTIÓN DE LA SANGRE DEL PACIENTE.....</b>	<b>64</b>
1.3.1 Historia y definición .....	64
1.3.2 Implementación y pilares de los programas de gestión de la sangre del paciente.....	65

<b>2. HIPÓTESIS</b> .....	<b>69</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>71</b>
<b>4. PACIENTES Y MÉTODOS</b> .....	<b>73</b>
<b>4.1 FASE I (PREINTERVENCIÓN)</b> .....	<b>74</b>
<b>4.2 PERIODO ENTRE LA FASE DE PREINTERVENCIÓN Y LA DE IMPLEMENTACIÓN DE LA INTERVENCIÓN</b> .....	<b>77</b>
4.2.1 Obtención de la escala de puntuación.....	77
4.2.2 Implementación del protocolo transfusional y de manejo de la anemia.....	78
<b>4.3 FASE II (POSTINTERVENCIÓN)</b> .....	<b>82</b>
<b>4.4 SUBESTUDIO SOBRE EL HIERRO INTRAVENOSO</b> .....	<b>83</b>
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>87</b>
<b>5.1 ESTUDIO PREINTERVENCIÓN</b> .....	<b>87</b>
5.1.1 Características de los pacientes incluidos.....	87
5.1.2 Extracciones de sangre para análisis .....	92
5.1.3 Anemia en la UCIP .....	95
5.1.3.1 Prevalencia e incidencia de anemia.....	95
5.1.3.2 Anemia al ingreso.....	97
5.1.3.3 Desarrollo de anemia.....	98
5.1.3.4 Gravedad de la anemia .....	103
5.1.3.5 Anemia al alta.....	104
5.1.3.6 Evolución de los pacientes anémicos versus no anémicos .....	110
5.1.4 Transfusiones de hematíes en UCIP .....	110
5.1.4.1 Frecuencia de transfusiones de hematíes.....	110
5.1.4.2 Características de los pacientes transfundidos .....	112
5.1.4.3 Factores de riesgo de recibir una transfusión de hematíes .....	118
5.1.4.4 Motivo de transfusión.....	119
5.1.4.5 Características de la práctica transfusional.....	121
5.1.4.6 Efecto de las transfusiones .....	126
5.1.4.7 Efectos adversos directos de las transfusiones .....	135
5.1.4.8 Comparación de la evolución de los pacientes transfundidos con los no transfundidos	135
<b>5.2 INTERVENCIÓN</b> .....	<b>138</b>
5.2.1 Obtención de la escala de puntuación.....	138
<b>5.3 ESTUDIO POSTINTERVENCIÓN</b> .....	<b>141</b>

5.3.1	Presencia de anemia y características de los pacientes anémicos .....	141
5.3.2	Frecuencia de transfusiones postintervención y características de los pacientes transfundidos.....	143
5.3.3	Práctica transfusional en la UCIP tras la intervención .....	145
5.3.4	Administración de hierro intravenoso, utilidad y seguridad.....	162
5.3.5	Evolución de los pacientes tras intervención.....	169
<b>6.</b>	<b><i>DISCUSIÓN</i></b> .....	<b>171</b>
<b>6.1</b>	<b>ANEMIA EN LOS NIÑOS EN ESTADO CRÍTICO</b> .....	<b>171</b>
6.1.1	Anemia en niños en estado crítico y su relación con la edad .....	171
6.1.2	Anemia al ingreso .....	172
6.1.3	Desarrollo de anemia en la UCIP .....	174
6.1.4	Gravedad de la anemia .....	175
6.1.5	Anemia al alta de la UCIP .....	175
6.1.6	Pérdidas sanguíneas por extracciones.....	181
6.1.7	Comparación de la evolución en la UCIP entre los pacientes anémicos y los no anémicos .....	183
6.1.8	Anemia post UCIP .....	184
<b>6.2</b>	<b>TRANSFUSIONES EN LAS UCIP</b> .....	<b>185</b>
6.2.1	Incidencia y epidemiología de las transfusiones en las UCIP .....	185
6.2.2	Factores de riesgo para recibir una transfusión .....	187
6.2.3	Motivo transfusional.....	189
6.2.4	Política restrictiva frente a liberal. Umbrales de hemoglobina transfusionales .....	190
6.2.4.1	Pacientes cardíacos.....	194
6.2.4.2	Pacientes en ECMO y con técnicas de depuración extrarrenal continuas.....	198
6.2.5	Otros desencadenantes transfusionales. Transfusión guiada por objetivos 199	
6.2.6	Efecto de las transfusiones .....	203
6.2.7	Morbimortalidad asociada a transfusiones .....	206
<b>6.3</b>	<b>UTILIDAD DE UNA INTERVENCIÓN SOBRE EL MANEJO HEMATOLÓGICO DEL PACIENTE EN LA UCIP</b> .....	<b>209</b>
6.3.1	Pilar I. Estimulación de la eritropoyesis .....	210
6.3.1.1	Tratamiento con hierro intravenoso.....	211

6.3.2	Pilar II. Minimización de las pérdidas de sangre.....	213
6.3.3	Pilar III. Umbrales restrictivos y transfusión guiada por objetivos.....	214
<b>7.</b>	<b><i>LIMITACIONES Y FORTALEZAS</i></b> .....	<b>219</b>
<b>8.</b>	<b><i>PERSPECTIVAS DE FUTURO</i></b> .....	<b>223</b>
<b>9.</b>	<b><i>CONCLUSIONES</i></b> .....	<b>225</b>
<b>10.</b>	<b><i>BIBLIOGRAFÍA</i></b> .....	<b>227</b>
<b>11.</b>	<b><i>ANEXO. PUBLICACIONES Y PRESENTACIONES A CONGRESOS</i></b> .....	<b>269</b>

# I. RESUMEN

## ANEMIA Y PRÁCTICA TRANSFUSIONAL EN CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

### Introducción

La anemia es frecuente en el niño en estado crítico, afectando hasta al 74% de los pacientes. Su etiología es multifactorial, y se ha relacionado con aumento de morbimortalidad en UCIP. La anemia por déficit absoluto o funcional de hierro es frecuente en UCIP, y requiere ser evaluada mediante biomarcadores del metabolismo del hierro como la ferritina o el índice de saturación de transferrina (IST).

Las transfusiones de hematíes son empleadas en UCIP hasta en el 50% de los pacientes. Las transfusiones se han asociado de forma independiente con una peor evolución, debido a mecanismos como la inmunomodulación asociada, relacionándose con un aumento de la mortalidad, infecciones o tiempo de estancia. Las transfusiones de hematíes no siempre se traducen en un aumento de la disponibilidad de oxígeno, pudiendo en ocasiones incluso empeorarla. Por todo ello, la indicación transfusional tiene que ser realizada tras una valoración individual de cada paciente y realizando una transfusión guiada por objetivos y no solo por el nivel de Hb. La evidencia actual sugiere que una política transfusional restrictiva es la más adecuada y se recomienda transfundir al paciente crítico estable cuando la hemoglobina desciende por debajo de 7 g/dl. Sin embargo, los clínicos continúan sin adoptar frecuentemente estas recomendaciones. La implementación de protocolos y programas de gestión de la sangre del paciente puede mejorar la adhesión a una correcta práctica transfusional. Asimismo, otros tratamientos como el hierro intravenoso deben considerarse para mejorar la anemia del paciente crítico.

## **Objetivos**

1. Estudiar la anemia y la transfusión de hematíes en UCIP.
2. Analizar las causas y factores de riesgo para la presencia de anemia y la transfusión de hematíes en el niño crítico.
3. Comparar la evolución de los pacientes con anemia y no anémicos, y la de los pacientes transfundidos y no transfundidos.
4. Valorar la eficacia clínica y analítica de las transfusiones de hematíes y sus efectos adversos.
5. Evaluar el impacto de la implementación de un protocolo de manejo de la anemia en niños críticos que incluye una escala de puntuación para la indicación de transfusiones, comparando las prácticas transfusionales y la evolución antes y después.
6. Analizar el tratamiento con hierro intravenoso en el paciente pediátrico crítico.

## **Pacientes y métodos**

El estudio se dividió en dos fases. La primera fase fue un estudio prospectivo longitudinal, observacional, descriptivo y analítico sobre la anemia y las transfusiones en el niño en estado crítico. La segunda fase fue un estudio prospectivo comparativo tras intervención en el que se comparó la práctica transfusional de la primera fase del estudio y tras la instauración de un protocolo de tratamiento de anemia. Cada fase incluyó a todos los pacientes ingresados de forma consecutiva en el Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital GU Gregorio Marañón durante el periodo de un año.

Se realizó un subestudio prospectivo observacional descriptivo para analizar la eficacia y seguridad del tratamiento con hierro intravenoso en el paciente pediátrico crítico.

## **Resultados**

- Estudio preintervención.

Ingresaron 351 pacientes, incluyéndose los 287 que tuvieron determinaciones de Hb. La edad media fue de 60,6 meses y el 52,1% presentaba una cardiopatía. Un 42,5% de los pacientes ingresaron con anemia, y de los 165 restantes, un 39,4% la desarrolló durante la estancia, siendo la prevalencia del 65,6%. El 56,2% presentaron anemia al alta. Los parámetros que se asociaron de forma independiente al desarrollo de anemia fueron la patología cardíaca y una puntuación PRISM mayor de 5. La edad menor de un año, la anemia al ingreso, una Hb mínima <10 g/dl durante el ingreso y la disfunción hematológica mostraron una asociación independiente con la existencia de anemia al alta de la UCIP. Los pacientes con anemia tuvieron una mayor duración de ingreso en la UCIP y más días de ventilación mecánica, asociándose de forma independiente con un ingreso mayor de 7 días. No existieron diferencias en la mortalidad.

Se transfundieron 249 concentrados de hematíes a 68 niños (19,4% de los ingresos). Más del 50% de las transfusiones se realizaron en las primeras 48h. Los factores relacionados de forma independiente con recibir una transfusión fueron la edad menor a 12 meses, la anemia al ingreso, una Hb <10 g/dl, la disfunción multiorgánica y un mayor volumen de extracción de sangre. El motivo más frecuente de transfusión fue una Hb baja. La Hb pretransfusional fue de 8,6 g/dl, y en el 86% de los casos se transfundió con valores mayores de 7 g/dl. El umbral transfusional de Hb fue mayor en lactantes, cardiopatas y pacientes con shock. La saturación venosa previa fue del 63%. Tras la transfusión, la Hb aumentó 2 g/dl durante un seguimiento de 48 horas, no se observaron diferencias globales en el lactato, saturación venosa o índice de extracción. Hubo mejoría en la frecuencia cardíaca y tensión arterial, aunque de escasa relevancia clínica. Las transfusiones se asociaron de forma independiente a infecciones nosocomiales, mayor duración de ingreso y de ventilación mecánica y mortalidad. No se describieron efectos adversos directos.

- Estudio postintervención

Ingresaron 370 pacientes, incluyéndose aquellos que cumplieron criterios de anemia (156 niños). La prevalencia de anemia fue similar al primer periodo (59,3%). Se realizaron 169 transfusiones a 46 pacientes, lo que supuso una reducción de un 30,5% de las transfusiones. La Hb pretransfusional disminuyó 1 g/dl,  $p < 0,001$  y se realizaron un 17% menos de transfusiones con Hb  $> 7$  g/dl. Se realizó determinación de saturación venosa en un 22% más de las ocasiones,  $p < 0,001$ . No se encontraron diferencias en la evolución de los parámetros hemodinámicos o de perfusión entre los dos periodos. Excluyendo los pacientes con shock hemorrágico e inestables, en el primer periodo solo un 24% de las transfusiones estuvieron bien indicadas según el nivel de Hb, aumentando al 32% en el segundo periodo,  $p = 0,003$ . Durante la primera fase, 19 pacientes (5,4% del total y 10,2% de los pacientes anémicos) fueron tratados con hierro sacarosa con dosis de 3 mg/kg. En el segundo periodo se trataron 50 pacientes (13,5% de ingresos y 32% de anémicos) con dosis de 5 o 7 mg/kg. Existió una disminución del porcentaje de pacientes con anemia alta en el segundo periodo (46,5 frente a 56,2%,  $p = 0,031$ ). No existieron diferencias en la mortalidad, días de estancia o de ventilación mecánica ni en la Hb al alta ni en los pacientes anémicos ni en los pacientes transfundidos entre ambos periodos.

#### - Subestudio del tratamiento con hierro intravenoso

115 niños críticos fueron tratados con hierro sacarosa en un periodo de 5 años con dosis de 3, 5 o 7 mg/kg. La edad media fue de 3,9 años y la patología predominante la cardiaca. El IST fue el biomarcador más alterado con valores de 13%. Se realizaron 146 ciclos de tratamiento con 616 infusiones. La consecución de la reposición del déficit de hierro fue mayor (94%) en los pacientes tratados con 7 mg/kg, que en los tratados con 5 mg/kg (86%) y los tratados con 3 mg/kg (77%),  $p = 0,008$ . La Hb aumentó 1,7 g/dl tras el tratamiento,  $p < 0,001$ , mejorando también el IST y el hierro sérico. Se observaron pocos

efectos adversos (1,3% de las infusiones), siendo estos leves y con frecuencia gastrointestinales.

## **Conclusiones**

- La anemia afectó a dos tercios de los niños ingresados en la UCIP y más del 50% fueron dados de alta con anemia. La patología cardíaca y la gravedad al ingreso se relacionaron con el desarrollo de anemia, así como la edad mayor a 12 meses, la anemia al ingreso, una Hb < 10 g/dl y la disfunción hematológica con la anemia al alta. Los pacientes con anemia tuvieron una peor evolución con mayor duración del ingreso.
- Se transfundió a casi el 20% de los pacientes, fundamentalmente en las primeras 48 horas de ingreso. El motivo más frecuente fue la Hb baja. La Hb pretransfusional fue mayor que los niveles recomendados y un porcentaje elevado de transfusiones no estaban bien indicadas. La edad menor a 12 meses, la anemia al ingreso, una Hb <10 g/dl, la disfunción multiorgánica y un mayor volumen de extracción de sangre fueron factores de riesgo para ser transfundido. Tras la transfusión, la Hb aumentó 2 g/dl durante un seguimiento de 48 horas, sin diferencias en otros parámetros de perfusión tisular y con una escasa mejoría clínica en los parámetros hemodinámicos. Las transfusiones se asociaron a una peor evolución (infecciones nosocomiales, duración de ingreso y de ventilación mecánica y mortalidad).
- La intervención con la implementación de un protocolo de manejo de la anemia consiguió una mejoría en la práctica transfusional con una mayor adherencia a las recomendaciones y una mayor utilización del hierro sacarosa. La evolución de los pacientes fue similar, con un menor número de pacientes con anemia al alta en el segundo periodo.
- El tratamiento con hierro sacarosa fue eficaz para mejorar la Hb del paciente crítico, sin asociar efectos adversos importantes.

## II. ABSTRACT

### ANEMIA AND TRANSFUSION PRACTICE IN PEDIATRIC INTENSIVE CARE

#### **Introduction**

Anemia is common in critically ill pediatric patients, occurring in up to 74% of cases. It has a multifactorial origin and has been associated with increased morbidity and mortality in the Pediatric Intensive Care Unit (PICU). Iron deficiency anemia, either absolute or functional, is frequent in the PICU and should be assessed using iron metabolism biomarkers such as ferritin or transferrin saturation index (TSAT).

Red blood cell transfusions are frequent in the PICU, with up to 50% of patients receiving them. Transfusions have been independently associated with worse outcomes due to mechanisms such as associated immunomodulation, leading to increased mortality, infections, or length of stay. Red blood cell transfusions do not always translate into increased oxygen availability and may sometimes even worsen it. Therefore, transfusion indications must be appropriate, with individual patient assessment and goal-directed transfusion rather than solely based on Hb levels. Current evidence indicates that a restrictive transfusion policy is most appropriate, with recommendations suggesting transfusion for stable critically ill patients at Hb thresholds of 7 g/dl. However, clinicians often do not adhere to these recommendations. Implementing patient blood management protocols and programs can improve adherence to appropriate transfusion practices. Additionally, other treatments such as intravenous iron should be considered to improve critical patient anemia.

#### **Objectives**

1. To study anemia and red blood cell administration in the PICU.

2. To analyze the causes and risk factors for the presence of anemia and red blood cell administration in critically ill children.
3. To compare the outcomes of patients with and without anemia, and of transfused and non-transfused patients.
4. To assess the clinical and laboratory efficacy of red blood cell transfusions and their adverse effects.
5. To evaluate the impact of implementing an anemia management protocol in critically ill children, including a scoring scale for transfusion indication, comparing transfusion practices and outcomes before and after implementation.
6. To analyze the use of intravenous iron in critically ill pediatric patients.

### **Patients and Methods**

The study was divided into two phases. The first phase was a prospective longitudinal, observational, descriptive, and analytical study on anemia and transfusions in critically ill children. The second phase was a prospective comparative study after intervention, comparing transfusion practices between the first phase and after implementing an anemia treatment protocol. Each phase included all consecutively admitted patients to the unit over a one-year period.

A prospective observational descriptive sub-study was conducted to analyze the efficacy and safety of treatment with intravenous iron in critically ill pediatric patients.

### **Results**

#### **- Pre-intervention Study**

A total of 351 patients were admitted, including 287 with hemoglobin (Hb) measurements. The mean age was 60.6 months, with 52.1% having a cardiac pathology. 42.5% of patients were admitted with anemia, and of the remaining 165, 39.4% developed it during their stay, resulting in a prevalence of 65.6%. 56.2% had anemia at discharge.

Parameters independently associated with the development of anemia were cardiac pathology and a PRISM score greater than 5. For discharge anemia, non-infant age, admission anemia, minimum Hb <10 g/dl, and hematological dysfunction showed an independent association. Patients with anemia had a longer length of stay in the PICU and more days of mechanical ventilation, independently associated with stays longer than 7 days. There were no differences in mortality.

249 red blood cell units were transfused to 68 children (19.4% of admissions). More than 50% of transfusions occurred within the first 48 hours. Factors independently related to receiving a transfusion were age under 12 months, admission anemia, Hb <10 g/dl, multi-organ dysfunction, and higher blood draws volume. The most common reason for transfusion was low Hb. Pre-transfusion Hb was 8.6 g/dl, and in 86% of cases, transfusion occurred at levels >7 g/dl. The Hb threshold was higher in infants, cardiac patients, and patients in shock. Pre-transfusion venous saturation was 63%. Following transfusion, Hb increased by 2 g/dl over a 48-hour follow-up period, with no overall differences in lactate, venous saturation, or extraction index. There was improvement in heart rate and blood pressure, though of limited clinical relevance. Transfusions were independently associated with nosocomial infections, longer lengths of stay and mechanical ventilation, and mortality. No direct adverse effects were described.

#### - Post-intervention Study

370 patients were admitted, and those meeting anemia criteria (156 children) were included. The prevalence of anemia was similar to the first period (59.3%). 169 transfusions were administered to 46 patients, representing a 30.5% reduction in transfused red blood cells. Pre-transfusion Hb decreased by 1 g/dl,  $p < 0.001$ , and 17% fewer transfusions were administered with Hb >7 g/dl. Venous saturation determination was performed 22% more often,  $p < 0.001$ . There were no differences in the evolution of

hemodynamic or tissue perfusion parameters between the two periods. Excluding unstable patients and hemorrhagic shock, in the first period, only 24% of transfusions were appropriately indicated according to Hb level, increasing to 32% in the second period,  $p=0.003$ . During the first phase, 19 patients (5.4% of the total and 10.2% of anemic patients) were treated with iron sucrose at 3 mg/kg. In the second period, 50 patients were treated (13.5% of admissions and 32% of anemic patients) with doses of 5 or 7 mg/kg. There were no differences in mortality, length of stay, mechanical ventilation days, or discharge Hb between anemic patients in both periods, nor among transfused patients. However, there was a decrease in the percentage of patients with anemia at discharge in the second period (46.5% vs. 56.2%,  $p=0.031$ ).

#### - Sub-study of Intravenous Iron Use

115 critically ill children were treated with iron sucrose over a 5-year period at doses of 3, 5, or 7 mg/kg. The mean age was 3.9 years, with cardiac pathology being predominant. The TSAT was the most altered biomarker with values of 13%. There were a total of 146 cycles with 616 infusions. Achievement of iron deficiency replenishment was higher (94%) in the 7 mg/kg group compared to 86% in the 5 mg/kg group and 77% in the 3 mg/kg group,  $p=0.008$ . Hb increased by 1.7 g/dl after treatment,  $p<0.001$ , also improving TSAT and serum iron. Very few adverse effects were observed (1.3% of infusions), which were mild and often gastrointestinal.

#### **Conclusions**

- Anemia affected two-thirds of children admitted to the PICU, with over 50% being discharged with anemia. Cardiac pathology and severity at admission were related to the development of anemia, as well as non-infant age, admission anemia, Hb <10 g/dl, and hematological dysfunction with discharge anemia. Patients with anemia had worse outcomes with longer lengths of stay.

- Nearly 20% of patients received transfusions, predominantly within the first 48 hours of admission. The most common reason was low Hb. Pre-transfusion Hb was often higher than recommended levels, and a high percentage of transfusions were not appropriately indicated. Factors such as age under 12 months, admission anemia, Hb <10 g/dl, multi-organ dysfunction, and higher blood draws volume were associated with transfusion. Following transfusion, there were minimal improvements in tissue perfusion parameters and limited clinical improvement in hemodynamic parameters. Transfusions were associated with worse outcomes (nosocomial infections, longer lengths of stay and mechanical ventilation, and mortality).
- Intervention with the implementation of an anemia management protocol improved transfusion practices with greater adherence to current recommendations and increased use of iron sucrose. Patient outcomes were similar, with fewer patients discharged with anemia in the second period.
- Treatment with iron sucrose was effective in improving the Hb of critically ill patients, without significant adverse effects.

### III. ABREVIATURAS

2,3-DPG: difosfoglicerato eritrocitario

AABB: American Association of Blood Banks

AEE: agentes estimuladores de la eritropoyesis

BSCH: British Committee for Standards in Haematology

CaO<sub>2</sub>: contenido arterial de oxígeno

CHr: hemoglobina reticulocitaria

DO<sub>2</sub>: disponibilidad de oxígeno

ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea

ELSO: Extracorporeal Life Support Organization

EPO: eritropoyetina

ESAIC: European Society of Anaesthesiology and Intensive Care

ESPNIC: Sociedad Europea de Cuidados Intensivos pediátricos

FC: frecuencia cardíaca

GC: gasto cardíaco

Hb: hemoglobina

HIF: factor inducido por la hipoxia

IST: índice de saturación de transferrina

NIRS: espectroscopía cercana al infrarrojo

NO: óxido nítrico

OMS: Organización Mundial de la Salud

PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno

PBM: patient blood management

PCO<sub>2</sub>: presión parcial de dióxido de carbono

PVC: presión venosa central

SaO<sub>2</sub>: saturación arterial de oxígeno

SECIP: Sociedad Española de Cuidados Intensivos pediátricos

SHOT: Serious hazards of transfusion

sTfR: receptor soluble de transferrina

SvO<sub>2</sub>: saturación venosa de oxígeno

TACO: sobrecarga circulatoria asociada a transfusiones

TAXI: Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative

TDEC: técnicas de depuración extrarrenal continua

TRALI: lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones

TRIM: inmunomodulación asociada a transfusiones

UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos

VAD: dispositivo de asistencia ventricular

VIS: índice de vasoactivos inotrópicos

VO<sub>2</sub>: consumo de oxígeno

VSC: volumen sanguíneo circulante

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 ANEMIA EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CRÍTICO

### 1.1.1 Concepto de anemia

La anemia (del griego ἀναμία “falta de sangre”) se define como la reducción de la concentración de hemoglobina (Hb) en la sangre periférica por debajo de los valores considerados de normalidad según la edad, sexo, raza y altura sobre el nivel del mar (1). En la práctica, se diagnostica anemia si existe una disminución de los niveles de Hb, masa eritrocitaria o del hematocrito por debajo de -2 desviaciones estándar (2–4) (tabla 1).

**Tabla 1. Valores de Hb media (g/dl) y -2 desviaciones estándar (DS) para el diagnóstico de anemia en pediatría.**

Edad	Hb media	Hb -2DS
Parto	16,5	13,5
1-3 día	18,5	14,5
1 semana	17,5	13,5
2 semanas	16,5	12,5
1 mes	14	10
2 meses	11,5	9
3-6 meses	11,5	9,5
0.5-2 años	12	10,5
2-6 años	12,5	11,5
6-12 años	13,5	11,5
12-18 años mujer	14	12
12-18 años varón	14,5	13

*Tomado de Anemias en la infancia y adolescencia. Clasificación y diagnóstico Pediatr*

*Integral 2012; XVI(5): 357-365.(2).*

Existe una importante variabilidad en las cifras de hemoglobina y hematocrito en función de la edad, siendo máximas en las primeras semanas de vida, disminuyendo posteriormente debido a la “anemia fisiológica del lactante” y aumentando posteriormente en la infancia y adolescencia. El sexo influye notablemente a partir de la pubertad, cuando la testosterona produce un incremento de la masa eritrocitaria. La raza produce a su vez cierta influencia, observándose en niños de raza negra cifras normales de Hb 0,5 g/dl menores que en otras razas. A mayor altura sobre el nivel del mar la cifra de Hb será mayor, ya que el menor contenido de oxígeno en el aire es un estímulo para la hematopoyesis (2).

La anemia constituye el problema hematológico más frecuente en la edad pediátrica (1) y puede influir notablemente en el desarrollo físico y neuropsicológico del niño (5–9), por lo que es un problema de salud frecuente y relevante, recomendando algunas entidades como la Academia Americana de Pediatría el cribado sistemático de anemia en lactantes (10).

## 1.1.2 Importancia de la anemia en el paciente pediátrico crítico

### 1.1.2.1 Prevalencia de la anemia en el niño crítico

La anemia en el niño en estado crítico es un problema frecuente, presentándola hasta el 74% de los pacientes durante su estancia en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) (11). Entre un 30 y un 60% de los pacientes ingresan ya anémicos en la UCIP (11–13), siendo más frecuente en los pacientes quirúrgicos y los más graves (14). De los niños que no ingresan con anemia, un 40% la desarrollan durante su estancia (11,14,15), y al alta de la UCIP más del 50% de los pacientes presentan anemia (12–15).

### 1.1.2.2 Morbilidad, mortalidad y anemia

Es importante diagnosticar si el niño en estado crítico tiene o no anemia, ya que su presencia aumenta la morbimortalidad tanto en la UCIP como tras el alta. La anemia está relacionada de forma independiente con un mayor tiempo de estancia en la UCIP y en el hospital, mayor tiempo de ventilación mecánica, mayor disfunción orgánica, mayor número de infecciones y mayor mortalidad (16–21). También se asocia a alteraciones del neurodesarrollo (8,9,22,23), mayores tasas de reingreso y peor calidad de vida y recuperación funcional (24–26). Por otra parte, la anemia constituye un factor de riesgo muy importante de recibir transfusiones de hematíes (18).

Por todo ello, la prevención, detección, diagnóstico y adecuado tratamiento de la anemia en estos pacientes es fundamental para mejorar su pronóstico.

### 1.1.2.3 Transporte de oxígeno y mecanismos de adaptación a la anemia

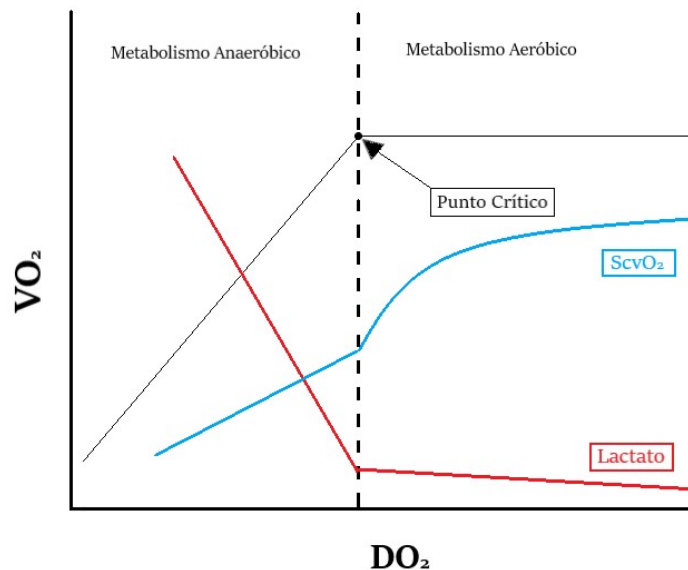
El transporte de oxígeno es fundamental en la fisiología humana, siendo necesario para ello una adecuada bomba (el corazón), un efectivo sistema de distribución (el sistema circulatorio) y un adecuado reservorio de oxígeno (la hemoglobina). Las necesidades de oxígeno tisulares regulan el gasto cardíaco y el flujo tisular regional. Los hematíes, por tanto, son clave para un adecuado transporte de oxígeno a los tejidos y su disminución puede comprometer el flujo tisular (27).

La disponibilidad o liberación de oxígeno ( $DO_2$ ) depende del gasto cardíaco (GC) y del contenido arterial de oxígeno ( $CaO_2$ ):  $DO_2 = GC \times CaO_2$ . El  $CaO_2$  a su vez depende de la concentración de Hb (g/dl), la saturación arterial de hemoglobina ( $SaO_2$ ), y la presión arterial de oxígeno ( $PaO_2$ ) en mmHg, siendo 1,34 la capacidad de transporte de oxígeno de la Hb (ml/g) y 0,0031 la solubilidad de oxígeno en la sangre a 37°C (0,0031 ml de oxígeno por 100 ml de sangre).

$$CaO_2 = (1,34 \times Hb \times (SaO_2 / 100)) + (0,0031 \times PaO_2)$$

En condiciones normales sin aumento de demanda metabólica, la  $DO_2$  excede ampliamente al consumo de oxígeno ( $VO_2$ ), participando sólo un 20% del oxígeno transportado en la oxigenación de los tejidos. Este amplio margen existe para poder compensar incrementos bruscos de las necesidades de oxígeno sin que se vea comprometida la oxigenación tisular. Sin embargo, cuando disminuyen significativamente la  $DO_2$  o la hemoglobina, se alcanza un umbral crítico a partir del cual el  $VO_2$  se hace dependiente de la  $DO_2$  pudiendo conducir a hipoxia tisular con metabolismo anaeróbico y aumento de lactato, al ser insuficiente el transporte de oxígeno ante dicha demanda metabólica (28) (figura 1). La hipoxia generada, va a actuar sobre la hepcidina y otros mecanismos reguladores aumentando la eritropoyesis (29).

**Figura 1. Transporte y consumo de oxígeno en el paciente crítico.**



*DO<sub>2</sub>: disponibilidad de oxígeno; VO<sub>2</sub>: consumo de oxígeno; ScvO<sub>2</sub>: saturación venosa central.*

Existen unos mecanismos muy sensibles para detectar precozmente la disminución de entrega de oxígeno a los tejidos al producirse anemia o pérdida de sangre de forma aguda. Hay sensores a nivel de los órganos (riñón) (30), tejidos (quimiorreceptores aórticos y carotídeos) (31) y celulares (factor inducido por la hipoxia o HIF) (25,32). En presencia de anemia, leves disminuciones de la presión parcial de oxígeno en el riñón activan la producción de eritropoyetina para restaurar la hemoglobina. Por otra parte, los quimiorreceptores, actúan aumentando el gasto cardíaco y mejorando así el transporte de oxígeno, protegiendo a las células de la hipoxia (27).

- Adaptación cardiovascular

La anemia produce una estimulación del sistema nervioso simpático para aumentar el gasto cardíaco mediante la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico (27,33). A su vez, se produce una disminución de las resistencias vasculares con vasodilatación de los órganos vitales, produciéndose un flujo preferencial al miocardio y cerebro. Sin embargo, se produce también una vasoconstricción del lecho esplácnico, y otros órganos como el riñón, hígado y musculoesquelético en los que se puede producir una hipoxia grave con un mismo nivel de Hb, ya que la presión de oxígeno tisular se mantendrá de forma preferente en miocardio y cerebro (34,35). Este flujo preferencial no protege de forma completa a estos órganos vitales que pueden sufrir igualmente hipoxia y daño tisular, habiéndose encontrado relación entre la presencia de HIF y el daño cognitivo tanto en anemia aguda como crónica (36,37).

- Adaptación respiratoria

La anemia estimula la respiración con el fin de aumentar la ventilación. Además, estimula la producción de óxido nítrico (NO) que mejora la relación ventilación/perfusión, aumentando la PaO<sub>2</sub> y la SaO<sub>2</sub> (27,38).

- Aumento de la extracción de oxígeno

En la anemia aguda grave, la disminución del CaO<sub>2</sub> es compensada entre otros mecanismos por el aumento de la extracción de oxígeno (39). Este aumento de la extracción de oxígeno tiene como fin facilitar la difusión de oxígeno desde la microcirculación a los tejidos, y se va a producir por los siguientes mecanismos (27):

1) Desviación de la curva de oxihemoglobina hacia la derecha para disminuir la afinidad de la Hb por el oxígeno (mediada por el metabolismo anaeróbico y disminución del pH y por el aumento del difosfoglicerato eritrocitario (2,3-DPG) (40) (figura 2).

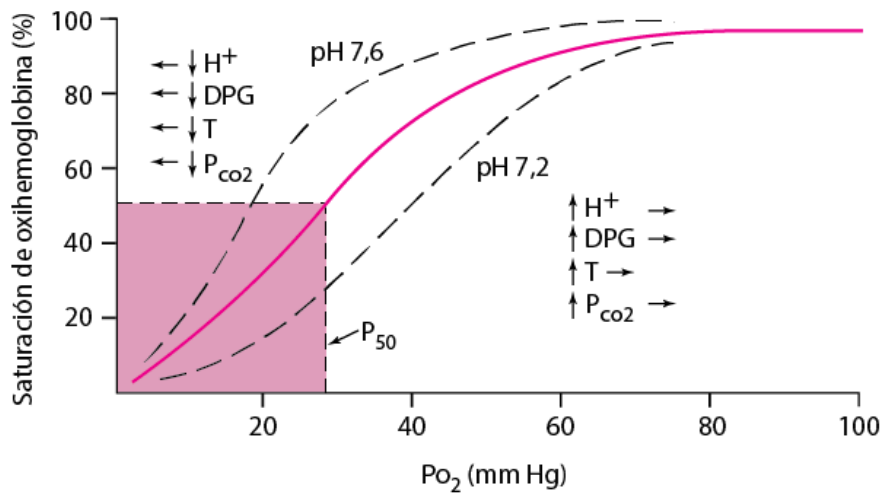
2) Aumento del flujo tisular, lo que favorece la difusión de oxígeno a los tejidos.

3) Aumento de la densidad y reclutamiento de los capilares para optimizar la difusión a las células (37).

Algunos órganos como el corazón no son tan dependientes del aumento de extracción ya que poseen una extracción basal de oxígeno elevada y dependen más del aumento del flujo. Otros órganos como el cerebro son más dependientes, aumentando su extracción del 30 al 50% cuando se produce anemia (34).

Algunos pacientes toleran peor la presencia de anemia al tener limitada la capacidad fisiológica para compensar la anemia. Es el caso de los pacientes con cardiopatías, que tienen una reserva cardíaca disminuida y por tanto un mayor riesgo de complicaciones asociadas con la anemia.

**Figura 2. Curva de disociación de la hemoglobina.**



La curva de disociación está desviada a la derecha por el aumento de la concentración del ion hidrógeno (H<sup>+</sup>), el 2,3-difosfoglicerato (DPG) eritrocitario, la temperatura (T) y la PCO<sub>2</sub>. La disminución de la concentración de H<sup>+</sup>, el DPG, la temperatura y la PCO<sub>2</sub> desvía la curva hacia la izquierda. *Imagen tomada de Manual MSD para profesionales.*

<https://www.msmanuals.com/es/professional/multimedia/figure/curva-de-disociaci%C3%B3n-de-la-oxihemoglobina>

### 1.1.3 Factores de riesgo y etiología de la anemia en el niño crítico

Diversos factores se han relacionado con el desarrollo de anemia en la UCIP y la presencia de anemia al alta como son la presencia de anemia al ingreso, la edad (neonatos y adolescentes), la gravedad del paciente, el motivo de ingreso (11,12,14,15), el tiempo de estancia en la UCIP (41), o la patología de base (comorbilidades como enfermedades cardiovasculares, insuficiencia renal crónica o enfermedades neurológicas) (11,15).

La anemia en el paciente crítico es de causa multifactorial. Entre los mecanismos causales se encuentran (42,43):

- Pérdida de sangre: sangrado, pérdidas sanguíneas inadvertidas, extracciones frecuentes de sangre para analíticas y gasometrías (44,45), pérdidas debido a técnicas invasivas.
- Hemodilución.
- Disminución de la eritropoyesis debido a los efectos inhibitorios de las citoquinas inflamatorias, déficit de eritropoyetina (EPO) o inhibición de su respuesta, supresión de la médula ósea, déficits nutricionales, insuficiencia renal, etc.
- Aumento de la destrucción de glóbulos rojos como consecuencia de la disminución de la deformidad de los eritrocitos al producirse cambios en su membrana y a una disminución de la vida útil de los hematíes. En los pacientes críticos con cuadros inflamatorios importantes se activa el complemento que conduce a una destrucción temprana de los hematíes y a un aumento de la apoptosis debido al estrés oxidativo. Las situaciones de hemólisis producen a su vez un aumento de la destrucción de hematíes.
- Cambios en la homeostasis del hierro.

#### 1.1.4 Tipos de anemia en el paciente pediátrico crítico

##### 1.1.4.1 Anemia por déficit de hierro

La etiología más frecuente de anemia en el paciente crítico es el déficit de hierro, pudiendo cursar como déficit absoluto de hierro, déficit funcional de hierro (también llamado anemia de la inflamación) o coexistencia de varios tipos (42,46–49).

- Anemia por déficit absoluto de hierro

La anemia con déficit absoluto de hierro se produce principalmente por las pérdidas sanguíneas, además de otras causas como el aumento de las necesidades de hierro, los

déficits nutricionales y problemas de malabsorción. En el déficit absoluto de hierro tanto los depósitos como el hierro disponible plasmático están disminuidos (50–52) y la eritropoyesis está estimulada ante la falta de sustrato.

- Anemia por déficit funcional de hierro

Este tipo de anemia se produce principalmente en los estados proinflamatorios del paciente crítico. En esta anemia las reservas de hierro son adecuadas, pero se impide su movilización desde los depósitos (secuestro de hierro) y una correcta utilización, al aumentar los niveles de hepcidina. Las citoquinas también contribuyen a la anemia al inhibir la eritropoyesis, disminuyendo la síntesis de EPO o produciendo una resistencia a la EPO endógena y disminuyendo la vida útil de los hematíes.

La anemia de los trastornos crónicos se produce mediante este mecanismo de inflamación y secuestro de hierro. Otras causas de déficit funcional de hierro son el aumento de eritropoyesis por la EPO endógena ante la anemia o por la administración de agentes estimuladores de la eritropoyesis sin que exista una reserva o aporte de hierro adecuados, creándose un desequilibrio entre las demandas de hierro para la eritropoyesis y los aportes (42,46,48,49,53).

- Combinación de déficit funcional con déficit absoluto de hierro

Esta situación es frecuente en el paciente crítico, coexistiendo un nivel bajo de depósitos de hierro y una mala disponibilidad del mismo para su utilización, contribuyendo la inflamación al déficit de hierro al impedir su movilización (46).

#### 1.1.4.2 Otras causas de anemia

En el paciente crítico también pueden producirse otros tipos de anemia como las anemias hemolíticas, talasemia, drepanocitosis, aplasias medulares y las debidas a otros estados carenciales como el déficit de vitamina B12 o ácido fólico (54).

### 1.1.5 Déficit de hierro

#### 1.1.5.1 Funciones e importancia del hierro

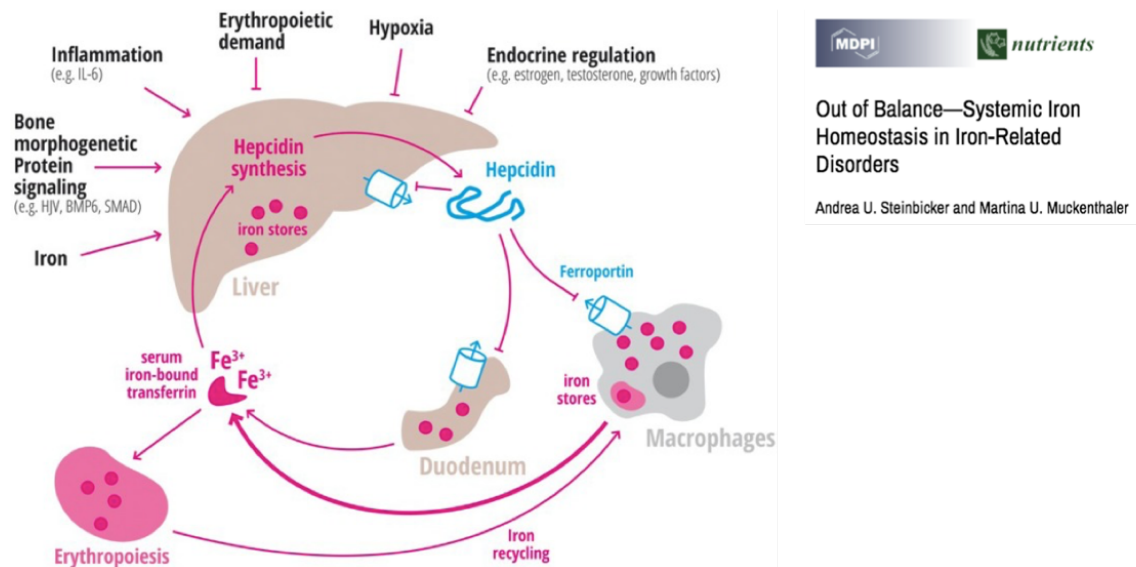
El hierro es un mineral imprescindible para el metabolismo y la mayoría del hierro del organismo se utiliza para la producción de hematíes (eritropoyesis), por lo que su déficit conlleva frecuentemente anemia. La mayor parte del hierro en el organismo se encuentra formando parte de la hemoglobina y mioglobina, proteínas de transporte y almacenamiento del oxígeno respectivamente, por lo que es fundamental para un adecuado metabolismo celular. Además, actúa como cofactor de numerosas enzimas, siendo imprescindible para la producción de ATP, la proliferación celular y el neurodesarrollo (55). El hierro también tiene un papel primordial en el sistema inmune, siendo necesario para la proliferación y maduración de las células inmunitarias (56). Su déficit produce una supresión de la inmunidad celular y de la inmunidad adquirida, con una menor capacidad de fagocitosis, una baja respuesta a la estimulación de los linfocitos y un menor número de células NK (50,52).

Por todo ello, es importante detectar su carencia y tratarla en el paciente crítico, ya que su déficit puede influir negativamente en la disponibilidad de oxígeno, producción de energía y funcionamiento del sistema inmune, ya de por sí alterados en el paciente crítico.

#### 1.1.5.2 Metabolismo y homeostasis del hierro

El hierro es un nutriente fundamental pero también su exceso puede ser perjudicial al aumentar el estrés oxidativo. Es por ello, que su metabolismo está fuertemente regulado para mantener un equilibrio adecuado (figura 3).

**Figura 3. Homeostasis del hierro.**



Tomada de Steinbicker AU et al., 2013 (29).

El hierro utilizado por el organismo proviene de la absorción intestinal, del reciclado tras la fagocitosis de los eritrocitos senescentes y de los depósitos de hierro (macrófagos, hepatocitos). El hierro puede transportarse desde los enterocitos o los macrófagos al plasma a través de la proteína ferroportina o almacenarse en la proteína de almacenamiento ferritina, dependiendo de las necesidades de hierro en cada momento. En el plasma se une a la transferrina sérica y se transporta a las células objetivo (29,52). La hepcidina, proteína que se sintetiza en el hígado, es el principal regulador de la homeostasis del hierro, influyendo en la absorción intestinal de hierro y en el reciclado del hierro en el sistema retículo endotelial. Su aumento disminuye la absorción entérica y además actúa uniéndose a la ferroportina, degradándola y por lo tanto impidiendo el

transporte de hierro a la circulación, lo que provoca el atrapamiento de hierro en los enterocitos, macrófagos y hepatocitos. La elevación de hepcidina se produce cuando hay un aumento de los depósitos y del hierro circulante y en situaciones de inflamación e infección (mediado principalmente por la IL-6). La hepcidina disminuye en situaciones de déficit de hierro, eritropoyesis e hipoxia. Diversos reguladores endocrinos (estrógenos, testosterona, factor de crecimiento) y proteínas como la hemojuvelina y la proteína morfogénica ósea también influyen en la regulación de la hepcidina (29).

### 1.1.5.3 Biomarcadores del estudio del hierro

- Sideremia

La concentración plasmática de hierro no es considerada como un marcador fiable del estado del hierro en el organismo ya que puede verse alterada por numerosas condiciones, por lo que no debe usarse para la valoración del déficit de hierro (42).

- Ferritina

La medición de ferritina sérica, proteína de almacenamiento del hierro, es el primer pilar para el diagnóstico de déficit de hierro, ya que ofrece una estimación indirecta de los depósitos de hierro, disminuyendo cuando éstos se reducen (56). Sin embargo, su utilidad en el diagnóstico del déficit de hierro puede verse afectada en el paciente crítico, ya que la ferritina también actúa como un reactante de fase aguda, por lo que niveles normales o elevados de esta proteína no descartan el déficit de hierro, siendo necesarias otras determinaciones (50,57).

- Transferrina

La concentración plasmática de la proteína transportadora del hierro circulante se encuentra aumentada en la ferropenia y disminuida en situaciones de inflamación, infección o sobrecarga del hierro (58). Su sensibilidad en el diagnóstico de la ferropenia es limitada, siendo más apropiado la utilización de otros biomarcadores como el índice de saturación de transferrina.

- Índice de saturación de transferrina

El índice de saturación de transferrina (IST) es el cociente entre la sideremia y la capacidad total de fijación del hierro, expresando en porcentaje los lugares ocupados de unión al hierro en la transferrina. Expresa la cantidad de hierro circulante disponible para los tejidos y por lo tanto también para la eritropoyesis. El IST está disminuido tanto en la anemia con déficit absoluto de hierro como en la anemia con déficit funcional (50,59). Se considera un déficit de hierro cuando los niveles de IST son menores de un 20%. Por el contrario, niveles superiores al 55% pueden indicar sobrecarga férrica.

- Receptor soluble de transferrina

El receptor soluble de transferrina (sTfR) es esencial para la captación celular de hierro, y traduce las necesidades de hierro de los tejidos. El sTfR está presente en la mayoría de las células, predominando en los precursores eritroides. Aumenta en casos de eritropoyesis ferropénica y no se ve influido por inflamación o infección (59). Su disponibilidad y generalización en el uso clínico en el momento actual aún es limitada y no suele indicarse su utilización aislada como marcador de déficit de hierro.

- Índice de ferritina (receptor soluble de transferrina/log ferritina).

Este índice es más sensible para detectar el déficit de hierro que las medidas aisladas del receptor soluble de transferrina y ferritina, siendo especialmente útil en situaciones de inflamación. Un índice de ferritina mayor de 2 indica déficit de hierro (60).

- Hemoglobina reticulocitaria

Refleja la hemoglobina de los reticulocitos y es un marcador precoz del hierro disponible para la eritropoyesis (61), que no se afecta por la inflamación. Puede ser obtenida directamente con los autoanalizadores de hematología de última generación. Un valor de hemoglobina reticulocitaria (CHr) menor de 28 pg indica un déficit absoluto o funcional de hierro (47).

- Porcentaje de hematías hipocrómicas

La hemoglobinización de los hematías es un método sensible para valorar la cantidad de hierro circulante que se ha incorporado a los hematías. Es un marcador de eritropoyesis ineficaz por déficit de hierro absoluto o funcional (también puede indicar respuesta al tratamiento). La proporción normal de hematías hipocrómicas respecto al total debe ser menor de un 5%, aunque en situaciones de déficit absoluto de hierro con escasa producción total de hematías este valor puede ser también menor del 5%. Si el porcentaje es superior al 5% indica un déficit de hierro.

- Hepcidina

Es la principal hormona reguladora del metabolismo del hierro. Al estar aumentada en la inflamación y disminuida en el déficit de hierro, permite diferenciar entre el déficit absoluto, el déficit funcional o los trastornos mixtos con inflamación y déficit de hierro en los que también estará disminuida. Es un predictor de la respuesta al tratamiento con

hierro. También puede orientar sobre la vía de tratamiento con hierro, ya que valores elevados de hepcidina impiden la absorción entérica e indicarían la necesidad de tratamiento con hierro intravenoso (53,62). La desventaja es que actualmente no está disponible en la mayoría de los laboratorios clínicos.

La tabla 2 resume los hallazgos de laboratorio en los diferentes tipos de anemia y déficit de hierro.

**Tabla 2. Hallazgos de laboratorio en las diferentes formas de déficit de hierro y anemia (42,43,48).**

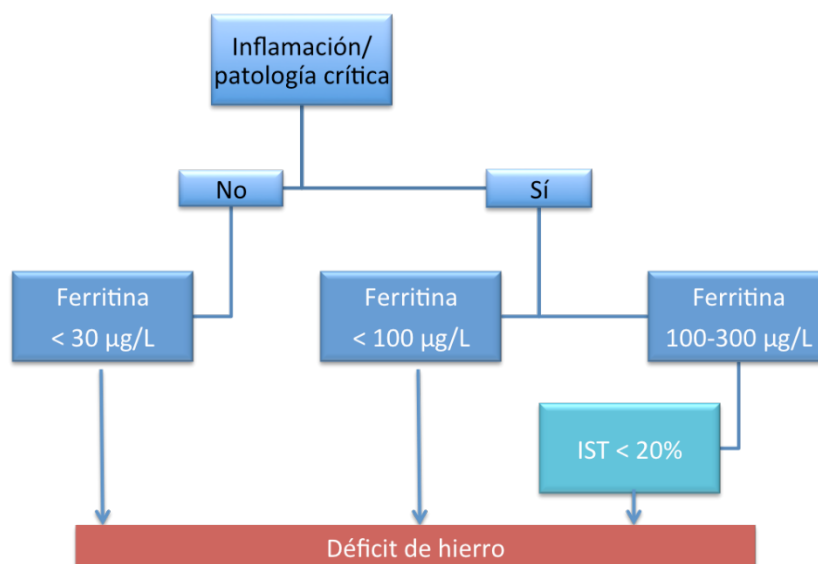
	Déficit de hierro sin anemia	Anemia por déficit de hierro	Anemia de la inflamación	Anemia mixta (déficit funcional más déficit absoluto)
<b>Hb</b>	N	↓	↓	↓
<b>Ferritina</b>	↓	↓	↑	N/↑
<b>IST</b>	↓	↓	↓	↓
<b>sTfR</b>	↑	↑	N	N/↑
<b>sTfR/log ferritina</b>	↑	↑	N	N/↑
<b>CHr</b>	↓	↓	↓	↓
<b>Hepcidina</b>	↓	↓	↑	N/↓

*Hb: hemoglobina. IST: índice de saturación de transferrina. sTfR: receptor soluble de transferrina, sTfR/log ferritina: índice de ferritina, CHr: hemoglobina reticulocitaria.*

### 1.1.5.4 Diagnóstico del déficit de hierro

En espera de que nuevos biomarcadores de déficit de hierro sean validados y estén disponibles para su utilización clínica, el diagnóstico del déficit de hierro se realiza actualmente en la práctica clínica mediante la presencia de ferritina disminuida (menor a 30  $\mu\text{g/L}$ , o menor a 100  $\mu\text{g/L}$  en presencia de inflamación o patología crítica con PCR mayor a 5  $\text{mg/L}$ ) o casos en que aunque la ferritina esté aumentada (normalmente entre 100-300  $\mu\text{g/L}$ ) tengan un IST menor al 20% (50,63,64) (figura 4, tabla 3).

**Figura 4. Diagnóstico del déficit de hierro**



*IST: índice de saturación de transferrina.*

**Tabla 3. Clasificación del estado del hierro en el paciente crítico.**

Déficit absoluto de hierro	Déficit funcional de hierro	Repleción de hierro
Ferritina < 30 $\mu\text{g/L}$ Ferritina < 100 $\mu\text{g/L}$ si PCR > 5 $\text{mg/L}$	Ferritina > 100 $\mu\text{g/L}$ + IST < 20%	Ferritina > 100 $\mu\text{g/L}$ + IST > 20%

*IST: índice de saturación de transferrina. PCR: Proteína C reactiva.*

### 1.1.6 Tratamiento no transfusional de la anemia en la UCIP

La optimización de la eritropoyesis y el tratamiento del déficit de hierro van a ser importantes en el paciente crítico ya que mejorar la anemia podría suponer mejorar también su evolución y pronóstico. Si el paciente no precisa una transfusión inmediata, habrá que recurrir a otros tratamientos alternativos capaces de mejorar la eritropoyesis y paliar el déficit de hierro.

Varios autores proponen tratar el déficit de hierro no solamente cuando hay anemia sino también con valores normales de hemoglobina (56,65–68). Sin embargo, no existe aún evidencia de la eficacia de esta estrategia en el paciente crítico.

#### 1.1.6.1 Hierro oral

En el niño en estado crítico agudo el tratamiento con hierro oral no es una opción adecuada ya que precisará un tiempo prolongado para lograr su efecto (la respuesta al tratamiento se inicia a las 2 semanas, precisando entre 3-6 meses para rellenar los depósitos). Así mismo, su biodisponibilidad es baja y muy variable, estando afectada por numerosos procesos, como los inhibidores de la bomba de protones, antiácidos o la nutrición. Además, en el paciente crítico son frecuentes los procesos inflamatorios que aumentan la hepcidina y ésta bloquea la absorción enteral de hierro (63). El hierro oral puede ser una opción en anemias leves o moderadas, cuando el paciente se recupera del episodio agudo o como mantenimiento tras la mejoría de la anemia.

#### 1.1.6.2 Hierro intravenoso

Diversos estudios en adultos en estado crítico han demostrado la eficacia del hierro intravenoso (iv) para tratar la anemia, aumentando el nivel de hemoglobina, recuperando el déficit de hierro y mejorando el pronóstico (69–71). Aunque en niños se utiliza desde

hace años en algunas patologías como la enfermedad inflamatoria intestinal (56,72), en el niño en estado crítico todavía no está bien documentada su utilización, aunque en una encuesta de 2022 del Grupo de Hematología de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP) sobre el manejo de la anemia en las UCIP españolas, el 46,9% de los 32 centros que respondieron indicaron que utilizan hierro intravenoso (73). Con el tratamiento con hierro intravenoso se consigue un aumento de hemoglobina más rápida (50% de respuesta a los 5 días, 75% a los 10-14 días y máxima a las 3 semanas) (60). A pesar de su rápida respuesta, ésta no es inmediata, por lo que no se podrán evitar todas las transfusiones en el paciente crítico, aunque sí podría disminuirlas (74). El diagnóstico adecuado de déficit de hierro, el momento de administración del hierro, la gravedad de la anemia y la patología de base influyen en la respuesta al tratamiento con hierro iv. La respuesta será más rápida en ausencia de inflamación, ya que el déficit de hierro estimula la eritropoyesis y habrá suficiente eritropoyetina endógena. En cambio, en presencia de inflamación, la respuesta será más lenta ya que la eritropoyesis puede estar disminuida, por lo que se podría valorar el tratamiento concomitante con eritropoyetina.

Por tanto, si se diagnostica un déficit de hierro en el niño crítico se debe plantear el tratamiento con hierro intravenoso.

Actualmente las presentaciones de hierro intravenoso más utilizadas en el paciente pediátrico son el hierro sacarosa, hierro dextrano de bajo peso molecular y hierro carboximaltosa (tabla 4).

**Tabla 4. Tipos de hierro intravenoso disponibles en España y dosificación pediátrica**

	Hierro sacarosa	Hierro carboximaltosa
<b>Presentación comercial</b>	Venoferr®, Feriv®	Ferinject®
<b>Dosis</b>	3-7 mg/kg días alternos (3 veces por semana) según el déficit calculado Máximo por dosis 200 mg	15 mg/kg dosis única o cada 7 días según el déficit calculado Máximo por dosis 15 mg/kg o 750 mg
<b>Riesgo de reacciones adversas</b>	Bajo	Bajo, vigilar hipofosfatemia
<b>Dosis de prueba /premedicación</b>	No precisa	No precisa

- Hierro sacarosa

Es la presentación más utilizada en el paciente pediátrico (72,75,76). Aunque en otros países como EE.UU. está aprobado a partir de los 2 años, en nuestro país su uso está fuera de ficha técnica (Venoferr®, Feriv®). Presenta un muy buen perfil de seguridad, con escasos efectos adversos y no precisa dosis de prueba inicial ni premedicación. La dosis estándar es de 3 mg/kg en días alternos (3 veces por semana), pero se ha constatado que dosis de 5 y 7 mg/kg son igual de seguras (77). La dosis máxima es de 200-300 mg por dosis. La mayoría de los pacientes requieren varias dosis para restaurar el déficit de hierro. Dosis de 5 y 7 mg/kg permiten una repleción más rápida que puede ser beneficiosa en el paciente crítico.

Para calcular el déficit de hierro a corregir, se debe utilizar la fórmula de Ganzoni:

$$\text{Déficit hierro (mg)} = [\text{peso (kg)} \times (\text{Hb objetivo}^1 [\text{g/dl}] - \text{Hb paciente} [\text{g/dl}])] \times 2,4 + \text{depósito hierro}^2 (\text{mg}).$$

<sup>1</sup> La hemoglobina objetivo depende de la edad del paciente.

Edad	Hemoglobina deseada g/dl
Recién nacido	15
2-3 meses	11
5 meses- 5 años	12
5-12 años	13
12-14 años	14

<sup>2</sup> En pacientes con peso <35 kg, el cálculo del depósito de hierro se realiza a razón de 15 mg/kg de peso. Por encima de 35 kg, el depósito de hierro se considera 500 mg.

- Hierro dextrano (bajo peso molecular)

Recientemente ha dejado de comercializarse en nuestro país. Anteriormente su utilización estaba fuera de ficha técnica en niños (Cosmofer®). Está aprobado en otros países como EE.UU. a partir de los 4 meses de edad (78,79). Presenta un riesgo mucho menor de reacciones adversas como anafilaxia que los preparados de hierro dextrano de primera generación que ya no se utilizan. El riesgo de reacciones adversas autolimitadas con la infusión es bajo (< 1%), y las reacciones anafilácticas menos frecuentes. Se recomienda una dosis inicial de prueba de 10-30 mg en la primera administración.

- Hierro carboximaltosa

Esta presentación es más reciente. En nuestro país su uso está aprobado en mayores de 1 año (Ferinject®), siendo el resto de las indicaciones fuera de ficha técnica. La ventaja es que permite, en la mayoría de los pacientes, reponer el déficit total de hierro (calculado con la fórmula de Ganzoni o tablas provistas por la presentación comercial) en una sola dosis de hasta 15 mg/kg o 750-1000 mg totales (72,80–82). Si se precisan más dosis, deben administrarse con intervalos semanales. Presenta una tasa muy baja de efectos adversos, pudiendo producir hipofosfatemia, normalmente transitoria pero que debe ser monitorizada en los pacientes críticos (83).

- Contraindicaciones del uso de hierro intravenoso

- Hipersensibilidad a los componentes o reacciones previas de hipersensibilidad a productos con hierro.
- Sobrecarga de hierro. Valores de IST mayores del 50% o ferritina mayor a 900 µg/L pueden ser indicadores de discontinuar el tratamiento.
- Anemia no atribuida a déficit de hierro.

- Reacciones adversas

Las presentaciones de hierro intravenoso son bastante seguras. Sin embargo, hay que prestar atención a los posibles efectos adversos, entre los que se encuentran (84):

- Síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas y/o vómitos)
- Reacciones con la infusión como enrojecimiento, dolor torácico o disnea.
- Hipotensión o hipertensión arterial.
- Reacciones alrededor del lugar de la inyección/perfusión, como dolor, irritación, prurito, hematoma o cambio de coloración en la piel tras la extravasación de la inyección.
- Reacciones anafilácticas. Muy raras (< 1/250.000 dosis). A pesar de su baja frecuencia, hay que vigilar estrechamente el estado clínico del paciente, sobre todo en la primera administración del compuesto.
- Hipofosfatemia en pacientes tratados con hierro carboximaltosa.

- Hierro intravenoso y aumento de infecciones

Una preocupación frecuente, y probablemente uno de los motivos de la infrutilización del hierro intravenoso en el paciente crítico, es el posible aumento del riesgo de infecciones y estrés oxidativo. Sin embargo, no se ha podido demostrar que el correcto uso de hierro intravenoso, sobre todo con las nuevas formulaciones, produzca un riesgo

aumentado de infección, incluso en pacientes críticos (63,85,86). Los microorganismos, al igual que el resto de las células, usan el hierro para desarrollarse, pero el hierro intravenoso genera pequeñas cantidades de hierro libre (no unido a transferrina) que es el que utilizarían los microorganismos. Además, en presencia de infección/inflamación, el uso de hierro se prioriza hacia las células del sistema inmune (87). Por otra parte, la anemia y el déficit de hierro se relacionan con peor pronóstico y más riesgo de infecciones, pudiendo el tratamiento de estas condiciones mejorar la respuesta inmunitaria en presencia de infecciones (62). No obstante, debe vigilarse la sobrecarga de hierro y suspender el tratamiento si aparece, y podría ser prudente que, en casos de bacteriemia activa, no se inicie o se suspenda el tratamiento.

#### 1.1.6.3 Agentes estimuladores de la eritropoyesis

En niños en estado crítico existen pocos estudios (88,89), pero las recomendaciones derivadas de adultos sugieren considerar el uso de los agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE) como tratamiento adyuvante en la anemia del paciente crítico, ya que se ha asociado con una menor morbilidad y una reducción de las transfusiones (54,63). En la encuesta anteriormente citada de la SECIP sobre el manejo de la anemia en las UCIP españolas, el 18,8% de los 32 centros que respondieron indicaron que utilizan este tratamiento (73).

Debe considerarse el tratamiento con eritropoyetina, con administración semanal o 3 veces por semana, en pacientes con anemia e inflamación asociada (secuestro de hierro en depósitos), ya que la respuesta a la eritropoyetina endógena está disminuida. Un recuento reticulocitario menor del 1% apoyaría el uso de AEE. También debe considerarse en casos de respuesta inadecuada al tratamiento con hierro intravenoso, así como en pacientes con insuficiencia renal crónica. En pacientes con déficit absoluto de

hierro sin inflamación/infección no estarían indicados de entrada ya que la eritropoyesis y eritropoyetina endógena están estimuladas.

Cuando se administre eritropoyetina como tratamiento de la anemia, debe administrarse de forma concomitante hierro para evitar el fracaso terapéutico debido a eritropoyesis ineficaz por restricción de hierro al vaciarse de forma rápida los depósitos.

El uso de AEE parece seguro (90,91), pero hay que vigilar la posible aparición de efectos cardiovasculares como hipertensión arterial así como la aparición de eventos tromboembólicos si se superaran los niveles de hemoglobina objetivo.

## **1.2 TRANSFUSIONES DE HEMATÍES EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO EN ESTADO CRÍTICO**

### **1.2.1 Epidemiología de las transfusiones de hematíes en niños en estado crítico.**

Cada año, se realizan unas 118 millones de donaciones de sangre en el mundo, transfundiéndose 85 millones de transfusiones de hematíes (unos 15 millones en Estados Unidos y alrededor de 1,5 millones de transfusiones en España) (92–94). De todas ellas, se estima que más de un 20% pueden considerarse inapropiadamente indicadas, y que un 20% de los pacientes a los que se administran transfusiones son sobretransfundidos innecesariamente (95,96).

Las transfusiones de hematíes son frecuentes en los pacientes críticos tanto adultos como pediátricos, siendo las unidades de críticos uno de los principales escenarios de su indicación después de los quirófanos (97,98), aunque en niños su administración puede ser incluso mayor en la UCIP que durante las intervenciones quirúrgicas (98). Se ha referido que el 49% de los pacientes pediátricos críticos ingresados durante más de 48 horas (11) y el 10-23% de todos los ingresos (12,99–102) reciben transfusiones de

hematíes. Esta cifra es significativamente mayor al porcentaje global de pacientes pediátricos hospitalizados transfundidos (1-7%) (98,103). Por todo ello, es fundamental poner el foco en la correcta utilización de estos hemoderivados en las unidades de cuidados intensivos pediátricos.

Diversos factores se han relacionado con el hecho de recibir una transfusión en la UCIP, como la edad menor a un año, la presencia de anemia al ingreso o durante la estancia en la UCIP, la gravedad al ingreso, las pérdidas sanguíneas, las transfusiones previas, la necesidad de procedimientos invasivos o cirugías y el uso de circuitos extracorpóreos (11,99,100,104–107). Algunas patologías se han relacionado también con un mayor riesgo de recibir una transfusión, como el shock, la patología cardiovascular, las cardiopatías cianógenas (hasta el 70-90% de pacientes) (108) y sobre todo la cirugía cardíaca, aumentando en esta última el porcentaje de pacientes transfundidos hasta el 30-79% (12,98,109,110).

La ausencia de protocolos y criterios transfusionales restrictivos también se ha asociado a una mayor probabilidad de recibir una transfusión (111).

Es importante por tanto conocer los factores de riesgo sobre los que se puede actuar para minimizar las transfusiones no necesarias.

### 1.2.2 Objetivo de las transfusiones

El objetivo de las transfusiones es aumentar la concentración de hemoglobina con el fin de mejorar la oxigenación de los tejidos (global o de órganos diana) optimizando la entrega de oxígeno en situaciones en las que el contenido de oxígeno en sangre se ve disminuido, como en el shock hemorrágico o la anemia normovolémica grave que produce metabolismo anaeróbico (112). Como se ha comentado en el apartado 1.1.2.3, el  $VO_2$  disminuye a partir de un punto crítico de  $DO_2$ . La anemia puede producir una

disminución del  $VO_2$ , al influir la Hb en la concentración arterial de oxígeno ( $CaO_2 = (1,34 \times Hb \times (SaO_2 / 100)) + (0,0031 \times PaO_2)$ ). Sin embargo, el nivel crítico de Hb en el que se ve afectado de forma significativa el  $DO_2$  y en el que las transfusiones suponen un riesgo menor que la anemia no está bien establecido y va a depender de cada paciente, según su condición clínica y su patología de base (109). Los pacientes cardíacos, por ejemplo, tendrán presumiblemente un umbral crítico de  $DO_2$  más elevado que otras patologías.

Otro objetivo, es el de disminuir el impacto negativo de la anemia, en las situaciones en las que la anemia o los mecanismos compensadores de la misma, empeoran la patología del paciente (como en el shock no hemorrágico o situaciones hipermetabólicas) o en aquellos pacientes en los que está limitada la capacidad compensatoria de la anemia como en casos de cardiopatías, enfermedades pulmonares u oncológicas (112).

### 1.2.3 Causas de no eficacia de las transfusiones

Históricamente se consideraba que eran necesarios niveles de Hb dentro de la normalidad (o incluso suprafisiológicos) para no comprometer la entrega de oxígeno en el paciente crítico (113). Sin embargo, se ha demostrado que la anemia puede ser bien tolerada por los pacientes que tienen una adecuada reserva fisiológica, aumentando el flujo de sangre a los tejidos cuando se produce una disminución del contenido de oxígeno (114–116). Por otra parte, la fisiología de los hematíes donados sufre modificaciones respecto a los glóbulos rojos nativos (112) haciéndolos menos eficaces, y los pacientes anémicos transfundidos sin presentar un déficit de oxigenación tisular atribuible a la misma pueden presentar peor evolución que aquellos no transfundidos (117).

El hecho de que un aumento de Hb no se traduzca de forma sistemática en una mejoría de la oxigenación de los tejidos se debe a que no siempre es el contenido de oxígeno en

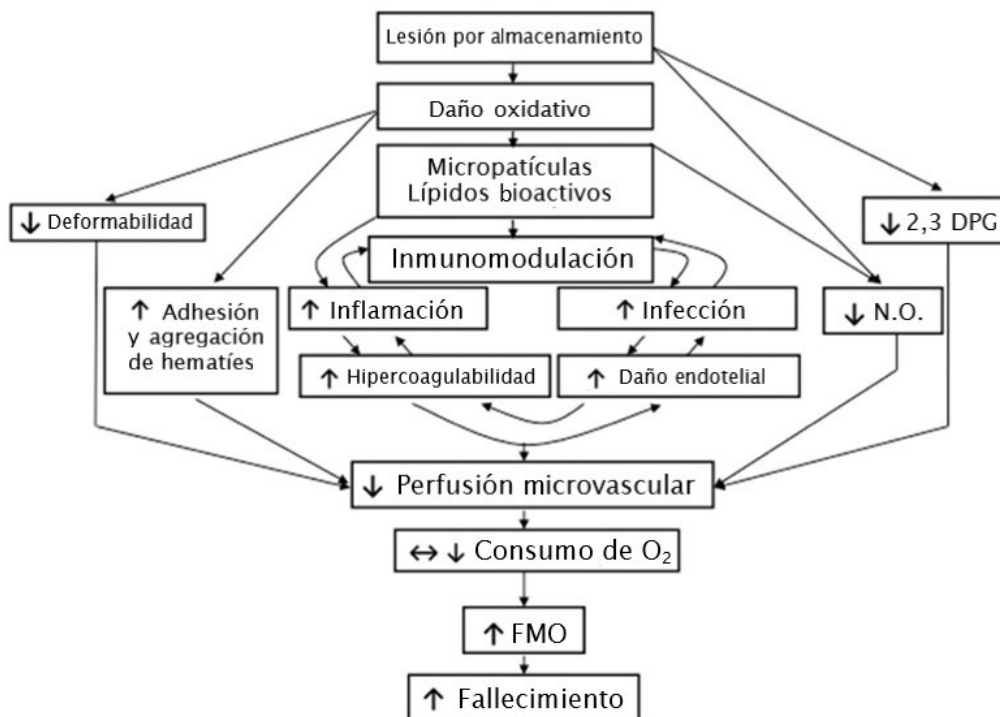
sangre el que limita la transferencia de oxígeno de los pulmones a los tejidos. Cuando el intercambio de gases se ve afectado, por ejemplo en casos de disfunción mitocondrial en la sepsis y otras patologías críticas, no se producirá una mejoría al incrementar el oxígeno en sangre por una transfusión (118,119). Esta falta de mejoría de la oxigenación tisular también se debe en gran parte a las modificaciones que sufren los hematíes al ser extraídos y almacenados, lo que se conoce como “lesión por almacenamiento” (figura 5). De hecho, los concentrados de hematíes pueden afectar de forma negativa a la entrega de oxígeno a los tejidos. Los hematíes almacenados sufren una disminución en su deformabilidad, lo que dificulta su paso en la microcirculación, que aumenta también por la agregación y adhesión al endotelio de los hematíes (120,121). Así mismo, se produce una disminución de 2,3-DPG, depleción de adenosín trifosfato (ATP), y formación de S-nitrosohemoglobina lo que se traduce en una desviación hacia la izquierda de la curva de disociación de la Hb con una menor capacidad para ceder el oxígeno (figura 2) (122). Otros cambios que sufren los hematíes son el aumento de potasio, lactato, Hb y hierro libre, así como la liberación de micropartículas produciendo alteraciones en el sistema inmune y la coagulación del receptor. Todas estas alteraciones aumentan con un mayor tiempo de almacenaje. Aunque en pediatría se intenta utilizar frecuentemente sangre menor a 14 días de almacenamiento para evitar complicaciones derivadas del almacenamiento o el riesgo de hiperpotasemia, los resultados de los estudios en relación a si la sangre con un mayor tiempo de almacenaje se relaciona o no a una peor evolución son contradictorios (123–127). En estudios recientes aleatorizados en niños en estado crítico la transfusión de sangre fresca no se ha relacionado con una menor disfunción orgánica (128).

La sangre almacenada solo es capaz de transportar una cantidad determinada de oxígeno una vez se introduce en la circulación. El transporte de oxígeno por los hematíes

transfundidos de sangre almacenada no comienza hasta varias horas después de su administración, por lo que no se produciría una adecuada restauración del transporte de oxígeno de forma aguda, aunque sí aumentaría el volumen sanguíneo y la viscosidad, pudiendo contribuir a una rápida mejoría clínica (129).

Los glóbulos rojos tienen un papel principal en la distribución del flujo sanguíneo al tener influencia en el tono vasomotor regional a través de la liberación de óxido nítrico. En situaciones fisiológicas de estrés, la entrega de oxígeno a los tejidos es más dependiente del flujo de sangre que del contenido de oxígeno, lo que sugiere que una calidad adecuada de los hematíes es más importante que su cantidad en cuanto a la entrega de oxígeno. Los hematíes donados van perdiendo estos mecanismos reguladores frente a las situaciones de estrés, lo que contribuye a la falta de consecución de los objetivos transfusionales (112,130).

**Figura 5. Lesión por almacenamiento de los hematíes.**



Tomada y traducida de *Markham et al., 2017* (112)

*DPG*: 2,3-difosfoglicerato eritrocitario. *NO*: óxido nítrico. *FMO*: fallo multiorgánico.

#### 1.2.4 Complicaciones y efectos adversos de las transfusiones

Múltiples estudios han demostrado que las transfusiones no están exentas de complicaciones y que pueden aumentar la morbimortalidad. Las transfusiones han sido identificadas por la Joint Commission como el segundo de los tratamientos más sobreutilizados que pueden comprometer la seguridad del paciente (93). Por ello, es prioritario realizar un uso juicioso de las mismas.

Numerosos estudios en adultos críticos han demostrado que las transfusiones se asocian a una mayor mortalidad y morbilidad (16,111,131), y que una sola transfusión ya puede aumentar la mortalidad, las complicaciones y la duración de ingreso (132). En estudios en niños en estado crítico las transfusiones se han asociado de forma independiente a una mayor mortalidad, parada cardiorrespiratoria, infecciones, disfunción orgánica, aumento del tiempo de estancia y de ventilación mecánica (11,102,104,133).

En niños tras cirugía cardíaca, aunque la evidencia es menor que en los adultos, también se han relacionado las transfusiones de hematíes con un mayor tiempo de estancia en la UCIP y el hospital (104,110,134–136), mayor duración de la ventilación mecánica (134,135,137), mayor incidencia de infecciones (105,135,138) y mayor mortalidad (135). Por tanto, además de las reacciones transfusionales directas y la posible transmisión de enfermedades, las transfusiones pueden ser perjudiciales para los pacientes. Aspectos como el número de transfusiones, la cantidad de sangre y el número de donantes a los que cada paciente es expuesto se han relacionado con mayor mortalidad o mayor porcentaje de infecciones (11,105,132,139).

- Alteraciones inmunológicas

La sangre almacenada puede producir cambios en la función inmune del receptor, ya que produce modificaciones en las citoquinas (aumento de IL-6, IL-8, fosfolipasa A2 y aniones superóxido) así como una disminución de TNF-alfa (112,140). Este efecto

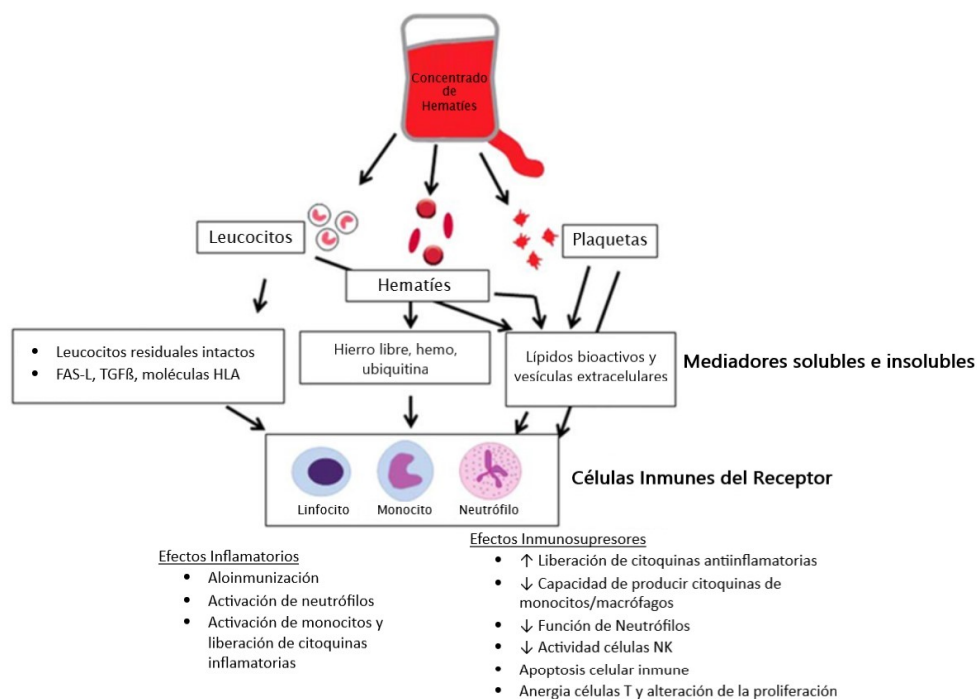
inmunosupresor se ha relacionado con un menor rechazo a órganos trasplantados, aumento de la recurrencia de cáncer, menor riesgo de aborto de repetición, y aumento de las infecciones en el postoperatorio (112). Las micropartículas generadas por los hematíes almacenados contribuyen también a la alteración del sistema inmune, ya que estas micropartículas contienen antígenos CD47 que se relacionan con la inhibición de los macrófagos (141). La generación de fosfolípidos procoagulantes sería la responsable de las alteraciones en la coagulación del donante (142), y estos lípidos también tienen un efecto proinflamatorio, lo que se ha relacionado con el daño pulmonar agudo (112). Todos estos cambios contribuyen a la inmunomodulación asociada a transfusiones (TRIM por sus siglas en inglés, Transfusion Related Immune Modulation). Esta inmunomodulación no está relacionada únicamente con el tiempo de almacenamiento de los hematíes, sino también con otros factores como las características del donante, el procesamiento de almacenamiento y las características del receptor.

La inmunomodulación asociada a transfusiones supone una serie de respuestas proinflamatorias y de inmunosupresión asociadas a la transfusión (143,144), por diversos mecanismos que se resumen en la figura 6. Los hematíes contienen numerosos mediadores inmunológicos (derivados de los glóbulos rojos, blancos y las plaquetas así como factores derivados de los lípidos y las micropartículas) que pueden producir cambios inflamatorios o inmunosupresores dependiendo del donante, la unidad transfundida y el receptor (144).

Las consecuencias inmunomodulatorias de las transfusiones son especialmente difíciles de identificar en los pacientes críticos que presentan otros procesos que producen inflamación aguda e inmunosupresión adquirida (144). Por ello, su prevalencia podría estar infradiagnosticada. En los años 70 se sospechó el efecto inmunosupresor de las transfusiones de hematíes al observarse que se asociaban a un menor rechazo de los

órganos trasplantados (145) y posteriormente se han objetivado efectos proinflamatorios de las transfusiones (146,147). Sin embargo, los efectos inmunológicos de una transfusión dependerán mucho en función del contexto y del paciente. En algunos pacientes las transfusiones no producirán ningún efecto, mientras que en otros pueden influir en la alteración de la respuesta del sistema inmune del paciente (143).

**Figura 6. Mecanismos de inmunomodulación asociada a la transfusión de hematíes.**



Tomada y traducida de *Remy et al., 2018* (144)

- Infecciones

La seguridad de las transfusiones en cuanto a la transmisión de agentes infecciosos ha mejorado considerablemente durante las últimas décadas. Aunque el riesgo no ha desaparecido, la tasa actual de transmisión de infecciones es muy baja (1:1.100.000 para VHB, 1:2.000.000 para VHC y 1:1.600.000 para VIH) (94).

- Riesgos no infecciosos

Actualmente la preocupación respecto a los efectos adversos de las transfusiones se centra en los riesgos no infecciosos, cuya frecuencia es mucho más elevada. La sobrecarga

circulatoria asociada a transfusiones (TACO) es relativamente frecuente (1:125), así como las reacciones febriles (1:161). Las reacciones alérgicas pueden presentarse en uno de cada 345 pacientes, siendo las reacciones anafilácticas mucho más infrecuentes (1:5000). La lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones (TRALI) puede aparecer en una de cada 1250 transfusiones (94), aunque se estima que la presencia de TRALI pueda estar infradiagnosticada (148,149).

Estos riesgos no infecciosos pueden ser o no inmunomediados, y de aparición precoz o tardía (150). La tabla 5 recoge los efectos adversos no infecciosos, las tablas 6 y 7 las causas, manifestaciones y tratamiento de las reacciones adversas precoces y tardías.

**Tabla 5. Reacciones adversas transfusionales**

ORIGEN INMUNE	ORIGEN NO INMUNE
<b>AGUDAS (menos de 24 horas)</b>	
Reacción hemolítica aguda	Contaminación bacteriana
Reacción febril no hemolítica	Sobrecarga circulatoria con descompensación cardíaca (TACO)
Reacción alérgica	Disnea asociada a la transfusión
Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (LPART/TRALI)	Hemólisis no inmune
Aloinmunización con destrucción plaquetar inmediata	Reacción hipotensiva
<b>RETARDADAS (más de 24 horas)</b>	
Reacción hemolítica retardada	Transmisión de agentes infecciosos
Aloinmunización frente a antígenos eritrocitarios	Hemosiderosis transfusional
Púrpura postransfusional	Enterocolitis necrotizante asociada a transfusión
Enfermedad injerto contra huésped	
Inmunomodulación asociada a transfusiones (TRIM)	

**Tabla 6. Reacciones adversas agudas (primeras 24 horas)**

	<b>CAUSA</b>	<b>MANIFESTACIONES</b>	<b>TRATAMIENTO</b>
<b>REACCIÓN HEMOLÍTICA AGUDA</b>	Incompatibilidad ABO	Malestar general, dolor torácico, abdominal, en el punto de inyección. Fiebre, escalofríos Hipotensión Shock, CID	Parar la transfusión Tratamiento de la CID
<b>REACCIÓN FEBRIL NO HEMOLÍTICA</b>	Citoquinas en el componente Anticuerpos anti-leucocitarios en el receptor	Elevación de la temperatura >1,5°C Escalofríos TA normal	Antipiréticos Reiniciar más lento Observar frecuentemente
<b>REACCIÓN ALÉRGICA</b>	IgE en receptor frente a antígenos en el componente	Urticaria Broncoespasmo Shock	Antihistamínicos Corticoides Salbutamol Adrenalina
<b>ALOINMUNIZACIÓN CON DESTRUCCIÓN INMEDIATA DE PLAQUETAS</b>	Destrucción de las plaquetas transfundidas por anticuerpos HLA en el receptor	Fiebre, escalofríos. No aumento de plaquetas tras transfusión	Antipiréticos Transfusión de plaquetas HLA-compatibles en el futuro (irradiadas)
<b>CONTAMINACIÓN BACTERIANA</b>	Contaminación bacteriana del componente	Cambio de color del producto. Fiebre, escalofríos, hipotensión, shock	Parar la transfusión Tratamiento shock séptico
<b>SOBRECARGA CIRCULATORIA CON DESCOMPENSACION CARDÍACA (TACO)</b>	Aumento de la volemia	Insuficiencia cardíaca congestiva Edema pulmonar 6-12 horas tras transfusión	Tratamiento de la insuficiencia cardíaca Prevención con transfusión lenta, diuréticos, fraccionar componente
<b>HEMÓLISIS NO INMUNE</b>	Calentamiento Sobrepresión	Hemoglobinuria Hemoglobinemia	Detener la transfusión. Tratamiento sintomático
<b>REACCIÓN DE HIPOTENSIÓN</b>	Citoquinas en el componente	Hipotensión disnea, desaturación, urticaria	Detener la transfusión. Tratamiento sintomático
<b>TRALI (LESIÓN PULMONAR AGUDA ASOCIADA A TRANSFUSIÓN)</b>	Anticuerpos del donante en plasma del componente que reaccionan frente a leucocitos del receptor	Edema alveolar e intersticial a nivel de la microcirculación. Fiebre, cianosis, disnea, hipoxia 2-4 horas tras la transfusión. Infiltrados pulmonares bilaterales.	Oxígeno Tratar como SDRA

Tomado y adaptado de *Guía de transfusión de componentes sanguíneos en el paciente neonatal y pediátrico. Edición 4. Hospital Universitario de la Paz.*

*SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda. CID: coagulación intravascular diseminada.*

**Tabla 7. Reacciones adversas tardías (posterior a 24 horas)**

	CAUSA	MANIFESTACIONES	TRATAMIENTO
<b>REACCIÓN HEMOLÍTICA RETARDADA</b>	Anticuerpos irregulares no detectables	Ictericia hasta 7-10 días después de la transfusión Descenso de Hb y Coombs directo positivo	Siguientes transfusiones con hematíes negativos para el antígeno implicado (compatibilidad fenotípica)
<b>ALOINMUNIZACIÓN</b>	Anticuerpos frente a Ag diferentes de grupo ABO (1-2% de transfusiones)	Hallazgo analítico Futuras reacciones hemolíticas Enfermedad hemolítica del recién nacido	Compatibilidad fenotípica
<b>ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED</b>	Linfocitos T viables en el hemoderivado contra Ag HLA de receptor inmunosuprimido	Fiebre Exantema Diarrea Hepatitis Pancitopenia	Prevención con productos irradiados
<b>TRANSMISIÓN DE AGENTES INFECCIOSOS</b>	Infección en el donante no detectada	Hepatitis B, C HIV, CMV otros	Tratamientos disponibles
<b>HEMOSIDEROSIS</b>	Sobrecarga de hierro	Hepáticas, cardíacas, endocrinas, articulares	Tratamiento quelante de hierro
<b>PÚRPURA POST-TRANSFUSIONAL</b>	Sensibilización previa con presencia de anticuerpos	Trombopenia con púrpura petequiral a los 3-10 días posteriores a la transfusión de hematíes o plaquetas	Transfundir plaquetas HPA-1 negativas Gammaglobulina iv Evitar transfusiones con plasma Lavar los hematíes y plaquetas
<b>INMUNO MODULACIÓN (TRIM: TRANSFUSION-RELATED INMUNOMODULACIÓN)</b>	Disregulación de la inmunidad celular, posiblemente por la infusión de leucocitos y sus productos (IL-4, IL-10, TGF-1)	Desarrollo de tumores, infecciones o procesos autoinmunes	Preventivo

Tomado y adaptado de *Guía de transfusión de componentes sanguíneos en el paciente neonatal y pediátrico. Edición 4. Hospital Universitario de la Paz.*

*Ag: antígeno. IL: interleuquinas. TGF: factor de crecimiento transformante.*

En el paciente cardíaco son de especial consideración los efectos secundarios relacionados con la sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión y la sobretransfusión. La sobretransfusión puede conllevar hiperviscosidad en el torrente sanguíneo, lo que puede disminuir el aporte de oxígeno y disminuir el flujo coronario. De la misma forma, en estos pacientes, la inmunomodulación asociada a transfusiones puede aumentar la disfunción orgánica, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o la aparición de TRALI. Se ha constatado una elevación de los marcadores inflamatorios en el lavado bronquioalveolar en pacientes transfundidos sometidos a cirugía cardíaca (151).

### 1.2.5 Indicaciones de transfusiones en el paciente pediátrico crítico

Las transfusiones de hematíes deberían administrarse únicamente cuando el balance entre el riesgo y el beneficio es favorable. Sin embargo, el umbral transfusional no está todavía bien establecido, no existiendo una evidencia firme que pueda determinar con exactitud qué pacientes requieren ser transfundidos y cuáles no, y el momento y cantidad adecuada de las mismas.

Hay algunas indicaciones en las que las transfusiones de glóbulos rojos han demostrado claramente un beneficio sobre la mortalidad, como el shock hemorrágico y las anemias graves con Hb por debajo de 5 g/dl. Diversos estudios respaldan ese umbral crítico, como los realizados en niños en Kenia en los que la mortalidad de los niños en los que no estaban disponibles los hemoderivados fue del 41,4% frente al 21,4% en los que se transfundieron (152–154), o los estudios realizados en pacientes que rechazan ser transfundidos como los testigos de Jehová, en los que la mortalidad aumentó en los pacientes con Hb menor de 5 g/dl (113,155,156).

Sin embargo, el umbral transfusional por encima de 5 g/dl en el paciente crítico, y más concretamente en el paciente crítico inestable no está claro (157,158).

En los últimos años, las recomendaciones abogan por una política transfusional más restrictiva tanto en el paciente pediátrico crítico como en el adulto (94,158–160), ya que se ha demostrado que una política restrictiva no es peor que una política liberal de transfusiones, demostrando algunos beneficios en cuanto a morbimortalidad. Las guías TAXI (Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative) sobre transfusión en el niño crítico de 2018 (158) y las directrices internacionales AABB (American Association of Blood Banks) de 2023 para adultos y niños avalan estas recomendaciones (94), incluyendo las directrices específicas para los pacientes críticos (161).

En el 2007, el estudio multicéntrico aleatorizado TRIPICU que incluyó 637 niños en estado crítico, mostró que una estrategia transfusional restrictiva con un umbral de 7 g/dl no fue inferior a una estrategia liberal de 9,5 g/dl en niños críticos estables (tensión arterial media por encima del p5 y sin aumento del tratamiento cardiovascular en las últimas 2 horas), por lo que se concluyó que las transfusiones de hematíes por encima de 7 g/dl no serían útiles para mejorar el estado de estos pacientes (162). Sin embargo, el umbral transfusional para niños no estables no está establecido y debe individualizarse en cada paciente (158).

La ausencia de recomendaciones objetivas conlleva que exista una amplia variabilidad a la hora de indicar una transfusión, y que en numerosas ocasiones la transfusión queda a criterio del médico sin utilizar criterios objetivos, especialmente en pacientes inestables o con cardiopatías (163).

En los últimos años, se ha planteado el concepto de transfusión dirigida por objetivos, donde el objetivo es que la transfusión tenga como meta mejorar uno o varios parámetros fisiológicos alterados y no se realice únicamente por el valor de Hb. Este concepto no es nuevo, ya que hace más de 20 años se realizaron estudios aleatorizados en pacientes

sépticos en los que se demostró que la transfusión en pacientes con saturación venosa de oxígeno (SvO<sub>2</sub>) disminuida a pesar de otras medidas se asociaba con una disminución en la mortalidad (164). Algunos estudios en niños demostraron resultados similares (165), aunque otros trabajos no han podido demostrar esta asociación (166).

Desafortunadamente, todavía hoy no se conocen los marcadores que deberían ser usados para guiar las transfusiones y las guías actuales no recomiendan valores específicos de los parámetros fisiológicos o biomarcadores ya que ninguno ha sido validado (118) y más que un umbral específico las guías proponen el uso de la tendencia de estos valores. Algunos de los parámetros propuestos como marcadores de una inadecuada entrega de oxígeno son la frecuencia cardiaca, tensión arterial, frecuencia respiratoria, disnea, relleno capilar, gradiente de temperatura, entrega y consumo de oxígeno, SvO<sub>2</sub>, espectroscopia del infrarrojo cercano (NIRS), lactato, índice de extracción de oxígeno y pH intragástrico (118,167). El aumento del segmento ST, el nivel de troponinas, los marcadores de oxigenación cerebral y el estado neurológico, así como la perfusión renal son otros de los marcadores que podrían también orientar sobre una inadecuada tolerancia a la anemia (118).

El uso conjunto de estos marcadores puede ser especialmente importante en los pacientes críticos inestables. Por tanto, la decisión de transfundir en estos pacientes tiene que ser individualizada cuando se objetive que el grado de anemia contribuye a un déficit en la entrega de oxígeno, con el objetivo de normalizar los parámetros detectados y relacionados con el déficit de perfusión, y no con el único objetivo de mantener la hemoglobina por encima de un valor determinado.

Por otra parte, al indicar una transfusión deben tenerse en cuenta otros aspectos: tolerancia del paciente a la anemia, probabilidad de que la anemia produzca perjuicio al paciente,

probabilidad de que los mecanismos compensatorios produzcan empeoramiento y probabilidad de perjuicio al paciente con la transfusión.

Evaluar estos aspectos no es sencillo, ya que la tolerancia a la anemia puede ser muy variable de un paciente a otro según la capacidad de aumentar el gasto cardiaco (disminuida en cardiópatas), regular el tono vascular (disminuido en sepsis o shock espinal) o el mantener una adecuada producción y función de los glóbulos rojos (disminuido en pacientes con enfermedades oncohematológicas). Además, no hay marcadores objetivos que indiquen cuando el organismo está a punto de agotar su mecanismo fisiológico de compensación (112). Individuos sanos pueden tolerar transitoriamente situaciones de anemia muy grave sin efectos adversos importantes (39). Además, los umbrales a los que la entrega de oxígeno se hace dependiente son más bajos de lo que inicialmente se pensaba, incluso en pacientes críticos (168). De igual manera, es difícil de evaluar el perjuicio que puede tener la presencia de anemia, los mecanismos compensatorios a la misma, y los posibles riesgos asociados a las transfusiones.

A continuación, se exponen las recomendaciones transfusionales según el tipo de paciente crítico pediátrico acorde a la evidencia actual disponible y las recomendaciones de expertos (94,158,169–171):

#### -Paciente crítico general

En los pacientes estables con Hb por encima de 7 g/dl no está indicada la transfusión (94,158,169,170), incluyendo los pacientes postoperados (no de cirugía cardíaca) sin sangrado (figura 7). Se considera estable según las guías TAXI los pacientes con tensión arterial media superior a -2 desviaciones estándar y que no hayan precisado aumentar el soporte cardiovascular (inotrópicos o fluidos) en las últimas 2 horas.

Está indicada una transfusión de hematíes en los pacientes con Hb por debajo de 5 g/dl.

En los pacientes con Hb entre 5-7 g/dl se tiene que evaluar de forma individual la necesidad de transfusión (158).

El objetivo de Hb postransfusional recomendado no será una Hb normal para la edad sino un valor de entre 7-9,5 g/dl (158).

#### - Paciente crítico inestable

En estos pacientes no existen recomendaciones específicas, y las transfusiones deben realizarse teniendo en cuenta la situación global del paciente (158).

#### -Paciente crítico con fallo respiratorio

Está indicada una transfusión en los pacientes con Hb por debajo de 5 g/dl.

En los pacientes estables sin hipoxemia severa o patología cianógena no está indicada pautar una transfusión si la Hb está por encima de 7 g/dl (172).

En pacientes con hipoxemia severa o Hb entre 5-7 g/dl se tendrá que evaluar la necesidad de transfusión de forma individual (158,173).

#### -Paciente crítico con shock no hemorrágico

En pacientes estables con sepsis grave o shock séptico no está recomendada pautar una transfusión si la Hb está por encima de 7 g/dl.

En pacientes inestables con shock se tendrá que evaluar la necesidad de transfusión de forma individual (158). Deben considerarse otras medidas y no solo la transfusión para aumentar la entrega de oxígeno y disminuir la demanda.

#### -Paciente crítico con sangrado que no compromete la vida o shock hemorrágico

Está indicada una transfusión en todos los pacientes con sangrado que no compromete la vida con Hb por debajo de 5 g/dl y debe considerarse para Hb entre 5-7 g/dl (174).

En los pacientes con shock hemorrágico, se debe transfundir con ratios de 2:1:1 o 1:1:1 de hematíes, plasma y plaquetas hasta que el sangrado deje de comprometer la vida (158,174).

#### -Paciente crítico con traumatismo craneoencefálico o ictus

Debe considerarse una transfusión para mantener niveles de Hb entre 7-10 g/dl (175).

No está recomendada la monitorización de la oxigenación cerebral para guiar la necesidad transfusional (175).

#### -Pacientes cardíacos y tras cirugía cardíaca

En pacientes con disfunción miocárdica y en pacientes con hipertensión pulmonar, no se ha podido establecer un umbral transfusional específico, pero se considera que un nivel de Hb mayor a 10 g/dl no supondría ningún beneficio (158,176).

En pacientes con patología cardíaca congénita no corregida, el umbral de Hb debe mantenerse al menos en 7-9 g/dl dependiendo del grado de reserva cardiopulmonar (176).

En niños estables con fisiología univentricular y cirugía paliativa en estadio 1 que tengan una oxigenación adecuada para su lesión y sin disfunción orgánica, deben evitarse transfusiones si la Hb está por encima de 9 g/dl (176–178).

En los pacientes con cirugías paliativas en estadio 2 o 3, no se recomienda transfundir con Hb por encima de 9 g/dl (176,178).

En los pacientes con reparaciones biventriculares estables con adecuada oxigenación y función orgánica, se recomienda transfundir si la Hb es menor de 7 g/dl (158,176,178).

Especialmente en estos pacientes será necesario optimizar todas las medidas que contribuyan a la entrega de oxígeno antes de realizar la transfusión y considerar el contexto clínico del paciente y no solo el valor de Hb para indicar la transfusión.

#### -Pacientes con patología oncohematológica

En pacientes estables con patología oncológica o trasplante de médula ósea y proceso crítico se recomienda un umbral transfusional de 7-8 g/dl (158,179).

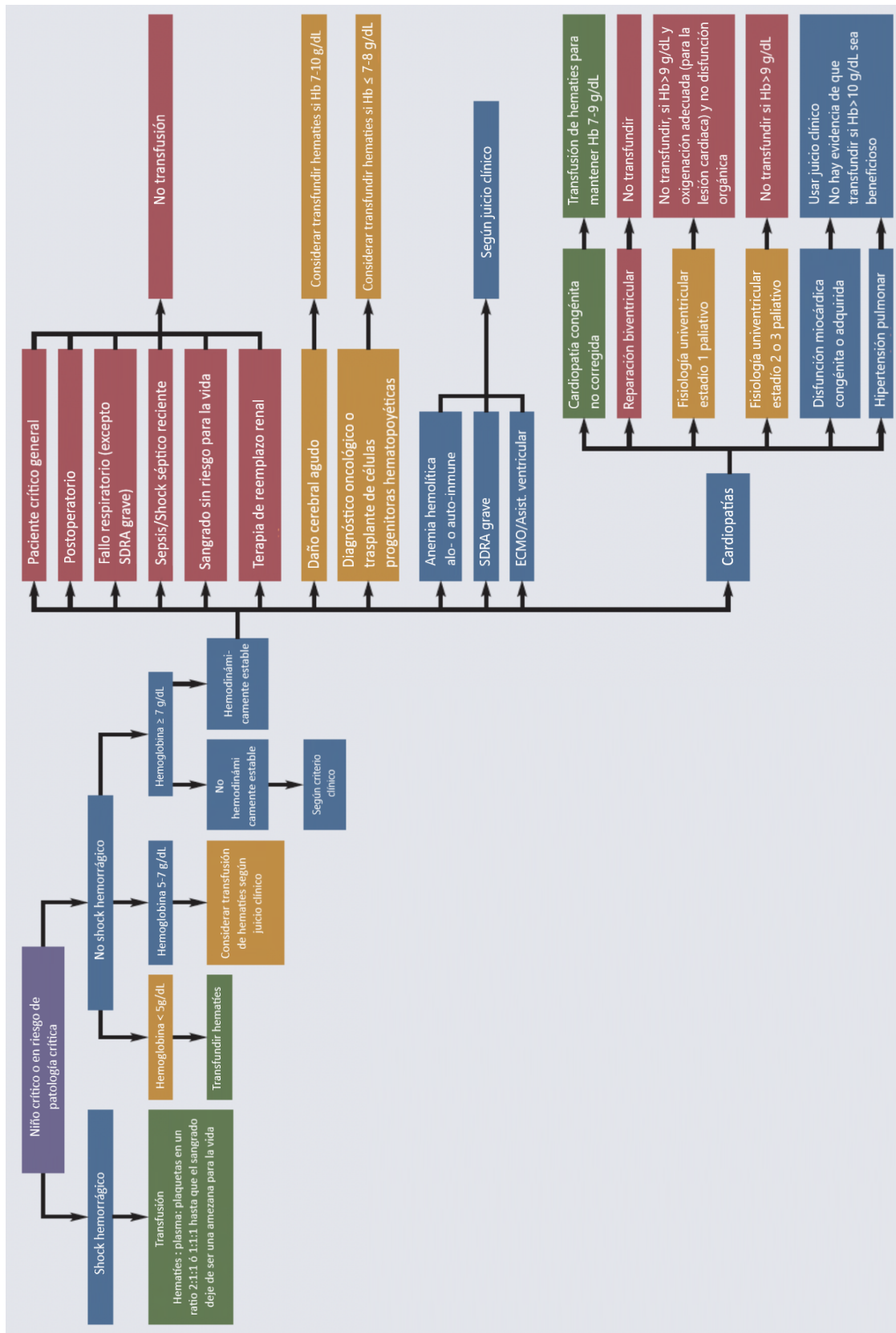
En pacientes con drepanocitosis y patología crítica, se recomienda un objetivo de Hb de 10 g/dl antes de procedimientos que requieran anestesia general, sin poder establecerse recomendaciones para procedimientos menores o para otras situaciones (179).

#### -Pacientes con circuitos extracorpóreos (ECMO, asistencia ventricular y técnicas de depuración extrarrenal)

En pacientes con terapia de reemplazo renal estables y sin evidencia de inadecuada entrega de oxígeno o sangrado, no se debe administrar transfusiones rutinarias si la Hb es mayor de 7 g/dl (180).

En pacientes con ECMO y asistencia ventricular no hay suficiente evidencia para definir un umbral de Hb determinado, debiendo basar la indicación no solo en el nivel de Hb sino también en la valoración del estado cardiorrespiratorio y entrega de oxígeno (158,180).

**Figura 7. Recomendaciones transfusionales de guías TAXI según la hemoglobina**



Traducido y adaptado de *Wittenmeier et al., 2024 (181)*. SDRAs: *síndrome de dificultad respiratoria agudo*. ECMO: *oxigenación por membrana extracorpórea*.

## 1.3 PROGRAMAS DE GESTIÓN DE LA SANGRE DEL PACIENTE

### 1.3.1 Historia y definición

Las primeras transfusiones de sangre se remontan al siglo XVII donde se realizaron experimentos con transfusiones de animal a humano con resultados letales, por lo que fueron prohibidas por la Iglesia Católica y diversos gobiernos. No fue hasta el siglo XIX cuando resurgió el interés por las transfusiones, realizándose la primera transfusión entre humanos en la hemorragia obstétrica por el Dr. Blundell (182). En 1901, Karl Landsteiner describió los grupos sanguíneos humanos, y en 1914 se descubrió que el citrato de sodio era un anticoagulante que permitía conservar la sangre (183). Durante la Primera Guerra Mundial se realizaron avances debido a la necesidad de transfundir a los soldados heridos, pero no fue hasta la Segunda Guerra Mundial cuando el sistema ABO y la separación de la sangre en sus distintos componentes se implementaron apropiadamente, desarrollándose la medicina transfusional. En 1937, el Dr. Bernard Fantus creó el primer banco de sangre del mundo, en el condado de Cook, Chicago. La creación de los bancos de sangre tuvo una importante repercusión permitiendo avanzar en campos como el quirúrgico siendo posible la realización de cirugías complejas (182). En 1942, Adams y Lundy describieron la regla de “10/30” como umbral transfusional (10 g/dl de hemoglobina o hematocrito del 30%) como el valor mínimo de Hb necesario para asegurar el aporte de oxígeno a los tejidos, derivando en una política transfusional basada en cifras y no en la situación clínica del paciente (184).

Los programas de optimización del manejo de la sangre o “Blood Management” empezaron a surgir en la década de los 80 debido a fenómenos como la aparición del virus VIH y la realización de cirugías sin sangre en testigos de Jehová, promoviendo el evitar las pérdidas hemáticas y el tratamiento preoperatorio de la anemia, surgiendo interés por su aplicación en el resto de los pacientes (183). Pero no fue hasta 1988 cuando se

cuestionó por primera la teoría de Adams y Lundy de los umbrales transfusionales en la NIH Consensus Statement, declarando que ningún criterio por sí solo debería servir para indicar una transfusión sino que deben considerarse múltiples factores relacionados con el estado clínico del paciente y la entrega de oxígeno (185). Durante la siguiente década, se produjo un cambio en la práctica transfusional al surgir los primeros estudios que demostraron que una política restrictiva era al menos igual de segura que una liberal (186), así como estudios donde se evaluó la tolerancia a la anemia (39,114), surgiendo los programas de ahorro de sangre.

El concepto actual de los programas de sangre va más allá y no se enfoca únicamente en las transfusiones sino en el paciente, “Patient Blood Management” (PBM). Este se define como un plan centrado en el paciente, sistemático y basado en la evidencia para mejorar los resultados de los pacientes mediante la gestión y conservación de la propia sangre del paciente, al tiempo que se promueve la seguridad (187). Este plan personalizado, multimodal y multidisciplinar tiene como objetivo minimizar o evitar las transfusiones innecesarias para mejorar la evolución clínica de los pacientes.

### 1.3.2 Implementación y pilares de los programas de gestión de la sangre del paciente

La anemia, el sangrado y las transfusiones son considerados una tríada de factores de riesgo interrelacionados que empeoran la evolución de los pacientes (188). Debido a su relevancia, varios organismos como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la *Joint Commission*, y sociedades científicas nacionales e internacionales e iniciativas como el *Choosing Wisely* consideran una prioridad la implementación de programas de PBM, considerándolos al mismo nivel que los programas de optimización del uso de antibioterapia o la reducción de hospitalizaciones evitables (93,189–193). La

implementación de estos programas ha logrado reducir las prácticas inapropiadas y mejorar la evolución y seguridad del paciente, junto con una reducción de costes y preservación de un bien escaso como son los productos sanguíneos (194–196).

La OMS recomendó oficialmente hace 14 años la implementación urgente de los programas PBM (197), y la Unión Europea en 2017 publicó las guías para facilitar su implementación (198,199). Pese a ello, el establecimiento de estos programas está suponiendo un reto difícil de conseguir y hoy en día muchos hospitales no disponen de programas de PBM. Los principales desafíos para su implementación son el desconocimiento de los clínicos del uso adecuado de las transfusiones y de sus riesgos, el amplio abanico de implementación de los programas de PBM (multidisciplinares, multimodales y aplicables a numerosos procedimientos), requiriendo una estrategia transversal a toda la organización con un cambio de práctica clínica y cultura organizativa y la necesidad de un abordaje conjunto por parte de clínicos, gestores y reguladores (200). En España, cabe destacar la iniciativa MAPBM (Maturity Assessment in Patient Blood Management) cuyo objetivo es ayudar a los hospitales a adecuar su práctica a los programas de PBM, evaluando y comparando entre hospitales el grado de implementación de los programas. Sus resultados son prometedores ya que en los primeros 5 años de su implementación, fue utilizada por 59 hospitales evaluando 181.826 episodios (200).

En el paciente pediátrico, diversas instituciones han descrito también la necesidad de implementar programas de PBM así como guías e indicadores para su desarrollo (177,178,201). Sin embargo, desafortunadamente, la implementación y generalización de estos programas en el paciente pediátrico, incluyendo el niño en estado crítico, es hoy en día poco frecuente.

Los programas de PBM con un abordaje global se basan en 3 pilares que se implantan en tres momentos; empiezan en el ambiente prequirúrgico si el paciente va a someterse a una cirugía, continúan en el campo intraoperatorio y finalizan en la estancia postquirúrgica o médica (tabla 8) (188,202).

El pilar 1 consiste en optimizar el volumen sanguíneo del paciente (detectando y tratando la anemia), lo que en los pacientes ingresados en la UCIP se centrará en detectar, evaluar y tratar la anemia, considerando la posibilidad de utilizar tratamientos estimuladores de la eritropoyesis como el hierro y la eritropoyetina (201).

El pilar 2 se enfoca en minimizar las pérdidas sanguíneas, siendo importante en el paciente crítico la realización de un adecuado seguimiento, profilaxis y control del sangrado, con un manejo adecuado de la hemostasia y la anticoagulación (201). Es también fundamental la disminución de las pérdidas de sangre iatrogénicas, principalmente por extracciones innecesarias en número y volumen (44,203).

En el pilar 3, las medidas van encaminadas a mejorar la tolerancia a la anemia en el paciente y en la utilización de forma óptima de los componentes sanguíneos, utilizando umbrales restrictivos para indicar una transfusión así como protocolos transfusionales guiados por objetivos (177,178).

**Tabla 8. Los 3 pilares de los programas de gestión de la sangre del paciente**

	<b>PILAR I</b> <b>ESTIMULACIÓN DE LA ERITROPOYESIS</b>	<b>PILAR II</b> <b>MINIMIZAR LAS PÉRDIDAS DE SANGRE</b>	<b>PILAR III</b> <b>MEJORAR LA TOLERANCIA A LA ANEMIA</b>
<b>PREOPERATORIO</b>	<p>Detectar la anemia.</p> <p>Identificar la causa de la anemia.</p> <p>Tratar la anemia con tiempo suficiente.</p>	<p>Identificar y manejar el riesgo de hemorragia.</p> <p>Minimizar la pérdida de sangre iatrogénica.</p> <p>Donación autóloga en casos seleccionados.</p> <p>Identificar y corregir los trastornos de hemostasia.</p>	<p>Evaluar y optimizar la reserva fisiológica del paciente.</p> <p>Comparar la pérdida de sangre estimada con la hemorragia tolerable específica del paciente.</p> <p>Utilizar umbrales restrictivos para indicar la transfusión. Usar protocolos transfusionales guiados por objetivos.</p>
<b>INTRAOPERATORIO</b>	<p>Realizar la cirugía una vez optimizada la eritropoyesis</p> <p>Considerar la anemia como una contraindicación para la cirugía electiva potencialmente sangrante</p>	<p>Hemostasia y técnicas quirúrgicas meticulosas. Cirugía mínimamente invasiva</p> <p>Técnica anestésica para minimizar el sangrado.</p> <p>Utilizar el recuperador de sangre.</p> <p>Antifibrinolíticos y agentes hemostáticos.</p>	<p>Optimizar el gasto cardíaco.</p> <p>Optimizar la ventilación y la oxigenación</p> <p>Utilizar umbrales restrictivos para indicar la transfusión. Uso de protocolos transfusionales guiados por objetivos.</p>
<b>POSTOPERATORIO</b>	<p>Detectar, evaluar y tratar la anemia postoperatoria.</p> <p>Estimular la eritropoyesis.</p> <p>Conocer y evitar las interacciones entre fármacos que pueden favorecer la anemia.</p>	<p>Seguimiento y control del sangrado postoperatorio.</p> <p>Mantener la normotermia.</p> <p>Utilizar el recuperador de sangre autóloga.</p> <p>Minimizar la pérdida de sangre iatrogénica.</p> <p>Manejo adecuado de la hemostasia y la anticoagulación.</p> <p>Profilaxis de la hemorragia gastrointestinal.</p>	<p>Optimizar la reserva fisiológica frente a la anemia.</p> <p>Maximizar el aporte de oxígeno.</p> <p>Minimizar el consumo de oxígeno.</p> <p>Utilizar umbrales restrictivos para indicar la transfusión. Uso de protocolos transfusionales guiados por objetivos</p> <p>Transfundir de una en una unidades en pacientes estables.</p>

Tomado y adaptado de *Isbister 2013 y García-Casanovas 2020 (188,202)*.

## 2. HIPÓTESIS

1. La prevalencia e incidencia de anemia, así como la administración de transfusiones de hematíes es elevada en los pacientes ingresados en UCIP.

2. Los factores principales que se asocian con el desarrollo de anemia en el niño en estado crítico son la edad (lactantes y adolescentes), el motivo de ingreso (cirugía o patología cardíaca) y el estado de gravedad.

Los factores más frecuentemente asociados con la posibilidad de recibir una transfusión de hematíes en UCIP son los menores de un año, presentar patología cardiovascular, disfunción orgánica y tener un valor de hemoglobina inferior a 8 g/dl.

3. Los niños críticos que presentan anemia o reciben transfusiones de hematíes tienen mayor duración de ventilación mecánica y de estancia en la UCIP, mayor número de complicaciones y mayor mortalidad.

4. La mayor parte de las transfusiones de glóbulos rojos producen un escaso beneficio clínico y rendimiento analítico.

5. La implementación de un protocolo transfusional y el desarrollo de una escala de puntuación para la indicación de transfusiones en el paciente anémico ingresado en la UCIP reduce el número de transfusiones y aumenta el uso de tratamientos alternativos como el hierro intravenoso sin aumentar las complicaciones, la mortalidad ni la duración de ingreso en la UCIP.

6. El tratamiento con hierro intravenoso es seguro y eficaz en el niño crítico.



### 3. OBJETIVOS

1. Estudiar la prevalencia e incidencia de la anemia en niños en estado crítico, así como la frecuencia de administración de hematíes en cuidados intensivos pediátricos.
2. Analizar las causas y factores de riesgo asociados con la presencia de anemia y la administración de hematíes en el paciente pediátrico crítico.
3. Analizar las características y evolución clínica de los pacientes con anemia y compararlo con los que no la presentan y analizar las características y evolución de los pacientes transfundidos y compararlos con los no transfundidos.
4. Valorar la eficacia clínica y analítica de las transfusiones de glóbulos rojos y sus efectos adversos.
5. Evaluar el impacto de la implementación de un protocolo de diagnóstico y tratamiento de la anemia en los niños en estado crítico que incluye una escala de puntuación para la indicación de transfusiones de glóbulos rojos, comparando las prácticas transfusionales y la evolución clínica y analítica antes y después de la implementación.
6. Analizar la eficacia y seguridad del uso de hierro intravenoso para tratar la anemia en el paciente pediátrico crítico.



## 4. PACIENTES Y MÉTODOS

### **Diseño**

El estudio se dividió en dos fases.

La primera fase fue un estudio prospectivo longitudinal, observacional, descriptivo y analítico sobre la anemia y las transfusiones en el niño en estado crítico.

La segunda fase fue un estudio prospectivo comparativo tras intervención en el que se comparó la práctica transfusional de la primera fase del estudio y tras la instauración de un protocolo de tratamiento de anemia en el paciente pediátrico en estado crítico. Además, se comparó la evolución de los pacientes anémicos durante ambos periodos.

Se realizó un subestudio prospectivo observacional descriptivo para analizar la eficacia y seguridad del tratamiento con hierro intravenoso en el paciente pediátrico crítico.

### **Consideraciones éticas**

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del hospital y no conlleva intervenciones ni procedimientos en el paciente que no formen parte de la práctica médica habitual.

### **Cronograma:**

Fase I preintervención: enero a diciembre de 2019.

Interfase de implementación de la intervención: enero-abril de 2021.

Fase II o postintervención: abril de 2021 a abril de 2022.

### **Contexto:**

El Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón consta de dos unidades; la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos con 11 camas y la Unidad de Cuidados Intermedios Pediátricos con 6 camas. En el Servicio de CIP ingresan 400 a 500 pacientes al año. Es una unidad mixta de tercer nivel, que atiende a pacientes con patología médica y quirúrgica. El servicio es referencia para diversas patologías como las cardiopatías congénitas, disponiendo de programa de

trasplante cardiaco. Debido a ello una gran parte de los pacientes atendidos en nuestro servicio presentan patología médica o quirúrgica cardiaca. El programa quirúrgico también incluye cirugía general, traumatología y ortopedia, trasplante renal, neurocirugía, otorrinolaringología y vía aérea. El servicio de CIP dispone de técnicas de soporte extracorpóreo para oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), asistencia ventricular y técnicas de depuración extrarrenal continua (TDEC).

## 4.1 FASE I (PREINTERVENCIÓN)

### Estudio de la anemia y transfusiones en pacientes ingresados en la UCIP

- Criterios de inclusión:

Se incluyeron en el estudio todos los niños críticamente enfermos, de edades entre 1 mes y 16 años, ingresados en el Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos durante el período de un año.

- Criterios de exclusión:

Se excluyeron los pacientes sin vía central o periférica que permitieran la extracción de controles hematológicos o en los que no se realizaran extracciones de sangre con medición de hemoglobina según el criterio clínico de los médicos tratantes.

- Variables estudiadas:

- Datos demográficos: edad, sexo, peso, patología de base, motivo de ingreso, gravedad al ingreso según las escalas de puntuación PRISM III, PELOD y P-MODS (204–206). Se consideraron pacientes cardiopatas cianógenos aquellos que presentaban saturaciones de oxígeno inferiores al 85% (207).
- Variables analíticas y hematológicas al ingreso, en el momento de desarrollar anemia, en el momento de mayor gravedad de la anemia y al alta: hemoglobina, plaquetas, coagulación, PaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>, SvO<sub>2</sub>, índice de extracción, láctico.

- Situación clínica del paciente en el momento de desarrollar anemia y en el momento de mayor gravedad de la anemia: clínica asociada, disfunción orgánica, infecciones, soporte hemodinámico y respiratorio, uso de técnicas extracorpóreas, pérdidas y extracciones sanguíneas.
- Evolución clínica y tratamientos: asistencia hemodinámica y respiratoria, técnicas extracorpóreas, disfunción orgánica, infecciones, pérdidas y extracciones sanguíneas, duración del ingreso en cuidados intensivos pediátricos, anemia al alta, fallecimiento. Transfusiones de hemoderivados recibidas y tratamiento con hierro intravenoso.
- Transfusiones: día de ingreso, volumen administrado, motivo de transfusión, clínica asociada, variables clínicas, analíticas y hematológicas pre y postransfusión (2 h, 6 h, 24 h, 48 h posteriores: Hb, frecuencia cardíaca (FC), índice inotrópico, necesidades de oxígeno, saturación transcutánea, PaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>, SvO<sub>2</sub>, índice de extracción, láctico), P-MODS y PELOD el día de la transfusión, a las 48 horas y a los 7 días, efectos adversos secundarios a las transfusiones.

- Seguimiento

Los pacientes fueron seguidos desde el ingreso hasta el momento del alta independientemente de su duración.

- Criterios de anemia

La Hb se valoró según los resultados del hemograma o en su defecto los valores de gasometría, ya que se ha demostrado una correlación adecuada (208), prevaleciendo el valor del hemograma cuando ambos estuviesen disponibles.

Hb al ingreso: se consideró el valor más cercano al ingreso durante las primeras 24 horas de estancia.

Hb al alta: se consideró el valor más cercano al momento del alta, dentro de los 7 días previos al alta.

La anemia se definió como un valor de Hb menor de 2 desviaciones estándar para la edad de acuerdo a los valores presentados en la tabla 1 (2).

La anemia grave se definió como una Hb < 8 g/dl, anemia moderada 8-10 g/dl y leve > 10 g/dl según los datos referidos en la literatura (11,209).

- Volúmenes de extracción de sangre:

El volumen de sangre extraído para análisis se determinó como el volumen total en los 7 días anteriores al momento de aparición de la anemia o de la máxima gravedad de la anemia, así como el máximo volumen de sangre semanal extraído durante el ingreso.

- Disfunción orgánica e hipotensión:

La disfunción orgánica se definió según los parámetros descritos por Golstein (210) y la hipotensión grave como aquella por debajo del p5: Tensión arterial media < 1 mes 35 mmHg, <1 año 40 mmHg y > 2 años  $40 + 1,5 \times \text{edad}$  mmHg. Tensión arterial sistólica < 1 mes 50 mmHg, <1 año 70 mmHg y > 2 años  $70 + 2 \times \text{edad}$  mmHg.

- Índice inotrópico

El índice de vasoactivos inotrópicos (VIS) se calculó con la siguiente fórmula (211):  
dopamina (mcg/kg/min) + dobutamina (mcg/kg/min) + 100 x adrenalina (mcg/kg/min) + 100 x noradrenalina (mcg/kg/min) + 10 x milrinona (mcg/kg/min).

- Transfusiones

Solo fueron consideradas las transfusiones realizadas en la UCIP y no aquellas realizadas previamente al ingreso ni en otros ámbitos como el quirófano donde las transfusiones son indicadas por otros especialistas.

Las transfusiones durante el primer periodo fueron indicadas por el personal médico de la UCIP según el criterio clínico personal, al no existir un protocolo específico.

Solamente los médicos intensivistas podían prescribir las transfusiones de los pacientes ingresados en la unidad, aunque otras especialidades como Cardiología, Oncohematología o Anestesia podían sugerir recomendaciones. No se realizó ningún tipo de intervención durante esta fase de estudio que pudiese influir en la decisión transfusional. Tampoco se proporcionó retroalimentación de las decisiones tomadas. El motivo transfusional se registró según lo expuesto en las sesiones clínicas de los pacientes y en los datos de las historias clínicas.

Técnica de transfusión: el volumen de transfusión habitual de transfusión de hematíes fue de 10-15 ml/kg a administrar en 1 a 2 horas, con un máximo de 1 unidad de concentrado de hematíes por transfusión. Sin embargo, tanto el volumen como la velocidad de administración se adaptaron a las necesidades y la tolerancia del paciente según el criterio del clínico.

## **4.2 PERIODO ENTRE LA FASE DE PREINTERVENCIÓN Y LA DE IMPLEMENTACIÓN DE LA INTERVENCIÓN**

### **4.2.1 Obtención de la escala de puntuación**

Con los resultados obtenidos en la primera fase, se analizó si las transfusiones habían generado un beneficio clínico en los pacientes. El objetivo era desarrollar una escala de puntuación para predecir una indicación adecuada de las transfusiones.

Se consideró que una transfusión había producido beneficio clínico (transfusión adecuada) si se cumplían al menos dos de los siguientes criterios en algún momento de las 48 horas siguientes a la transfusión:

- Aumento de la  $PaO_2/FiO_2$  mayor a 20 unidades.
- Disminución de la  $FiO_2$  mayor al 10%.
- Disminución de la frecuencia cardiaca al menos 10 latidos por minutos.

- Aumento de la saturación venosa de oxígeno un 5%.
- Disminución de lactato al menos de 0,5 mmol/L.
- Disminución del índice de extracción 0,05 puntos.

Una transfusión se excluyó del análisis si no estaban disponibles para su análisis al menos tres de estos parámetros.

Para la elección de los puntos de corte se utilizó la exploración de las variables con curvas ROC y se utilizó el índice de Youden (J), calculado como:

$$J\%=(\text{Sensibilidad}+\text{Especificidad}-1) \times 100.$$

La elección final de estos criterios fue fundamentalmente clínica ya que no existen escalas de puntuación similares en la literatura; por lo que se estableció realizando una revisión de literatura (167,212,213) y de acuerdo con el criterio de los investigadores. Se buscó que los parámetros fueran capaces de detectar un beneficio clínico con una alta sensibilidad y minimizar los falsos negativos.

La escala de puntuación se construyó mediante un modelo de regresión logística multivariante.

#### 4.2.2 Implementación del protocolo transfusional y de manejo de la anemia

1º Se elaboró un protocolo que tuvo como objetivo conseguir un manejo global de la anemia en el niño en estado crítico, transfundir de acuerdo los criterios recomendados y no guiar la transfusión únicamente por el nivel de hemoglobina.

El protocolo consta de los siguientes puntos:

- Definición de la anemia y los valores de Hb de referencia.
- Prevención de la anemia en el paciente crítico: haciendo hincapié en la vigilancia y estudio de la anemia y en la importancia de disminuir las pérdidas sanguíneas evitables como la reducción de las extracciones no necesarias, la utilización de

micromuestras para el análisis de sangre, la prevención del sangrado y el tratamiento de las coagulopatías.

- Estrategia transfusional individualizada y no guiada únicamente por el valor de Hb.

Indicaciones de transfusión de acuerdo con los siguientes criterios:

Paciente inestable: decisión individualizada según el estado clínico y valorando los riesgos de la transfusión.

Paciente estable. Se definió paciente estable como el que no presenta hemorragia aguda que amenace la vida (shock hemorrágico), presenta estabilidad hemodinámica, definida como una presión arterial mayor del p5 para su edad y que no ha precisado aumento en los inotrópicos en las últimas dos horas (siempre que la puntuación VIS fuera mayor de 25 puntos) y estabilidad respiratoria ( $PaO_2/FiO_2 > 100$  ó  $SaFiO_2 > 150$  en pacientes sin cardiopatía cianógena).

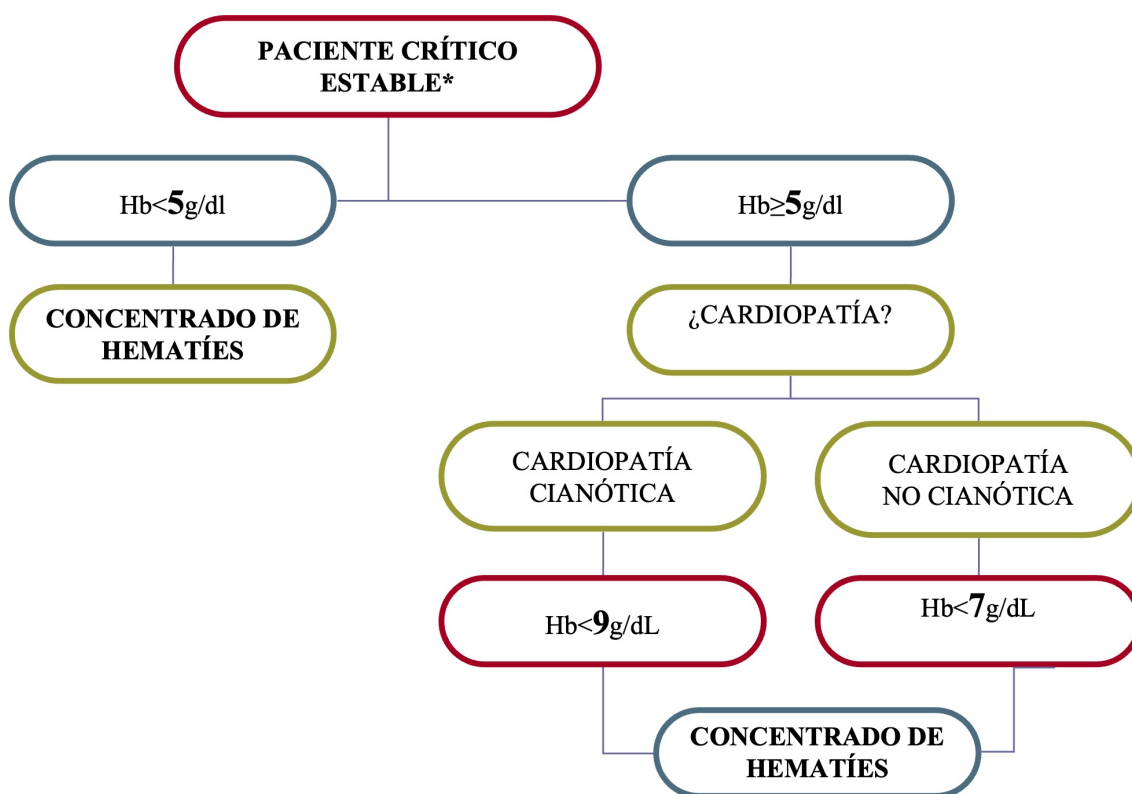
Se incluyen en este apartado los pacientes dependientes de dispositivos de asistencia ECMO y asistencia ventricular si cumplen los criterios de estabilidad.

Indicaciones de transfusión según el nivel de hemoglobina de acuerdo con la patología (figura 8):

Está indicado transfundir solo por el umbral de Hb en:

- Niños con cardiopatías congénitas cianógenas en shock cardiogénico o pacientes con hipertensión pulmonar:  $Hb < 9$  g/dl.
- Pacientes con cardiopatía no cianógena:  $Hb < 7$  g/dl.
- Todos los casos:  $Hb < 5$  g/dl.

**Figura 8. Umbrales de Hb en los que se aconseja transfundir**



Indicaciones de transfusión de acuerdo con la puntuación transfusional.

Pacientes con cifras de hemoglobina superiores a los umbrales transfusionales que podrían beneficiarse de la transfusión de concentrado de hematíes de acuerdo con la puntuación transfusional (tabla 9).

- Pacientes con puntuación < 6 puntos: valorar utilizar tratamientos alternativos a la transfusión para el tratamiento de la anemia (hierro intravenoso y/o eritropoyetina).
- Pacientes con puntuación ≥ 6 puntos: valorar la necesidad de transfusión ya que puede obtener algún beneficio.

**Tabla 9. Rangos de hemoglobina para aplicar la puntuación transfusional y límites de hemoglobina según la patología.**

<b>TIPO DE PACIENTE</b>	<b>Rango de Hb de transfusión generalmente no indicada</b>	<b>Rango de Hb para aplicación de la puntuación</b>	<b>Rango de Hb de transfusión indicada</b>
NO CARDIACO	> 7 g/dl	5 - 7 g/dl	< 5 g/dl
CARDIOPATÍA NO CIANÓTICA	> 9 g/dl	7 - 9 g/dl	< 7 g/dl
CARDIOPATÍA CIANÓTICA o HIPERTENSIÓN PULMONAR	> 10 g/dl	9 - 10 g/d	< 9 g/dl

2º Se actualizó el protocolo de detección precoz del déficit de hierro y su tratamiento mediante la administración de hierro intravenoso con cribado protocolizado para todos los pacientes con ingresos superiores a 48 horas y se aumentó la dosis del hierro sacarosa a administrar para optimizar el tratamiento según se explica en el apartado 4.4.

En nuestra UCIP existe un protocolo sobre administración de EPO desde el año 2004, que fue revisado en 2014, dirigido a niños con requerimientos transfusionales múltiples y pacientes con insuficiencia renal. Este protocolo no se actualizó durante el periodo de estudio, aunque se reflejó la necesidad de considerar la necesidad de tratamiento con EPO.

3º Se realizaron sesiones de formación dirigidas al personal médico y de enfermería de la UCIP y a los médicos del Servicio de Cardiología Infantil, en las que se expusieron los datos del periodo preintervención y se explicaron el protocolo de manejo de anemia, la escala de puntuación y la guía transfusional. Así mismo, se formó al personal en las indicaciones de tratamiento con hierro intravenoso.

### 4.3 FASE II (POSTINTERVENCIÓN)

- Criterios de inclusión:

Se incluyeron en el estudio todos los niños críticamente enfermos, de edades entre 1 mes y 16 años, que ingresaron en el Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos durante el período de un año que presentaron anemia al ingreso o durante su estancia.

- Criterios de exclusión:

Se excluyeron los pacientes sin vía central o periférica que permitiera la extracción de controles hematológicos o en los que no se hubieran realizado extracciones de sangre con medición de hemoglobina según el criterio clínico, así como los pacientes en los que se realizaron determinaciones de Hb y no hayan presentado anemia durante su ingreso.

- Variables estudiadas:

- Las mismas variables descritas en la fase preintervención.
- La puntuación obtenida en la escala de puntuación transfusional para cada una de las transfusiones.

Las transfusiones durante el segundo periodo fueron indicadas por el personal médico de la UCIP según el protocolo transfusional o el juicio clínico personal. Ante una decisión de transfusión la investigadora principal del estudio recordó el protocolo transfusional. A posteriori también se solicitó a los clínicos que justificaran los motivos de la indicación de las transfusiones y se realizó retroalimentación de sus decisiones.

#### **Análisis de los datos**

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS 26.0 (IBM SPSS Statistics 26.0 package). Las variables categóricas se expresan mediante sus frecuencias

y porcentajes. La normalidad de las variables continuas se estudió con la prueba de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk. Los resultados de las variables cuantitativas se expresan por su media y desviación típica, o por su mediana y rango intercuartílico.

La asociación entre las variables categóricas se estudió con la prueba Chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher según el tamaño muestral. Las variables continuas, se compararon con la prueba T-Student o ANOVA o en su defecto por las pruebas no paramétricas de U-Mann Whitney o Kruskal Wallis. Para la comparación de medidas repetidas se utilizó la prueba T de student o Wilcoxon, según corresponda. Para el análisis de la evolución de las distintas variables respecto al tiempo tras la transfusión se utilizó un modelo lineal general. Para estudiar la evolución de las variables respecto al tiempo entre el grupo preintervención y el postintervención se realizó un modelo mixto lineal.

La correlación entre variables continuas se evaluó mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

Se utilizó un análisis multivariante para estudiar la asociación de las distintas variables con la anemia y las transfusiones, así como la asociación de las variables con la evolución de los pacientes. Se empleó una regresión logística o lineal múltiple según si la variable de estudio fue continua o discreta. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor a 0,05.

#### **4.4 SUBESTUDIO SOBRE EL HIERRO INTRAVENOSO**

##### Criterios de inclusión

Se incluyeron los niños ingresados en el Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos (desde 1 mes de vida a 16 años) que recibieron tratamiento con hierro intravenoso debido a anemia y déficit de hierro durante la fase I y II del estudio. También se incluyeron los pacientes incluidos en el estudio prospectivo observacional sobre el tratamiento con

hierro intravenoso en el paciente crítico realizado desde octubre de 2017 a noviembre de 2022.

#### Variables recogidas

Se recogieron variables epidemiológicas, variables hematológicas y del metabolismo del hierro pre y postratamiento, características del tratamiento y efectos adversos relacionados con el mismo.

#### Criterios de déficit de hierro

Se consideró déficit de hierro a la presencia de una ferritina baja (baja para la edad o por debajo de 100 µg/L si existía inflamación o condición crítica), IST menor al 20% o sTfR mayor de 1,76 mg/L.

Durante los primeros años de estudio (2017-2020), el cribado de déficit de hierro solo se realizó en los pacientes con ingresos prolongados. A partir de 2021, se cambió el protocolo coincidiendo con la implementación del protocolo de manejo de la anemia y se realizó cribado en todos los pacientes con un ingreso mayor a 48 horas, si el paciente contaba con una vía para realizar extracciones indoloras.

#### Criterios de indicación de tratamiento

Si el paciente cumplía con los criterios de anemia con déficit de hierro, se prescribió hierro intravenoso al menos hasta el alta de la UCI pediátrica, siempre que el paciente tuviera un catéter intravenoso para su infusión.

#### Criterios de exclusión de tratamiento

La única contraindicación para el tratamiento fue la presencia de sepsis.

#### Preparado y dosis de hierro

El hierro sacarosa fue la formulación de hierro intravenoso utilizada.

La dosis se calculó utilizando la fórmula de Ganzoni (214) basada en la concentración de hemoglobina sérica del paciente, la hemoglobina objetivo y el peso corporal. La dosis de

hierro sacarosa se diluyó en solución de cloruro de sodio al 0,9%, con una concentración máxima de hierro elemental de 1 mg/ml. El primer mg/kg (máximo 50 mg) de hierro elemental se administró durante los primeros 30 minutos, y si esta dosis se toleró bien, el resto de la infusión se administró en otros 30 minutos. No se administró premedicación. Se utilizaron tres diferentes dosis, siendo la dosis máxima 200 mg en todos los grupos.

- Desde octubre de 2017 hasta diciembre de 2020, se administró 3 mg/kg tres veces por semana.
- Desde diciembre de 2020 a diciembre de 2021 la dosis se aumentó a 5 mg/kg.
- Desde diciembre de 2021 hasta noviembre de 2022 se administró 7 mg/kg a los pacientes.

#### Evaluación de los resultados

Se realizó una evaluación del metabolismo del hierro y la anemia antes y después del tratamiento.

#### Análisis de datos

Las variables categóricas se presentan como frecuencias, y las variables continuas mediante media y desviación estándar para los datos con distribución normal, y mediana y rango intercuartílico para aquellos sin distribución normal. Se utilizó la prueba T-Student pareada para evaluar la significancia estadística. Se utilizaron la prueba de análisis de varianza de un factor (ANOVA) o Kruskal-Wallis y la prueba de Chi-cuadrado para evaluar las diferencias entre las tres dosis de hierro.



## 5. RESULTADOS

### 5.1 ESTUDIO PREINTERVENCIÓN

#### 5.1.1 Características de los pacientes incluidos

Durante el año de estudio ingresaron 351 pacientes en nuestra UCIP, de los cuales a 64 no se les practicaron extracciones de sangre con medición de hemoglobina por lo que solamente los 287 restantes fueron incluidos para el estudio de anemia.

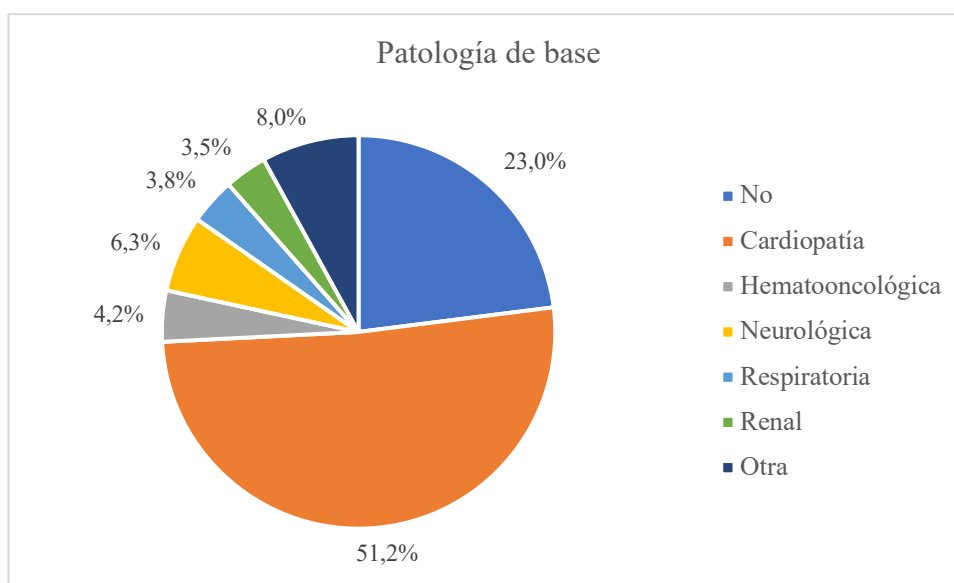
- Características al ingreso

El 55,6% eran varones, con una edad media de 60,6 meses (DE 64,7) y mediana de 35 meses (RIC 7-111,5).

El peso medio al ingreso fue de 19,9 kg (DE 17,3) con una mediana de 13 kg (RIC 7-28).

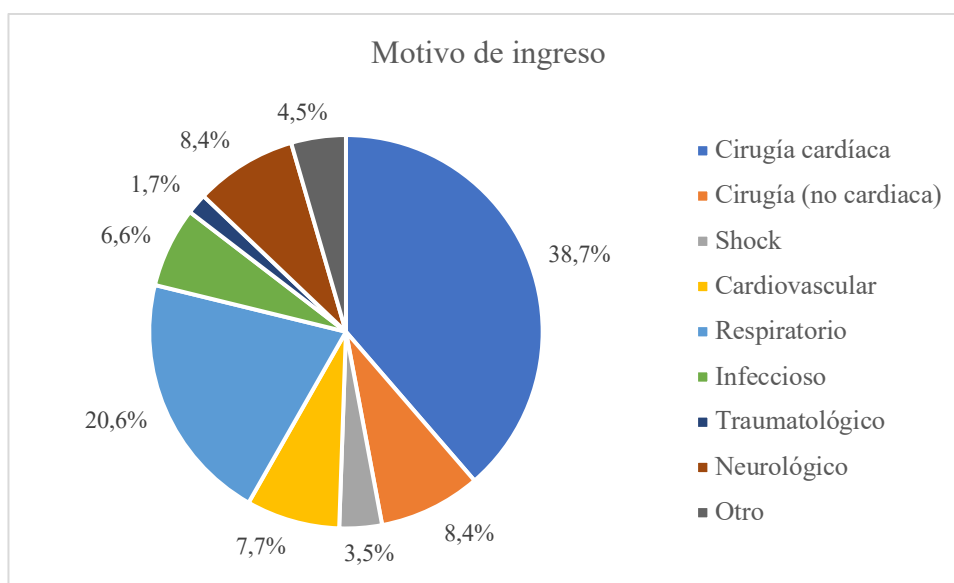
El 23% de los pacientes no presentaban una patología previa. Un 51,2% presentaban una cardiopatía (44,9% no cianótica y 6,3% cianótica). El resto de patologías de base se muestran en la figura 9.

**Figura 9. Patología de base de los pacientes**



El motivo de ingreso más frecuente fue la cirugía cardíaca (38,7%) seguida de los procesos respiratorios (20,6%), otras cirugías (8,4%) y causas neurológicas (8,4%) (figura 10). La gravedad al ingreso medida según las escalas de puntuación PRISM III, P-MODS y PELOD se representa en la tabla 10.

**Figura 10. Motivo de ingreso**



**Tabla 10. Gravedad al ingreso según las escalas de puntuación (media y DE).**

	PRISM III	P-MODS	PELOD
Media (DE)	5,05 (5)	2,03 (1,9)	5,02 (6,5)
Mediana (RIQ)	4 (1-7)	2 (1-3)	1 (1-10)

El 61,8% no había ingresado previamente en la UCIP, un 14,8% había tenido otro ingreso hacía más de un año, un 13,8% hacía menos de un año, 13 pacientes (4,6%) hacía menos de un mes y 15 pacientes (5,3%) eran reingresos de menos de 7 días o traslados desde otras unidades de críticos.

Los valores al ingreso de Hb, plaquetas, coagulación, PaO<sub>2</sub>, lactato, saturación arterial de oxígeno, saturación venosa e índice de extracción se representan en la tabla 11.

El 38,4% había recibido transfusiones de hematíes en los 7 días previos a su ingreso en la UCIP, en especial los pacientes que ingresaban tras cirugía cardíaca (85%).

**Tabla 11. Valores al ingreso de parámetros hematológicos, de oxigenación y perfusión.**

	<b>Media (DE)</b>	<b>Mínimo-Máximo</b>
Hemoglobina (g/dl)	11,2 (1,8)	(6,5-17,5)
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> / μL)	280 (146)	(13-895)
TP (segundos)	15,8 (3,2)	(10,5-46,3)
TTPA (segundos)	35 (17,5)	(15,4-112,7)
Fibrinógeno (mg/dl)	343,2 (145,5)	(44-1000)
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	100,4 (36,5)	(37-285)
Lactato (mmol/L)	2,8 (2,5)	(0,5-14,9)
Saturación arterial de oxígeno (%)	96 (3,7)	(72,3-100)
Saturación venosa central de oxígeno (%)	73,1 (10,1)	(42-93)
Índice de extracción (%)	0,23 (0,1)	(0,03-0,53)
DCO <sub>2</sub>	8,5 (5)	(0-23)

*TP: tiempo de tromboplastina. TTPA: tiempo de tromboplastina total activada. PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno. DCO<sub>2</sub>: Gradiente arteriovenosos de dióxido de carbono*

- Evolución en la UCIP

La estancia media en la UCIP fue de 11,5 días (DE 23,6), con una mediana de 4 días (RIC 3-10). Sólo en el 13,2% de los pacientes el ingreso en la UCIP fue inferior a 48 horas.

El 48,4% de los pacientes precisaron soporte inotrópico y el 15,1% presentaban un índice inotrópico > 25 puntos. Un 10% tenía criterios de hipotensión grave (tensión arterial sistólica o media por debajo del p5).

El 35,2% de los niños fueron sometidos a ventilación mecánica invasiva, con una duración media de 15,1 días (DE 35,7) y mediana de 5 días (RIC 2-11 días). Un 35,9% precisó soporte con ventilación mecánica no invasiva, con una duración media de 5,7 días (DE 11,5) y mediana de 3 días (RIC 2-4).

La terapia con membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO) fue necesaria en 8 pacientes (2,8%) con una duración media de 10,4 días (DE 9,6). Cuatro pacientes precisaron asistencia ventricular extracorpórea. La terapia de depuración extrarrenal continua fue utilizada en 18 pacientes (6,3%), con una duración media de 17,5 días (DE 27,1 y mediana de 9 días, (RIC 5-17). La plasmafiltración fue utilizada en 4 pacientes.

El 8% de los pacientes (23 casos) presentaron infecciones nosocomiales con confirmación bacteriológica.

El porcentaje de pacientes con disfunción orgánica se muestra en la tabla 12 (210). Once niños sufrieron una parada cardiorrespiratoria. Fallecieron 13 pacientes durante el ingreso en la UCIP (4,5%).

**Tabla 12. Número de pacientes y porcentaje con disfunción orgánica por aparatos**

Disfunción cardiovascular	98 (34,4%)
Disfunción respiratoria	129 (45,1%)
Disfunción neurológica	14 (4,9%)
Disfunción hematológica	26 (9,1%)
Disfunción renal	30 (10,5%)
Disfunción hepática	19 (6,6%)

Un 7,7% (22 pacientes) presentaron sangrado con hemorragia aguda (> 2 ml/kg/hora), presentando 12 de ellos una hemorragia amenazante para la vida.

Treinta y un pacientes fueron sometidos a intervenciones (distintas al motivo de ingreso) durante su estancia en la UCIP.

Sesenta y ocho pacientes (23,7%) recibieron al menos una transfusión de hematíes, 36 pacientes (12,5%) recibieron transfusiones de plasma y en 30 niños (10,4%) fueron administradas plaquetas.

Los valores al alta y los peores valores durante el ingreso en la UCIP de Hb, plaquetas, coagulación, PaO<sub>2</sub>, lactato y saturación venosa se muestran en la tabla 13.

**Tabla 13. Valores al alta y peores durante el ingreso de parámetros hematológicos, de oxigenación y perfusión**

	Al alta		Peor durante el ingreso	
	Media (DE)	Min-Máx	Media (DE)	Mín - Máx
Hemoglobina (g/dl)	10,5 (1,7)	(7,1-16)	9,7 (2)	(5,3-16,8)
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> / μL)	307 (193)	(10-972)	233 (139)	(10-704)
TP (segundos)	14,7 (2,2)	(10,4-24,5)	17,3 (5,5)	(11-69,7)
TTPA (segundos)	28,8 (6,6)	(12,6-72,4)	37,4 (18,5)	(15,8-120)
Fibrinógeno (mg/dl)	435 (124,9)	(124-904)	313,9 (130,5)	(5-974)
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	100,2 (39)	(41-340)	75,1 (23)	(30-165)
Lactato (mmol/L)	1,1 (0,4)	(0,3-2,9)	3,2 (2,7)	(0,5-16,2)
SvO <sub>2</sub> (%)	68,7 (9)	(42-93)	60,7 (14,3)	(19-88)

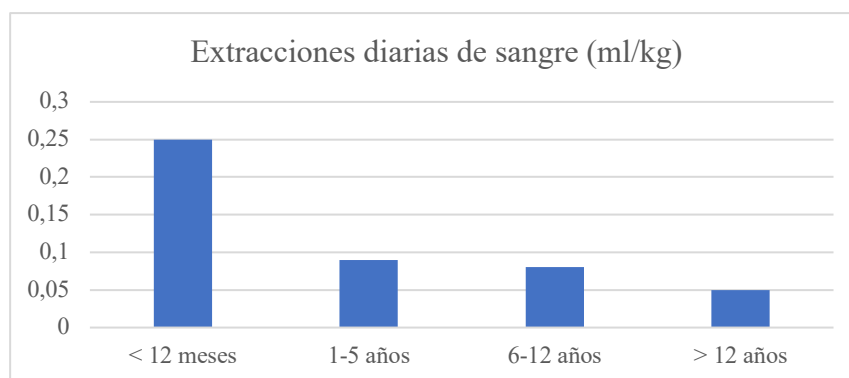
*TP: tiempo de trombolastina. TTPA: tiempo de trombolastina total activada. PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno. SvO<sub>2</sub>: saturación venosa de oxígeno*

### 5.1.2 Extracciones de sangre para análisis

Se estudió las máximas pérdidas sanguíneas semanales debido a extracciones de sangre para analíticas y gasometrías. En un 42,8% de los pacientes se extrajeron más de 5 muestras para analíticas a la semana, de 3 a 5 analíticas en el 31,2%, y de 0 a 2 en el 26%. Respecto a las gasometrías, el máximo fue de 1-2 gasometrías diarias en el 37,5% de los pacientes, una o ninguna diaria en el 33,7%, y más de 3 diarias en el 28,8%.

El volumen medio máximo semanal de extracción de sangre fue de 20 ml (DE 25,4) o 2,85 ml/día y ajustado por peso de 1,75 ml/kg semana (DE 3,1) o 0,25 ml/kg/día (DE 0,44), con una mediana de 12 ml semanales o 0,7 ml/kg semana. Tomando como referencia un volumen sanguíneo circulante (VSC) de 70 ml/kg, estos valores de extracción de sangre suponen la pérdida del 2,5% (DE 4,4) del VSC en la semana con más extracciones, siendo esta pérdida mayor al 10% del VSC en el 7% de los pacientes. No existieron diferencias en el número de extracciones según el grupo de edad, pero existió una relación inversa entre el volumen de extracción en ml/kg y la edad, con una mediana de 0,25 ml/kg/día en los menores de 1 año, disminuyendo hasta los 0,05 ml/kg/día en los mayores de 12 años,  $p < 0,001$  (figura 11).

**Figura 11. Extracciones diarias de sangre (máximo semanal) en función del grupo de edad.**



Existieron diferencias en el número de extracciones según la patología de base, siendo de más de 5 muestras en el 35,2% los pacientes con cardiopatía, frente al 21,6% de pacientes con otras patologías y el 10,6% en pacientes sin patología de base ( $p < 0,001$ ). De la misma forma, a los pacientes cardiópatas se les extrajo más frecuentemente más de 3 gasometrías diarias durante la semana con más extracciones (45,5% frente a 25,7% y 16,6%,  $p < 0,001$ ). Se objetivaron también diferencias en relación con el motivo de ingreso, presentando más extracciones los pacientes que ingresaban tras cirugía cardíaca (45,5%), en comparación con los que ingresaban por otra cirugía (37,5%) o por motivo médico (24,5%),  $p < 0,001$ . También existieron diferencias en el volumen máximo de extracción semanal entre estos grupos, 17 ml (RIC 10-30) y 0,15 ml/kg/día en los pacientes cardiópatas y 6 ml (RIC 3-12) y 0,07 ml/kg/día para los pacientes sin comorbilidades,  $p < 0,001$ . A los pacientes de cirugías cardíacas se les extrajo un volumen máximo semanal de 17 ml (RIC 11-29) y 0,15 ml/kg/día frente a 11 ml (RIC 4-34) y 0,12 ml/kg/día de los pacientes ingresados por otras cirugías y 6 ml (RIC 3-20), 0,7 ml/kg/día para los pacientes con patología médica,  $p < 0,001$ .

Existió una correlación moderada entre el valor de las escalas de gravedad al ingreso y el volumen/kg máximo semanal de extracciones de sangre: PRISM III,  $R = 0,48$ ,  $p < 0,001$ ; PELOD,  $R = 0,42$ ,  $p < 0,001$ ; PMODS,  $R = 0,32$ ,  $p < 0,001$ .

Los pacientes con ventilación mecánica y necesidad de soporte inotrópico también fueron sometidos a más extracciones de sangre, así como los pacientes con sepsis y con disfunción cardiovascular, respiratoria, hematológica, renal o hepática. Los pacientes con soporte extracorpóreo presentaron un elevado volumen de extracción de sangre para analíticas (tabla 14).

**Tabla 14. Características del paciente y del ingreso relacionadas con un mayor volumen de extracción de sangre para muestras sanguíneas.**

	<b>Volumen máximo semanal (ml/kg)</b> Mediana (RIC)		p
Patología de base			
Ninguna	0,53 (0,3-1,2)		<0,001*
Cardiopatía	1 (0,5-3,1)		
Otra	0,4 (0,15-0,9)		
Motivo de ingreso			
Cirugía cardiaca	1 (0,5-2,5)		<0,001*
Otra cirugía	0,83 (0,3-1,2)		
Motivo médico	0,5 (0,3-1,6)		
Escalas de gravedad al ingreso			
PRISM III < 10 / > 10	0,6 (0,3-1,2) / 2,4 (0,7-4,5)		<0,001*
PELOD < 10 / > 10	0,6 (0,3-1,4) / 3,4 (1,3-5)		<0,001*
P-MODS < 2 / > 2	0,61 (0,3-1,4) / 1,3 (0,5-3,5)		<0,001*
Disfunción cardiovascular Si / No	2,3 (0,7-4,2)	0,5 (0,3-1)	<0,001*
Disfunción respiratoria Si / No	1,2 (0,4-3,9)	0,6 (0,3-1,1)	<0,001*
Disfunción hematológica Si / No	2,6 (1,2-8,6)	0,6 (0,3-1,6)	<0,001*
Disfunción renal Si / No	3,7 (1,3-5,0)	0,6 (0,3-1,6)	<0,001*
Disfunción hepática Si / No	4,5 (2,4-16)	0,7 (0,3-1,6)	<0,001*
Ventilación mecánica invasiva Si / No	2,4 (0,8-4,2)	0,5 (0,3-0,9)	<0,001*
Ventilación mecánica no invasiva Si / No	1,1 (0,4-3,8)	0,6 (0,3-1,3)	0,002*
Soporte inotrópico Si / No	1,4 (0,6-3,3)	0,4 (0,2-0,9)	<0,001*
Índice inotrópico > 25 Si / No	3,9 (2,2-5,3)	0,6 (0,3-1,2)	<0,001*
Sepsis Si / No	2,1 (0,9-4,4)	0,7 (0,3-1,8)	0,002*
ECMO Si / No	11 (4,1-16)	0,7 (0,3-1,8)	<0,001*
Asistencia ventricular Si / No	16 (6,7-29)	0,7 (0,3-1,8)	0,001*
TDEC Si / No	4,1 (2,4-7,9)	0,7 (0,3-1,6)	<0,001*

*ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea. TDEC: técnicas de depuración extrarrenal continua. \*: valores con significación estadística*

### 5.1.3 Anemia en la UCIP

#### 5.1.3.1 Prevalencia e incidencia de anemia

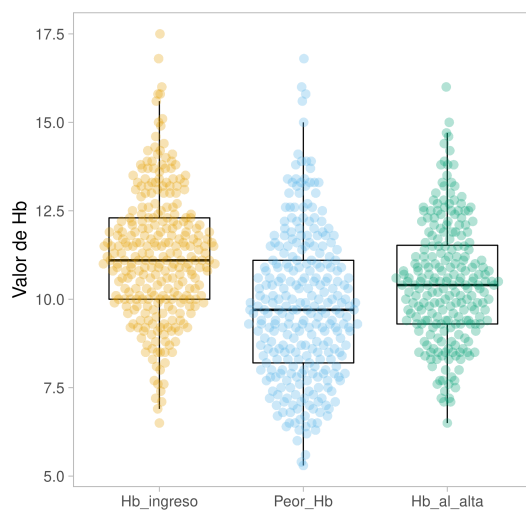
Un 42,5% de los pacientes (122/287) ingresaron con diagnóstico de anemia según el valor de hemoglobina al ingreso. De los 165 pacientes que ingresaron sin anemia, un 39,4% la desarrolló durante su estancia (un 22,8% del total). Por ello, la prevalencia total de anemia fue del 65,6%.

En 219 pacientes de los supervivientes existió una determinación de hemoglobina al alta (en los 7 días previos al alta y distinta a la hemoglobina al ingreso), presentando el 56,2% anemia al alta.

- Evolución de la Hb durante el ingreso

La Hb media al ingreso fue de 11,2 g/dl (DE 1,8), presentando una disminución al alta de 0,7 g/dl (10,5 g/dl, DE 1,7) y unas cifras medias mínimas durante el ingreso de 9,7 g/dl (DE 2,1), existiendo una diferencia en las cifras de Hb estadísticamente significativa entre estos tres momentos,  $p < 0,001$  (figura 12).

**Figura 12. Distribución y media de Hb al ingreso, en el momento de peor valor de Hb y al alta.**

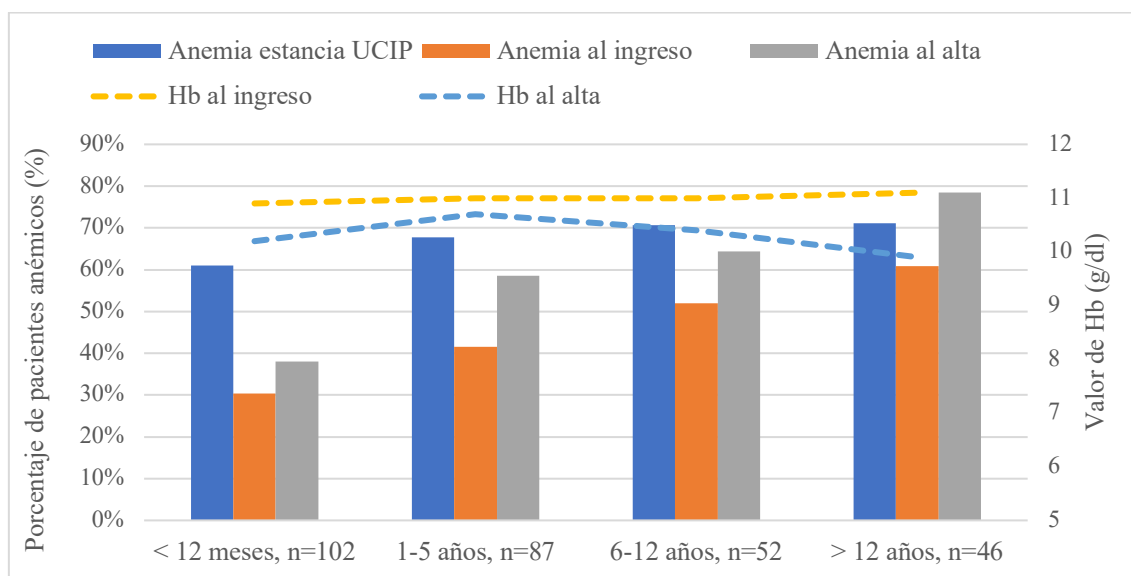


- Anemia en relación con la edad

No se encontraron diferencias en los niveles de Hb al ingreso ni al alta al comparar los grupos de edad ( $p=0,19$  y  $0,47$ , respectivamente), figura 13.

Al analizar el porcentaje de pacientes que presentaron anemia en algún momento de su estancia, al ingreso y al alta, en relación con la edad, los niños mayores de 12 años presentaron con más frecuencia anemia que los pacientes menores de 12 meses. El 61% de los lactantes presentaron anemia en algún momento de su estancia, frente al 71,1% de los mayores de 12 años ( $p=0,527$ ), siendo esta diferencia mayor al ingreso (30,3% frente a 60,9%,  $p=0,002$ ) y al alta (38% frente a 78,4%,  $p<0,001$ ), figura 13.

**Figura 13. Anemia al ingreso, durante su estancia en la UCIP y al alta.  
Comparación en grupos de edad.**



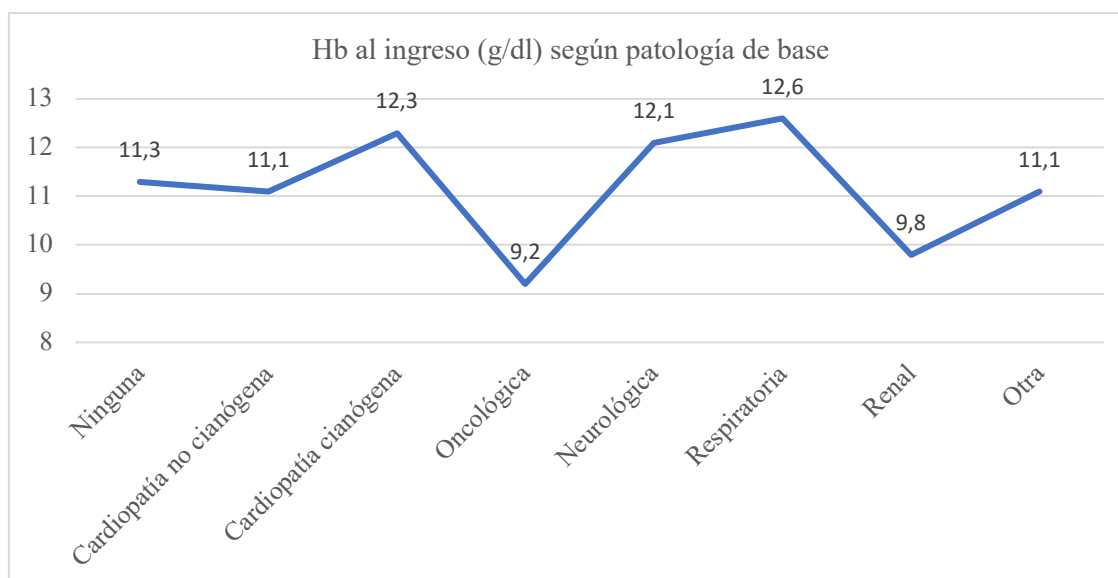
Las barras agrupadas muestran el porcentaje de pacientes anémicos según el grupo de edad. Las líneas de puntos muestran el valor mediano de Hb al ingreso y al alta según el grupo de edad.

### 5.1.3.2 Anemia al ingreso

La Hb media al ingreso fue de 11,2 g/dl (DE 1,8), con una mediana de 12,1 g/dl en los pacientes no anémicos y 10 g/dl en los anémicos. Sólo 8 pacientes ingresaron con anemia grave (Hb menor a 8 g/dl). La mediana de edad de los pacientes anémicos al ingreso fue de 54 meses (RIC 13-138) y de 16 meses (RIC 5-83) en los no anémicos,  $p < 0,001$ .

Existieron diferencias significativas en la Hb al ingreso según la patología de base, siendo más baja en los pacientes oncológicos y con patología renal,  $p < 0,001$  (figura 14).

**Figura 14. Valor de Hb (g/dl) al ingreso en función de la patología de base.**



No existieron diferencias significativas en la Hb al ingreso ( $p=0,07$ ) según el motivo de ingreso, aunque la Hb fue más baja en los pacientes ingresados por cirugía no cardíaca (10,6 g/dl, RIC 10-12), shock (10,5 g/dl, RIC 9-13) y motivo infeccioso (10,1 g/dl, RIC 9,1-11).

El 15% de los pacientes que ingresaron por causa quirúrgica presentaban anemia antes de la intervención.

La mediana de PRISM III y P-MODS al ingreso fue algo mayor en los pacientes anémicos, con diferencia cercana a la significación estadística (4 frente a 3,  $p=0,059$ ), y (2 frente a 1,  $p=0,069$ ) pero no en la puntuación PELOD ( $p=0,39$ ).

La mediana de plaquetas al ingreso en los pacientes anémicos era significativamente más baja que en los no anémicos (220 frente a 273 ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ),  $p=0,003$ ). No existieron diferencias en la coagulación, lactato o saturación venosa al ingreso.

### 5.1.3.3 Desarrollo de anemia

Los pacientes no anémicos al ingreso ( $n=165$ ) y que presentaron anemia posteriormente durante su ingreso en la UCIP ( $n=66$ ), la desarrollaron tras una mediana de 2 días en la UCIP (RIC 2-6,25), con una media de 4,6 días (DE 4,7).

La Hb media en el momento del diagnóstico de anemia fue de 9,9 (DE 1,1) g/dl. Los valores de escalas de gravedad, de laboratorio y gasométricos en el momento de la aparición de anemia se muestran en la tabla 15.

Sólo el 12,1% de los pacientes (8/66) presentaban clínica atribuible a la anemia y no a otras causas en el momento de cumplir criterios de anemia, manifestándose como aumento de la frecuencia cardíaca superior a la normalidad en 3 pacientes, inestabilidad hemodinámica en otros 3 pacientes, aparición o empeoramiento de dificultad respiratoria y aumento de necesidades de oxigenoterapia en 1 paciente.

El 13,6% (9 pacientes) había presentado hemorragia aguda de más de 2 ml/kg/h en las 72 horas previas, presentando 3 de ellos hemorragia que amenazaba la vida.

El 45,5% no había sido sometido a ningún procedimiento quirúrgico en los últimos 7 días, el 47% a la cirugía que motivaba el ingreso, y el 7,6% a otro procedimiento quirúrgico distinto al del ingreso.

**Tabla 15. Valores de escalas de gravedad, laboratorio y gasométricos en el momento de la aparición de anemia y de su mayor gravedad**

	<b>Aparición de anemia</b>	<b>Mayor gravedad anemia</b>
	Mediana RIC	Mediana RIC
P-MODS	1,5 (1-3)	1 (1-2)
PELOD	1 (0-11)	1 (0-2)
Hemoglobina (g/dl)	9,9 (8,9-10,9)	9,7 (8,1-11,1)
Plaquetas ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	227 (165-367)	197 (136-320)
TP (segundos)	15,7 (14,5-17)	15,6 (13,7-17)
TTPA (segundos)	28,8 (26,5-34,4)	27,6 (25,5-31,7)
Fibrinógeno (mg/dl)	394 (288-439)	401 (324-450)
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	82 (69-107)	94,6 (74,7-115)
Saturación arterial de O <sub>2</sub> (%)	96 (94,8-97,2)	96 (95-98)
SvO <sub>2</sub> (%)	67,5 (60-71)	68,9 (61,1-75)
Índice de extracción (%)	0,29 (0,14-0,35)	0,25 (0,20-0,32)
Lactato (mmol/L)	1,2 (0,9-1,6)	1,1 (0,9-1,8)
Saturación transcutánea (%)	99 (97-100)	99 (98-100)
FiO <sub>2</sub> (%)	30 (25-50)	25 (21-40)

*TP: tiempo de tromboplastina. TTPA: tiempo de tromboplastina total activada. PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno. SvO<sub>2</sub>: Saturación venosa central de oxígeno. FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno.*

En el 32,8% se habían extraído más de 5 analíticas durante la semana previa, y más de 3 gasometrías diarias en el 49,2%. La cantidad mediana de sangre extraída fue de 10,5 ml (RIC 6-26) durante los 7 días previos.

De los 66 pacientes que desarrollaron anemia, 5 habían recibido una única transfusión de hematíes en la UCIP antes de la aparición de anemia, 6 pacientes habían recibido plasma (4 una transfusión, 2 en un caso y 8 en otro), y 2 pacientes habían recibido plasma (2 y 5 transfusiones).

La tabla 16 muestra la disfunción orgánica y soporte terapéutico de los pacientes en el momento de desarrollar anemia.

**Tabla 16. Porcentaje de pacientes con disfunción orgánica y soporte terapéutico en el momento de desarrollar anemia y en su mayor gravedad.**

	Aparición de anemia	Mayor gravedad anemia
Disfunción cardiovascular	47%	28,1%
Disfunción respiratoria	59,1%	32,8%
Disfunción neurológica	4,5%	2,2%
Disfunción hematológica	3%	8,5%
Disfunción renal	6,1%	10,8%
Disfunción hepática	3%	3,4%
Sepsis	4,5%	4,5%
Hipotensión grave	7,6%	9%
Soporte inotrópico	60,6%	49,7%
Soporte inotrópico con índice inotrópico > 25	9,1%	10,7%
ECMO	6,1%	2,8%
	Días: 1 (RIC 1-1)	Días: 8 (RIC 1-10)
Asistencia ventricular	3%	1,7%
	Días: 3,5 (RIC 1-6)	Días: 7 (RIC 2-27)
Ventilación mecánica invasiva	47%	26,6%
	Días: 2 (RIC 1-6,5)	Días: 4 (RIC 1-11)
Ventilación mecánica no invasiva	21,2%	11,9%
	Días: 1 (RIC 1-2)	Días: 2 (RIC 1-4)
TDEC	4,5%	5,6%
	Días: 1 (RIC 1-4)	Días: 3,5 (RIC 1-8,5)

*ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea. TDEC: técnicas de depuración extrarrenal continua.*

- Factores de riesgo para desarrollar anemia

No existieron diferencias en el sexo ni en la edad entre los que desarrollaron anemia durante su estancia en UCIP y los que no lo hicieron (14 frente a 16 meses,  $p=0,266$ ) ni según los grupos de edad (tabla 17). Se encontraron diferencias en la patología de base (el 57,1% de los pacientes cardiopatas no anémicos al ingreso desarrollaron anemia) y el motivo de ingreso (el 56% de las cirugías cardíacas desarrollaron anemia frente al 41,6%

de las cirugías no cardíacas y el 29,1% de los pacientes médicos). Los pacientes que desarrollaron anemia eran pacientes más graves al ingreso según las escalas de puntuación y habían recibido más frecuentemente transfusiones previas al ingreso.

En el análisis multivariante los parámetros que mostraron ser factores de riesgo independiente de desarrollo de anemia fueron la patología cardíaca y una puntuación PRIMIS al ingreso mayor de 5 (tabla 18).

**Tabla 17. Análisis bivariante del desarrollo de anemia y características del paciente y del ingreso en UCIP.**

	<b>Desarrollo de anemia durante el ingreso</b> (n=66)	<b>No anemia durante el ingreso</b> (n=99)	p
<b>Edad</b>	16 (5-96,7)	14 (4-62,5)	0,266
< 12 meses	30 (46,2)	41 (41)	0,418
1-5 años	22 (33,8)	29 (29)	
6-11 años	9 (13,8)	16 (16)	
> 12 años	4 (6,2)	14 (14)	
<b>Sexo</b>			1,000
Femenino	27 (41,5)	40 (40)	
Masculino	38 (58,5)	60 (60)	
<b>Patología de base</b>			0,002*
Ninguna	12 (18,5)	33 (33)	
Cardiopatía	35 (53,8)	28 (28)	
Cardiopatía cianógena	9 (13,8)	5 (5)	
Oncológica	0 (0)	1 (1)	
Neurológica	3 (4,6)	10 (10)	
Respiratoria	1 (1,5)	9 (9)	
Renal	0 (0)	3 (3)	
Otra	5 (7,7)	11 (11)	
<b>Motivo de ingreso</b>			0,004*
Cirugía cardíaca	32 (49,2)	25 (25)	

Otra cirugía	5 (7,7)	7 (7)	
Motivo médico	28 (43,1)	68 (68)	
<b>Escalas de gravedad al ingreso</b>			
PRISM III	6 (3-9)	2 (0-5)	<0,001*
P-MODS	2 (1-3,7)	1 (0-2)	<0,001*
PELOD	10 (1-11,7)	1 (0-10)	<0,001*
<b>Transfusiones previas al ingreso</b>			
Si	33 (51,6)	23 (24)	<0,001*
No	31 (48,4)	73 (76)	

Los datos se expresan como número y porcentaje, así como mediana y rango intercuartílico.

\*: valores con significación estadística

**Tabla 18. Análisis multivariante del desarrollo de anemia en relación a las características del paciente y del ingreso en la UCIP.**

	Odds ratio (IC 95%)	p
<b>Patología de base</b>		
Ninguna	Referencia	
Cardiopatía	2,8 (1,1-6,7)	0,023*
Otra	0,8 (0,3-2,4)	0,752
<b>Motivo de ingreso</b>		
Cirugía cardíaca	0,6 (0,12-2,5)	0,466
Motivo médico	0,38 (0,08-1,9)	0,249
Otra cirugía	Referencia	
<b>Escalas de gravedad al ingreso</b>		
PRISM III		
< 5	Referencia	
> 5	4,3 (2-9,5)	<0,001*
<b>Transfusiones previas al ingreso</b>		
Si	1,1 (0,2-5,2)	0,930
No	Referencia	

\*: valores con significación estadística

#### 5.1.3.4 Gravedad de la anemia

El menor valor de Hb (9,7 g/dl de media) de los pacientes anémicos se objetivó en el tercer día de ingreso (RIC 2-7), con una media de 6,6 días (DE 10,6). Un 22,1% de pacientes presentaron una anemia grave con Hb < 8 g/dl en el momento de mayor gravedad de la anemia. Los valores de escalas de gravedad, de laboratorio y gasométricos en el día de peor valor de Hb durante el ingreso se muestran en la tabla 15.

Sólo el 15,2% de los pacientes presentaban clínica atribuible a la anemia y no a otras causas en el momento de mayor gravedad de ésta, manifestándose como aumento de la frecuencia cardíaca superior a la normalidad en el 9%, inestabilidad hemodinámica en el 5,1%, aparición o empeoramiento de dificultad respiratoria en el 2,2% y aumento de necesidades de oxigenoterapia en 3,4%.

El 11,8% había presentado hemorragia aguda de más de 2 ml/kg/h en las 72 horas previas, presentando el 5,1% hemorragia que amenaza la vida. El 44,9% no había sido sometido a ningún procedimiento quirúrgico en los últimos 7 días, el 49,4% a la cirugía que motivaba el ingreso, y el 5,6% a otro procedimiento quirúrgico distinto al del ingreso.

En el 32,8% se habían extraído más de 5 analíticas durante la semana previa, y más de 3 gasometrías diarias en el 45,9%. La cantidad mediana de sangre extraída fue de 14 (8-30) ml durante los 7 días previos.

El 14,6% había recibido transfusiones de hematíes previas en UCIP, con un rango de entre 1 y 17 transfusiones. El 13,5% había recibido plasma, entre 1 y 27 transfusiones. El 10,7% recibió previamente transfusiones de plaquetas, precisando entre 1 y 11 transfusiones. Al 32% de los pacientes se les pautó una transfusión de hematíes en el día de mayor gravedad de la anemia.

La tabla 16 muestra la disfunción orgánica y soporte terapéutico de los pacientes en el momento de mayor gravedad de la anemia.

### 5.1.3.5 Anemia al alta

Excluyendo los pacientes fallecidos, el 56,2% de los pacientes fueron dados de alta de UCIP con anemia, con unas cifras de Hb de 10,5 g/dl (DE 1,7). Esta cifra fue de 11,8 g/dl (DE 1,3) en los no anémicos y 9,4 g/dl (DE 1,1) en los que presentaban anemia al alta. Un 5% de los pacientes se fue de alta con Hb < 8 g/dl y el 60% con Hb menor a 11 g/dl. El valor de Hb al alta se obtuvo en el mismo día del alta en el 66% de los pacientes, y en el 91,6% en las 48 horas previas al alta, el resto se obtuvo dentro de los 7 días previos al alta.

Los pacientes anémicos al alta eran más mayores que los no anémicos ( $p < 0,001$ ), sin encontrarse diferencias en el sexo, patología de base, motivo de ingreso o escalas de gravedad (tabla 19).

Existió relación entre la anemia al ingreso y al alta. El 89% de los pacientes anémicos al ingreso presentó anemia al alta frente al 34% de los no anémicos ( $p < 0,001$ ). Así mismo, hubo relación entre el valor de Hb al ingreso y al alta, siendo la del ingreso de 11,7 g/dl (DE 1,7) en los no anémicos al alta y de 10,5 g/dl (DE 1,6) en los anémicos,  $p < 0,001$ . Hubo también relación entre la gravedad de la anemia según el valor mínimo de Hb y la anemia al alta (8,8 g/dl frente a 10,5 g/dl,  $p < 0,001$ ) (tabla 20). El lactato fue ligeramente superior al ingreso en los pacientes que presentaron anemia al alta, sin diferencias en otros valores de laboratorio ni al ingreso ni respecto a los peores valores durante la estancia.

La disfunción hematológica (definida como una plaquetopenia  $< 80.000$  o descenso del 50% del valor previo anterior o un INR  $> 2$ ) se asoció con anemia al alta ( $p = 0,04$ ).

El volumen máximo de extracciones de sangre semanales fue ligeramente mayor en los pacientes con anemia al alta (17 frente a 13 ml,  $p = 0,04$ ), sin diferencias en ml/kg/día. No se encontró relación entre recibir transfusiones de hemoderivados y la anemia al alta.

La prevalencia de anemia al alta no mostró variaciones en función de los días totales de estancia ni del cuartil de tiempo de estancia, siendo del 61,2% para pacientes en el primer cuartil de tiempo de estancia ( $\leq 3$  días), del 52,9% para el segundo cuartil (4 días), del 56,4% para el tercer cuartil (4-9 días) y del 52,4% para el cuarto cuartil (estancias de más de 9 días). Por el contrario, existieron diferencias al clasificar la duración del ingreso en la UCIP en menos de 7 días, de 7 a 15 días, 15 días-1 mes y más de 1 mes de ingreso, siendo dados de alta con anemia el 76,5% de los que ingresan con periodos entre 15 días y 1 mes frente al 35,3% de los pacientes con ingresos mayores a un mes ( $p=0,046$ ) (tabla 20).

En el análisis multivariante, los siguientes factores mostraron una relación independiente para la presencia de anemia al alta (tabla 21):

Los pacientes de 1-5 años y, sobre todo, los mayores de 12 años (Odds ratio de 9,8), presentaron un riesgo mayor de anemia al alta que los menores de 1 año. La presencia de anemia al ingreso se relacionó fuertemente con la anemia al alta, así como la gravedad de la anemia (según el peor valor de Hb), presentando un riesgo 13 veces mayor los pacientes que presentaron disminución de Hb por debajo de 10 g/dl. Los pacientes con disfunción hematológica también mostraron un mayor riesgo de anemia. Respecto al tiempo de estancia en la UCIP, los ingresos de más de 30 días se relacionaron con un menor riesgo de anemia al alta respecto a las demás categorías.

**Tabla 19. Análisis bivariante entre la presencia de anemia al alta y características del paciente al ingreso en UCIP.**

	<b>Anemia al alta</b> (n=123)	<b>No anemia al alta</b> (n=96)	p
<b>Edad (meses)</b>	53,5 (14-137)	14 (4-66,2)	< 0,001*
< 12 meses	28 (23)	45 (46,9)	< 0,001*
1-5 años	41 (33,6)	28 (29,2)	
6-11 años	26 (21,3)	15 (36,6)	
> 12 años	27 (22,1)	8 (8,3)	
<b>Sexo</b>			
Femenino	60 (48,8)	40 (41,7)	0,343
Masculino	63 (51,2)	56 (58,3)	
<b>Patología de base</b>			
Ninguna	17 (17,7)	20 (16,3)	0,345
Cardiopatía	68 (55,3)	57 (59,4)	
Cardiopatía cianógena	5 (5,2)	5 (4,1)	
Oncológica	10 (8,1)	1 (1)	
Neurológica	4 (3,3)	2 (2,1)	
Respiratoria	1 (0,8)	3 (3,1)	
Renal	5 (4,1)	4 (4,2)	
Otra	10 (8,1)	7 (7,3)	
<b>Patología de base</b>			
Ninguna	20 (16,3)	17 (17,7)	0,498
Cardiopatía	73 (59,3)	62 (64,6)	
Otra	30 (24,4)	17 (17,7)	
<b>Motivo de ingreso</b>			
Cirugía cardiaca	57 (46,3)	51 (53,1)	0,366
Otra cirugía	14 (11,4)	6 (6,3)	
Motivo médico	52 (42,3)	39 (40,6)	
<b>Escalas de gravedad al ingreso</b>			
PRISM III	4 (2-8)	4 (2-7)	0,525
P-MODS	2 (1-3)	2 (1-3)	0,313
PELOD	1 (0-10)	2 (0-11)	0,221

<b>Hb al ingreso (g/dl)</b>	10,5 (1,6)	11,7 (1,7)	< 0,001*
<b>Anemia al ingreso</b>	89 (72,4)	23 (24)	< 0,001*
<b>Plaquetas al ingreso (x10<sup>3</sup>/ μL)</b>	220 (158-324)	236 (183-343)	0,113
<b>Trombocitopenia ingreso (&lt;140x10<sup>3</sup>/ μL)</b>	18 (15,1)	8 (8,7)	0,245
<b>Coagulación al ingreso</b>			
TP (segundos)	15,5 (14,3-17,2)	15,4 (14,3-16,5)	0,823
TTPA (segundos)	29 (26,5-33)	31,5 (28,4-34,7)	0,021*
Fibrinógeno (mg/dl)	327 (251-410)	316 (238-386)	0,284
<b>Lactato al ingreso (mmol/L)</b>	2,1 (1,2-4,3)	1,7 (1-2,6)	0,016*
<b>Saturación venosa al ingreso (%)</b>	76 (71-80)	74 (69-80)	0,322

Los datos se expresan como número y porcentaje, así como mediana y rango intercuartílico o media y desviación estándar. TP: tiempo de trombotoplastina. TTPA: tiempo de trombotoplastina total activada. \*: valores con significación estadística

**Tabla 20. Análisis bivariate de anemia al alta y características del paciente durante su ingreso en UCIP.**

	<b>Anemia al alta</b> (n=123)	<b>No anemia al alta</b> (n=96)	p
<b>Laboratorio</b>			
Hb mínima (g/dl)	8,8 (7,8-9,7)	10,5 (8,6-11,5)	<0,001*
Plaquetas mínimas (x10 <sup>3</sup> / μL)	182 (129-271)	191 (146-275)	0,263
TP más alargado (segundos)	16,4 (15,4-18,3)	16,5 (14,9-18,6)	0,651
TTPA más alargado (segundos)	30 (27,4-35,4)	32,9 (29,1-38,1)	0,053
Fibrinógeno mínimo (mg/dl)	300 (237-373)	314 (241-384)	0,642
Lactato máximo (mmol/L)	2,3 (1,5-4,1)	2,2 (1,5-3,3)	0,657
PaO <sub>2</sub> mínima (mmHg)	73,5 (60-82,5)	76 (63-89)	0,389
Saturación venosa mínima (%)	63 (51-72)	63 (56-72,7)	0,365
<b>Eventos</b>			
Parada cardiorrespiratoria	3 (2,4%)	4 (4,2%)	0,712
Hemorragia aguda (> 2 ml/kg/h)	9 (7,3)	7 (7,3)	1,065
Hemorragia que amenaza la vida	3 (2,4)	3 (3,1)	1,009
Cirugía distinta a la del ingreso	11 (8,9)	13 (13,5)	0,398
Sepsis	8 (6,5)	4 (4,2)	0,551
Hipotensión grave	14 (11,4)	5 (5,3)	0,154

<b>Disfunción orgánica</b>			
Disfunción multiorgánica	31 (25,2)	28 (29,2)	0,323
Disfunción cardiovascular	49 (39,8)	39 (40,6)	1,008
Disfunción respiratoria	39 (31,7)	47 (49)	0,012*
Disfunción neurológica	5 (4,1)	0 (0)	0,074
Disfunción hematológica	13 (10,6)	3 (3,1)	0,042*
Disfunción renal	12 (9,8)	8 (8,3)	0,813
Disfunción hepática	5 (4,1)	6 (6,3)	0,544
<b>Soporte terapéutico</b>			
Soporte inotrópico	70 (57,4)	56 (58,3)	0,978
Índice inotrópico > 25	19 (15,5)	14 (14,6)	0,855
ECMO	2 (1,6)	4 (4,2)	0,443
Asistencia ventricular	0 (0)	2 (2,1)	0,262
Ventilación mecánica invasiva	43 (35,2)	44 (45,8)	0,135
Días de ventilación mecánica invasiva	3 (1-8)	5 (2-10,8)	0,088
Ventilación mecánica no invasiva	32 (26,2)	39 (40,6)	0,034*
TDEC	7 (5,7)	4 (4,2)	0,760
<b>Volumen máximo de extracción/semana</b>			
Total	17 (9,5-33,5)	13 (7-23,2)	0,042*
ml/kg/día	0,12 (0,06-0,3)	0,16 (0,07-0,4)	0,054
<b>Transfusiones de hemoderivados</b>			
Hematíes, plasma y/o plaquetas	31 (25,2)	31 (32,3)	0,291
Hematíes	29 (23,6)	28 (29,2)	0,357
Plasma	15 (12,2)	12 (12,5)	1,049
Plaquetas	13 (10,6)	6 (6,3)	0,335
<b>Estancia en UCIP</b>			
Días de estancia	5 (3-10)	5 (3-12)	0,268
< 7 días	84 (68,3)	58 (60,4)	0,046*
7-15 días	20 (16,3)	23 (24)	
15-30 días	13 (10,6)	4 (4,2)	
> 30 días	6 (4,9)	11 (11,5)	

Los datos se expresan como número y porcentaje o como mediana y rango intercuartílico. TP: tiempo de tromboplastina. TTPA: tiempo de tromboplastina total activada. PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno. ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea. TDEC: técnicas de depuración extrarrenal continua. \*: valores con significación estadística

**Tabla 21. Factores predictores de anemia al alta (análisis multivariante).**

	Odds ratio (IC 95%)	p
<b>Edad</b>		
< 12 meses	Referencia	
1-5 años	7,05 (2,6-19,2)	<0,001*
6-11 años	3,6 (1,2-10,8)	0,022*
> 12 años	9,8 (2,6-36,5)	0,001*
<b>Motivo de ingreso</b>		
Cirugía cardíaca	0,6 (0,16-2,5)	0,556
Motivo médico	0,4 (0,09-1,5)	0,173
Otra cirugía	Referencia	
<b>PRIMS</b>		
< 5	Referencia	
> 5	1,1 (0,5-2,4)	0,822
<b>Anemia al ingreso</b>	3,5 (1,7-7,2)	0,001*
<b>Hb mínima durante ingreso</b>		
> 10 g/dl	Referencia	
< 10 g/dl	13,1 (4,9-35,2)	< 0,001*
<b>Disfunción hematológica</b>	7,1 (1-47)	0,043*
<b>Volumen máximo de extracción/semana (ml)</b>		
< 25	Referencia	
> 25	1,1 (0,4-3)	0,849
<b>Estancia en la UCIP</b>		
< 7 días	12,6 (2,8-56,8)	0,001*
7-15 días	5,8 (1,2-28)	0,028*
15-30 días	23,4 (3,4-161)	0,001*
> 30 días	Referencia	

\*: valores con significación estadística

### 5.1.3.6 Evolución de los pacientes anémicos versus no anémicos

Los pacientes que desarrollaron anemia durante el ingreso tuvieron una mayor duración de ingreso en la UCIP (9 días, RIC 4-21) que los anémicos al ingreso (4,5 días, RIC 3-10) o no anémicos durante su estancia (4 días, RIC 3-6),  $p < 0,001$ . Así mismo, presentaron más días de ventilación mecánica (7, RIC 3-17) que los anémicos al ingreso (5, RIC 1-10) o no anémicos (3, RIC 2-4,5),  $p = 0,007$ .

Comparando los pacientes que presentaron anemia en algún momento de su estancia en la UCIP (al ingreso o posterior) con los no anémicos durante todo el ingreso, los pacientes con anemia presentaron más días de ingreso en UCIP: mediana de 5 días (RIC 3-12,5) frente a 4 días (RIC 3-6), con una media de 15 días (DE 28) frente a 4,9 (DE 3,3),  $p < 0,001$ . Estos pacientes también tuvieron más días de ventilación mecánica: mediana de 5 días (RIC 2-15) frente a 3 días (RIC 2-4,5), con una media de 18 días (DE 39) frente a 3,5 (DE 2,5),  $p = 0,017$ .

De los 13 pacientes fallecidos, 10 presentaron anemia, sin existir diferencias significativas con los supervivientes ( $p = 0,42$ ), y sin encontrarse tampoco diferencias entre los que presentaron anemia moderada y severa, aunque los pacientes fallecidos presentaron valores inferiores de Hb durante su ingreso: 7,2 (RIC 6,6-9,4) frente a 9,7 (RIC 8,3-11,1),  $p = 0,003$ .

Ajustado por el motivo de ingreso, la patología de base, la edad y la gravedad según escalas de puntuación al ingreso, la presencia de anemia se asoció de forma independiente a ingresos mayores de 7 días en la UCIP (OR 2,4, 1,2-4,7,  $p = 0,009$ ).

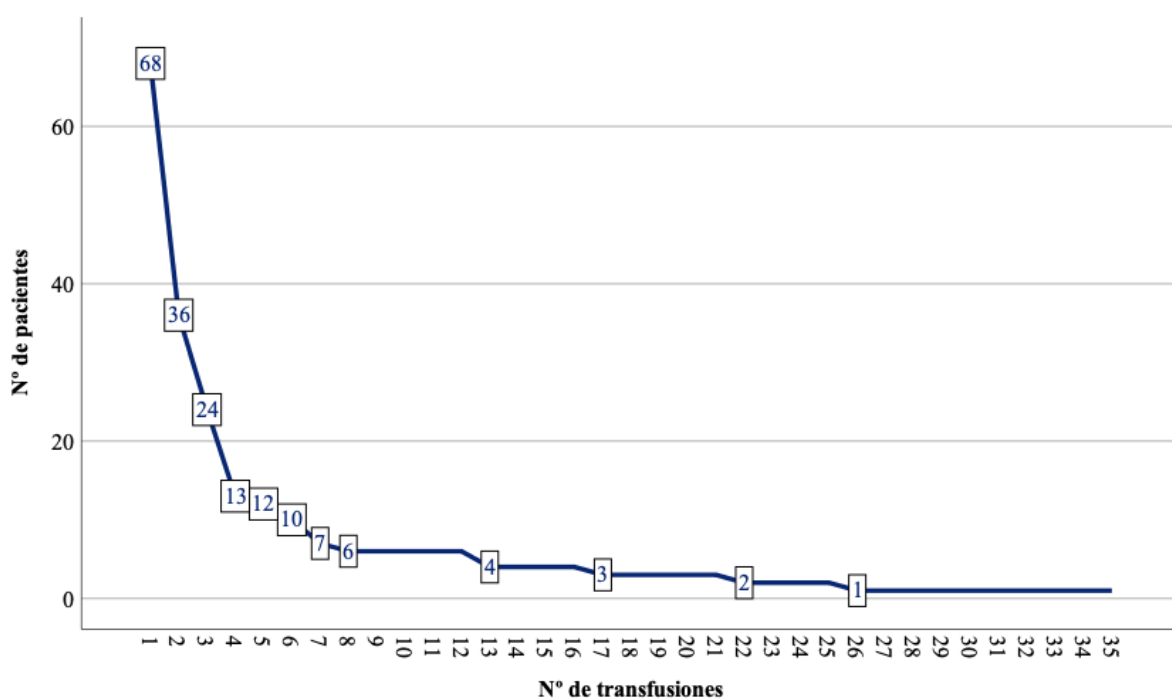
## 5.1.4 Transfusiones de hematíes en UCIP

### 5.1.4.1 Frecuencia de transfusiones de hematíes

De los 351 pacientes ingresados durante el año de estudio, fueron transfundidos 68 niños, el 19,4% de los ingresados y el 23,7% de los pacientes con medición de hemoglobina. Todos los pacientes transfundidos tuvieron ingresos superiores a 48 horas.

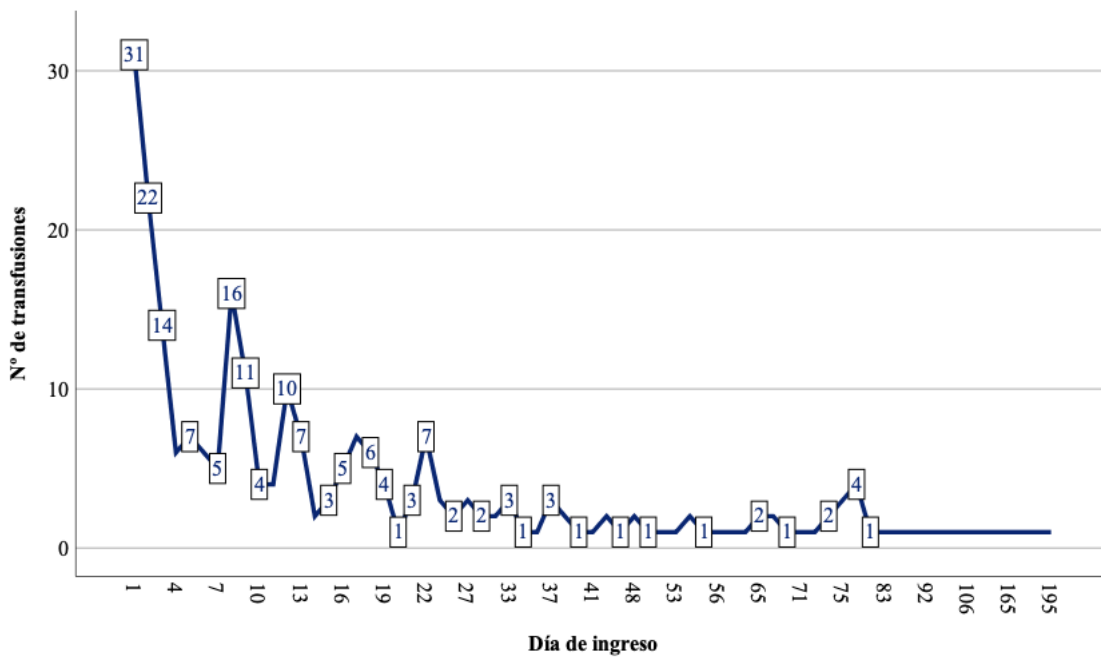
Se transfundieron un total de 249 concentrados de hematíes. El rango de transfusiones por paciente varió de 1 a 35 transfusiones, con una media de 3,6 (DE 5,8) y mediana de 1,5 (RIC 1-3) transfusiones. El 49,3% de los pacientes transfundidos recibió una única transfusión de hematíes, el 16,4% dos transfusiones y el 15% 3 transfusiones. Catorce pacientes (20%) recibieron 4 o más transfusiones de hematíes (figura 15). La media de volumen total de hematíes recibido por paciente fue de 52,3 ml/kg (DE 103), con una mediana de 18,9 ml/kg (RIC 31,3).

**Figura 15. Número de transfusiones por paciente**



La primera transfusión se recibió en las primeras 24 horas en el 41,2% de los niños, aumentando al 59% durante las primeras 48 horas. En el 23,5% de los casos la primera transfusión de hematíes se realizó tras los primeros 7 días de ingreso. La figura 16 muestra el número de transfusiones según día de ingreso.

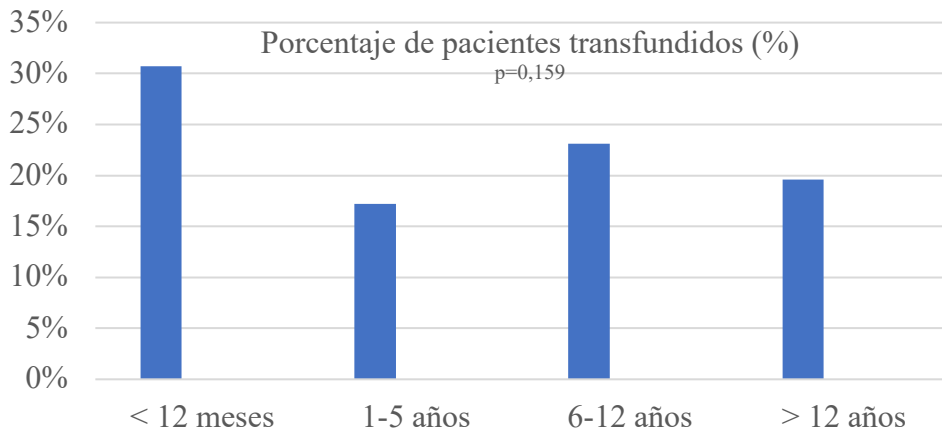
**Figura 16. Número de transfusiones según día de ingreso.**



#### 5.1.4.2 Características de los pacientes transfundidos

El 46,3% de las transfusiones fueron administradas en pacientes menores de 12 meses, siendo transfundidos el 30,7% de los lactantes frente al 19,5% de los niños mayores de 12 meses ( $p=0,041$ ), sin encontrarse diferencias dividiendo la muestra en los cuatro grupos de edad ( $p=0,159$ ) (figura 17). Los niños transfundidos presentaron una menor mediana de edad, 18 meses (RIC 4-87) frente a los 36 meses (RIC 8-114) de los no transfundidos,  $p=0,24$  (tabla 22).

**Figura 17. Porcentaje de pacientes transfundidos según el grupo de edad.**



Existieron diferencias en cuanto a patología de base, siendo la mayoría de los transfundidos pacientes con cardiopatías (50/68, 73,5%),  $p < 0,001$ . El 31% de los pacientes con cardiopatías no cianógenas y el 55% de los pacientes con cardiopatías cianógenas recibieron una transfusión. Los pacientes oncológicos también recibieron transfusiones de forma frecuente (4 de 12 pacientes, 33%) así como los pacientes con patología renal (3/10, 30%). También existieron diferencias en cuanto al motivo de ingreso transfundiéndose al 29,7% de los pacientes ingresados tras cirugía cardíaca, el 40% de los pacientes ingresados por motivo cardiovascular o shock, frente al 15% de los ingresados por otro motivo,  $p = 0,002$ .

Los pacientes transfundidos estaban más graves según las escalas de puntuación al ingreso,  $p < 0,001$ . La Hb al ingreso fue menor en los pacientes transfundidos (10,3 g/dl frente a 11,5 g/dl) con un mayor porcentaje de anemia al ingreso,  $p < 0,001$ . A su vez, estos pacientes presentaron cifras de plaquetas más bajas (195 frente a  $267 \times 10^3/\mu\text{L}$ ,  $p = 0,001$ ), con más frecuencia de plaquetopenia ( $p = 0,003$ ) y un mayor alargamiento del tiempo de protrombina,  $p = 0,001$ . También se encontraron diferencias significativas en el lactato al ingreso, siendo mayor en los transfundidos (2,4 frente a 1,8,  $p = 0,024$ ) y en la saturación venosa, 71% frente al 77%,  $p < 0,001$ .

**Tabla 22. Características al ingreso de los pacientes transfundidos y no transfundidos. Análisis bivariante.**

	<b>Transfundidos</b> (n=68)	<b>No transfundidos</b> (n=219)	p
<b>Edad</b>	18 (4-87)	36 (8-114)	0,240
<b>Grupos de edad</b>			0,159
< 12 meses	31 (46,3)	70 (32)	
1-5 años	15 (22,4)	72 (32,9)	
6-11 años	12 (17,9)	40 (18,3)	
> 12 años	9 (13,4)	37 (16,9)	
<b>Edad</b>			0,041*
< 12 meses	31 (46,3)	70 (32)	
> 12 meses	36 (53,7)	149 (68)	
<b>Sexo</b>			0,532
Femenino	30 (44,1)	97 (44,5)	
Masculino	38 (55,9)	121 (55,5)	
<b>Patología de base</b>			<0,001*
Ninguna	7 (10,3)	59 (26,9)	
Cardiopatía	40 (58,8)	89 (40,6)	
Cardiopatía cianógena	10 (14,7)	8 (3,7)	
Oncológica	4 (5,9)	8 (3,7)	
Neurológica	3 (4,4)	15 (6,8)	
Respiratoria	0 (0)	11 (5)	
Renal	3 (4,4)	7 (3,2)	
Otra	1 (1,5)	22 (10)	
<b>Patología de base</b>			<0,001*
Ninguna	7 (10,3)	59 (26,9)	
Cardiopatía	50 (73,5)	97 (44,3)	
Otra	11 (16,2)	63 (28,8)	
<b>Motivo de ingreso</b>			0,004*
Cirugía cardíaca	33 (48,5)	78 (35,6)	
Otra cirugía	5 (7,4)	19 (8,7)	
Shock	4 (5,9)	6 (2,7)	
Cardiovascular	9 (13,2)	13 (5,9)	
Respiratorio	6 (8,8)	53 (24,2)	
Infecioso	5 (7,4)	14 (6,4)	

Traumatológico	1 (1,5)	4 (1,8)	
Neurológico	0 (0)	24 (11)	
Otra	5 (7,4)	8 (3,7)	
<b>Motivo de ingreso</b>			
Cirugía cardíaca	33 (48,5)	78 (35,6)	0,002*
Shock/Cardiovascular	13 (19,1)	19 (8,7)	
Otros	22 (32,4)	122 (55,7)	
<b>Motivo de ingreso</b>			
Cirugía cardíaca	33 (48,5)	78 (35,6)	0,163
Otra cirugía	5 (7,4)	19 (8,7)	
Motivo médico	3 (44,1)	122 (55,7)	
<b>Escalas de gravedad al ingreso</b>			
PRISM III	7 (5-14)	3 (0-5)	<0,001*
P-MODS	3 (1,75-4)	1 (0,25-2)	<0,001*
PELOD	10,5 (1-12)	1 (0-10)	<0,001*
<b>Hb al ingreso (g/dl)</b>	10,3 (9,2-11,6)	11,5 (10,3-12,4)	<0,001*
<b>Anemia al ingreso</b>	40 (60,6)	82 (37,4)	0,001*
<b>Plaquetas al ingreso (x10<sup>3</sup>/μL)</b>	195 (143-303)	267 (187-362)	0,001*
<b>Trombocitopenia ingreso</b> (<140x10 <sup>3</sup> /μL)	15 (22,1)	17 (8,3)	0,003*
<b>Coagulación al ingreso</b>			
TP (segundos)	16,1 (15-18,3)	15,4 (13,8-16,4)	0,001*
TTPA (segundos)	31,1 (27,5-39,3)	29,7 (27,2-32,9)	0,019*
Fibrinógeno (mg/dl)	318 (237-402)	339 (258-406)	0,189
<b>Lactato al ingreso (mmol/L)</b>	2,4 (1,4-4,3)	1,8 (1,1-3)	0,024*
<b>Saturación venosa al ingreso (%)</b>	71 (63-76)	77 (72-82)	<0,001*

Los datos se expresan como número y porcentaje, así como mediana y rango intercuartílico. TP: tiempo de trombolastina. TTPA: tiempo de trombolastina total activada. \*: valores con significación estadística.

Los pacientes transfundidos presentaron menores cifras durante el ingreso de Hb, plaquetas, coagulación, lactato, pO<sub>2</sub> y saturación venosa, p<0,001. La disfunción orgánica y multiorgánica fue más frecuente en los pacientes transfundidos (tabla 23).

En los pacientes transfundidos se objetivó una mayor necesidad de soporte inotrópico, ventilación mecánica, ECMO y técnicas de depuración extrarrenal,  $p < 0,001$ . Los eventos hemorrágicos, parada cardiorrespiratoria, necesidad de cirugía durante el ingreso, sepsis e hipotensión grave fueron también más frecuentes en los niños críticos que recibieron transfusiones,  $p = 0,001$  (tabla 23).

Los pacientes transfundidos tuvieron una mayor incidencia de anemia (85,7% frente a 29,9%,  $p < 0,001$ ), así como el número de extracciones y volumen máximo de extracciones de sangre semanales fue mayor en los pacientes transfundidos (0,55 ml/kg/día frente a 0,08 ml/kg/día,  $p < 0,001$ ), encontrándose a su vez relación entre recibir transfusiones de otros hemoderivados y las transfusiones de hematíes,  $p < 0,001$ .

**Tabla 23. Características durante el ingreso en UCIP de los pacientes transfundidos y no transfundidos. Análisis bivalente.**

	<b>Transfundidos</b> (n=68)	<b>No transfundidos</b> (n=219)	p
<b>Laboratorio</b>			
Hb mínima (g/dl)	7,5 (6,8-8,3)	10,3 (9,1-11,56)	< 0,001*
Plaquetas mínimas ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	113 (60-177)	230 (168-340)	< 0,001*
TP más alargado (segundos)	18,2 (16,1-20)	16 (14,5-17,6)	< 0,001*
TTPA más alargado (segundos)	35,4 (29-58,8)	30 (27,4-34)	< 0,001*
Fibrinógeno mínimo (mg/dl)	245 (168-339)	327 (258-391)	< 0,001*
Lactato máximo (mmol/L)	3 (1,9-5,4)	2 (1,4-3,1)	< 0,001*
PaO <sub>2</sub> mínima (mmHg)	63 (51-78)	77 (64-89)	< 0,001*
Saturación venosa mínima (%)	54,5 (41-66)	65 (60-74)	< 0,001*

<b>Eventos</b>			
Parada cardiorrespiratoria	11 (16,4%)	0 (0)	< 0,001*
Hemorragia aguda (> 2 ml/kg/h)	19 (28,4)	3 (1,4)	< 0,001*
Hemorragia que amenaza la vida	11 (16,4)	1 (0,5)	< 0,001*
Cirugía distinta a la del ingreso	23 (34,3)	8 (3,7)	< 0,001*
Sepsis	10 (14,9)	6 (2,7)	0,001*
Hipotensión grave	23 (34,3)	6 (2,8)	< 0,001*
<b>Disfunción orgánica</b>			
Disfunción multiorgánica	43 (64,2)	28 (12,8)	< 0,001*
Disfunción cardiovascular	51 (76,1)	47 (21,6)	< 0,001*
Disfunción respiratoria	42 (62,7)	87 (39,7)	0,001*
Disfunción neurológica	5 (7,5)	9 (4,1)	0,336
Disfunción hematológica	20 (29,9)	6 (2,7)	< 0,001*
Disfunción renal	22 (32,8)	8 (3,7)	< 0,001*
Disfunción hepática	14 (20,9)	5 (2,3)	< 0,001*
<b>Soporte terapéutico</b>			
Soporte inotrópico	54 (80,6)	84 (38,5)	< 0,001*
Índice inotrópico > 25	34 (50,7)	9 (4,1)	< 0,001*
ECMO	8 (11,9)	0 (0)	< 0,001*
Asistencia ventricular	4 (6)	0 (0)	0,003*
Ventilación mecánica invasiva	48 (71,6)	52 (24)	< 0,001*
Días de ventilación mecánica invasiva	10 (4-24)	3 (1-5)	< 0,001*
Ventilación mecánica no invasiva	32 (47,8)	70 (32,3)	0,028*
TDEC	17 (25,4)	1 (0,5)	< 0,001*
<b>Máximas extracciones/semana para analíticas</b>			
> 5 muestras	49 (73,1)	25 (11,5)	< 0,001*
3-5 muestras	15 (22,4)	74 (33,9)	
0-2 muestras	3 (4,5)	119 (54,6)	
<b>Máximas extracciones/semana para gasometrías</b>			
> 3 diarias	52 (77,6)	44 (20,2)	< 0,001*
1-2 diarias	13 (19,4)	94 (43,1)	
< 1 diaria	2 (3)	80 (36,7)	
<b>Volumen máximo de extracción/semana</b>			
Total (ml)	34 (21-63)	8 (4-16)	< 0,001*

ml/kg/día	0,55 (0,18-0,74)	0,08 (0,04-0,16)	< 0,001*
<b>Anemia</b>			
Anemia durante ingreso	24 (85,7)	41 (29,9)	< 0,001*
Anemia al alta	35 (52,2)	95 (57,6)	0,473
<b>Transfusiones de hemoderivados</b>			
Plasma	31 (46,3)	4 (1,8)	< 0,001*
Plaquetas	26 (38,8)	3 (1,4)	< 0,001*

Los datos se expresan como número y porcentaje, así como mediana y rango intercuartílico.

TP: tiempo de tromboplastina. TTPA: tiempo de tromboplastina total activada. PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno. ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea. TDEC: técnicas de depuración extrarrenal continua. \*: valores con significación estadística.

### 5.1.4.3 Factores de riesgo de recibir una transfusión de hematíes

La tabla 24 recoge los factores asociados con la administración de transfusiones de hematíes en el análisis multivariante:

Los pacientes menores de 12 meses presentaron un riesgo 3 veces mayor de recibir una transfusión respecto a los no lactantes. La presencia de anemia al ingreso se relacionó con la necesidad transfusional, así como la gravedad de la anemia (el peor valor de Hb); los pacientes que presentan anemias moderadas o graves con Hb por debajo de 10 g/dl presentan un riesgo 7 veces mayor de ser transfundidos. Los pacientes a los que se extrae una mayor cantidad de sangre para analíticas presentan un riesgo 7 veces mayor de transfusión. Los pacientes con disfunción multiorgánica también tuvieron un mayor riesgo, sin encontrarse diferencias en relación con la gravedad clínica, la patología de base o el motivo de ingreso.

**Tabla 24. Factores predictores de recibir una transfusión de hemáties (análisis multivariante).**

	Odds ratio (IC 95%)	p
<b>Edad</b>		
> 12 meses	Referencia	
< 12 meses	2,9 (1,2-7,1)	0,019*
<b>PRISM</b>		
< 5	Referencia	
> 5	2 (0,8-4,6)	0,094
<b>Anemia al ingreso</b>	3,2 (1,2-8,4)	0,015*
<b>Hb mínima durante ingreso</b>		
> 10 g/dl	Referencia	
< 10 g/dl	7,3 (1,5-34,9)	0,012*
<b>Disfunción multiorgánica</b>	3,1 (1,2-8,4)	0,022*
<b>Volumen máximo de extracción/semana (ml)</b>		
< 25	Referencia	
> 25	6,9 (2,9-16,8)	< 0,001*
<b>Patología de base</b>		
Ninguna	Referencia	
Cardiopatía	2 (0,7-6,2)	0,164
Otra	0,8 (0,2-3,4)	
<b>Motivo de ingreso</b>		
Otro	Referencia	
Cirugía cardíaca	0,8 (0,2-3)	0,945
Shock o cardiovascular	0,8 (0,1-3,5)	

\*: valores con significación estadística.

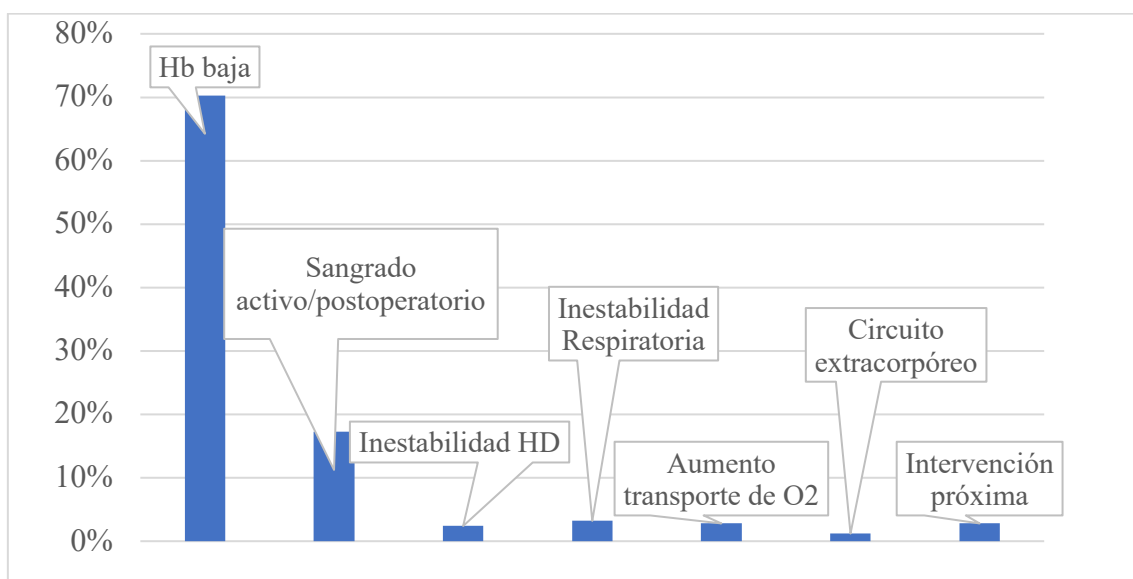
#### 5.1.4.4 Motivo de transfusión

La razón de transfusión más frecuente fue la de presentar una cifra de Hb baja, estando este motivo presente en el 71,1% de las transfusiones. El 20,9% de las indicaciones de transfusión fueron debidas a la presencia de sangrado activo, aunque solo en 23 transfusiones (9,2%) los pacientes presentaban una hemorragia grave. En el 16,1% de las

transfusiones influyó que el paciente se encontrase en el postoperatorio de una cirugía. La inestabilidad hemodinámica fue la indicación en el 15,3% de las transfusiones, y la insuficiencia respiratoria en el 9,2%. Transfundir con el objetivo de aumentar el transporte de oxígeno fue la indicación solo en 44 transfusiones (17,7%). En 56 pacientes (22,5%) las transfusiones estuvieron relacionadas con técnicas con circuitos extracorpóreos (ECMO, asistencia ventricular o TDEC) y con menor frecuencia (6,8%) con la necesidad de cirugía o intervención próxima.

La distribución de transfusiones según un único motivo principal se representa en la figura 18. La Hb pretransfusional fue menor en los pacientes transfundidos debido a una Hb baja o por inestabilidad respiratoria como motivo principal (tabla 25).

**Figura 18. Porcentaje de transfusiones indicadas según cada motivo principal.**



*Como único motivo principal, la Hb baja fue la causa en el 70,3% de los casos,, seguido de sangrado activo o postoperatorio reciente en el 17,3%. No hubo otro motivo en el 37,7% de los casos, siendo el motivo secundario más frecuente la presencia de sangrado activo (17,3%), seguido de la necesidad de circuito extracorpóreo (16,9%), el deseo de incrementar el transporte de oxígeno (11,5%) o la inestabilidad hemodinámica (10%).*

**Tabla 25. Valor de Hb pretransfusional según motivo de transfusión.**

	Número y porcentaje de transfusiones	Hb previa Media (DE)	p
<b>Motivo principal de transfusión</b>			0,001*
Hb baja	175 (70,3)	8,4 (1,3)	
Sangrado activo/postoperatorio	43 (17,3)	8,9 (1,4)	
Inestabilidad hemodinámica	6 (2,4)	9 (0,9)	
Inestabilidad respiratoria	8 (3,2)	8,4 (1,3)	
Aumento del transporte de oxígeno	7 (2,8)	10,1 (0,8)	
Circuito extracorpóreo	3 (1,2)	9,1 (0,6)	
Intervención próxima	7 (2,8)	10 (0,8)	

\*: valores con significación estadística.

Solamente en 76 de las 249 transfusiones (30,5%) los pacientes presentaban clínica potencialmente asociada a la anemia. En 29 (11,6%) los pacientes presentaban taquicardia posiblemente secundaria a la anemia, y en 40 (16,1%) la anemia podía estar influyendo en la inestabilidad hemodinámica del niño. Sólo en 5 transfusiones se sospechó una inestabilidad respiratoria secundaria, y en 18 ocasiones un aumento de las necesidades de oxigenoterapia secundarias a la anemia.

Excluyéndose las transfusiones realizadas en las primeras 24 horas, en el 78% de las transfusiones los pacientes habían sido sometidos a más de 5 extracciones para determinaciones de laboratorio en la última semana y a más de 3 gasometrías diarias en el 87,5%, con una media de 57 ml de volumen extraído.

#### 5.1.4.5 Características de la práctica transfusional

##### Volumen administrado

El volumen administrado por transfusión fue de 14,2 ml/kg (RIC 10,3-15,8), siendo de 15 ml/kg (RIC 13,3-16,7) en los menores de 20 kg y de 7,9 ml/kg (RIC 6,5-10,1) en los mayores de 20 kg.

#### Umbrales de hemoglobina

La Hb previa pretransfusional fue de 8,6 g/dl (DE 1,3), siendo similar para las primeras transfusiones (8,3 g/dl, DE 1,6) y las siguientes (8,7 g/dl, DE 1,2). El valor de Hb pretransfusional fue similar en los pacientes sin sangrado (8,7 g/dl, RIC 7,7-9,6) y aquellos con sangrado (8,4 g/dl, RIC 7,5-9,2),  $p=0,174$ .

En el 86% de las ocasiones, la transfusión se indicó con valores de Hb por encima de 7 g/dl (76,5% de las primeras transfusiones).

La tabla 26 muestra la relación de la Hb pretransfusional con otros factores. El umbral transfusional fue mayor en los menores de 12 meses (9 g/dl,  $p=0,003$ ), pacientes con cardiopatía de base (8,8 g/dl) y aquellos ingresados por cirugía cardíaca (8,8 g/dl), shock (8,3 g/dl) o motivo cardiovascular (9 g/dl),  $p<0,001$ . El 76,8% de las transfusiones en pacientes con cardiopatías no cianógenas se realizaron con niveles de Hb  $> 7$  g/dl, y en el 51% de las transfusiones de las cardiopatías cianógenas con una Hb  $> 9$  g/dl.

Los pacientes más graves también presentaron umbrales de transfusión más elevados. No hubo diferencias en el umbral de hemoglobina en relación a si los pacientes presentaban clínica secundaria a la anemia, o alteración de los parámetros de perfusión (lactato, saturación venosa o índice de extracción). Sin embargo, se objetivaron umbrales más elevados en los pacientes con una  $PaO_2/FiO_2$  menor a 200 ( $p=0,02$ ).

#### Pacientes con circuito extracorpóreo

Los pacientes con circuitos extracorpóreos recibieron un alto porcentaje de las transfusiones, estando presente alguna de estas terapias en 150 de las 249 indicaciones de transfusión. Sesenta y cuatro transfusiones fueron administradas en pacientes en ECMO (n=8), con una media de Hb pretransfusional de 8,9 g/dl (DE 0,97). Los 4 pacientes con asistencia ventricular precisaron un total de 56 transfusiones, con una media de Hb de 8,9 g/dl (DE 1,25). En 85 de las transfusiones, el paciente estaba conectado a TDEC (18 pacientes), con una Hb pretransfusional de 8,6 g/dl (DE 1,25). No existieron diferencias significativas en la Hb media pretransfusional entre los pacientes con y sin circuitos extracorpóreos (8,4 g/dl frente a 8,7 g/dl, p=0,06), pero sí en la Hb mediana (8,3 g/dl frente a 8,8 g/dl, p=0,036). Quince de las 68 primeras transfusiones por paciente fueron en niños tratados con circuitos extracorpóreos, sin encontrarse diferencias en la Hb pretransfusional p=0,5 respecto a los pacientes sin necesidad de estas terapias.

**Tabla 26. Hemoglobina pretransfusional en relación a datos demográficos, gravedad del paciente y parámetros de perfusión y oxigenación tisular.**

	<b>Valor de Hb pretransfusión (todas las transfusiones)</b>	<b>p</b>	<b>Valor de Hb pretransfusión (primera transfusión)</b>	<b>p</b>
<b>Grupos de edad</b>				
< 12 meses	9 (7,9-9,6)	0,003*	7,9 (6,9-9,7)	0,062*
1-5 años	7,9 (7,1-8,7)		8,3 (7,7-9,9)	
6-11 años	8,7 (7,9-9,3)		8,6 (8-10,3)	
> 12 años	7,8 (7,2-8,6)		7 (6,4-8,2)	
<b>Patología de base</b>				
Ninguna	7 (6,8-7,5)	< 0,001*	7,1 (6,6-7,4)	0,005*
Cardiopatía	8,8 (7,9-9,6)		8,5 (7,5-9,9)	
Cardiopatía cianógena	9 (8,4-9,7)		9 (7,7-10)	
Oncológica	7,9 (6,5-8,5)		7,3 (6,3-8,4)	

Neurológica	7,8 (7,3-8,4)		7,4 (6,3-8,3)	
Respiratoria	-		-	
Renal	6,8 (5,3-9)		6,8 (5,3-9)	
Otra	8,3 (-)		8,3 (-)	
<b>Patología de base</b>				
Ninguna	7 (6,8-7,4)	< 0,001*	7,1 (6,6-7,4)	< 0,001*
Cardiopatía	8,8 (7,9-9,6)		8,6 (7,6-10)	
Otra	7,8 (6,6-8,3)		6,8 (6,3-8,3)	
<b>Motivo de ingreso</b>				
Cirugía cardíaca	8,8 (7,9-9,7)	< 0,001*	8,7 (7,4-10)	0,052
Otra cirugía	7,3 (6,8-7,8)		7,3 (6,8-7,8)	
Shock	8,3 (6,7-8,5)		7,4 (6,5-8,5)	
Cardiovascular	9 (8,3-9,5)		8,6 (7,7-9,8)	
Respiratorio	7,8 (7,4-8,9)		7,4 (6,4-8,3)	
Infeccioso	7 (6,7-7,6)		7,2 (6,7-9)	
Traumatológico	7,7 (-)		7,7 (-)	
Neurológico	-		-	
Otra	7,2 (6,6-9)		6,8 (6,6-8,2)	
<b>Motivo de ingreso</b>				
Cirugía cardíaca	8,8 (7,9-9,7)	0,011*	8,7 (7,4-10)	0,023*
Otra cirugía	7,3 (6,8-7,8)		7,3 (6,8-7,8)	
Motivo médico	8,4 (7,4-9,3)		7,6 (6,7-8,5)	
<b>Circuito extracorpóreo</b>		0,036*		0,570
Si	8,8 (7,9-9,3)		8 (7,2-10)	
No	8,3 (7,3-9,3)		8,2 (6,9-9,5)	
<b>Escalas de gravedad al ingreso</b>				
PRISM III		0,004*		0,192
< 5	8,2 (6,9-8,9)		7,9 (6,9-8,6)	
> 5	8,8 (7,8-9,5)		8,3 (7,3-9,8)	
PELOD		< 0,001*		0,100
< 10	7,9 (6,9-8,65)		7,9 (6,9-8,7)	
> 10	8,8 (7,9-9,5)		8,6 (7,3-10)	
P-MODS		0,039*		0,65
< 2	8,2 (7,5-9,3)		8,3 (7,4-9,3)	
> 2	8,8 (7,8-9,6)		7,9 (6,9-10)	

<b>Escalas de gravedad el día de la transfusión</b>				
P-MODS		0,725		0,384
< 2	8,3 (7,5-9,4)		8,1 (7-9,3)	
> 2	8,5 (7,4-9,5)		8,4 (7-10)	
PELOD		0,004*		0,037*
< 10	7,9 (6,8-8,9)		8 (6,9-8,6)	
> 10	8,7 (7,8-9,5)		8,5 (7,4-10)	
<b>Clínica atribuible a anemia</b>		0,241		0,121
Si	8,3 (7,4-9,5)		7,6 (7-8,4)	
No	8,8 (7,8-9,5)		8,5 (7-9,8)	
<b>Lactato (mmol/L)</b>		0,862		0,094
< 2	8,6 (7,7-9,5)		7,9 (6,9-9,3)	
> 2	8,5 (7,5-9,7)		8,7 (7,2-10,3)	
<b>Saturación venosa</b>		0,271		0,160
> 70%	8,7 (7,8-9,6)		8,4 (7,4-9,8)	
< 70%	8,6 (7,6-9,4)		7,9 (6,9-9,3)	
<b>Índice de extracción</b>		0,610		0,172
< 0,3	8,7 (7,9-9,4)		8,7 (7,7-10,4)	
> 0,3	8,6 (7,6-9,5)		7,9 (6,9-9,3)	
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>		0,020*		0,190
> 200	8,3 (7,6-9,3)		8 (7,5-9,3)	
< 200	8,9 (8,2-9,6)		9 (7,8-10,1)	

*El valor de Hb se expresa como mediana y rango intercuartílico. \*: valores con significación estadística.*

#### Parámetros de perfusión tisular pretransfusionales

Los valores previos a la transfusión de los parámetros clínicos, de perfusión tisular y oxigenación se muestran en la tabla 27. La saturación venosa pretransfusional se midió solo en 157 de las 249 transfusiones (63% de los casos), situándose por debajo de la normalidad con una mediana global del 60% (RIC 45-71), 63% al excluir pacientes cianógenos (RIC 49-72). En 182 ocasiones el paciente tenía canalizada una arteria y una vena central, pero solamente en 92 de esos casos (50%) se realizaron gasometrías arterial

y venosa de forma simultánea que pudieran guiar la transfusión. El índice de extracción solamente se calculó en 89 transfusiones (35,7%), teniendo un valor medio en el límite de la normalidad (0,35, DE 0,15). El láctico pretransfusional estuvo dentro de límites normales, con una mediana de 1,4 (RIC 1-2,1) y una media de 2 (DE 2).

#### 5.1.4.6 Efecto de las transfusiones

En la tabla 27 se muestran los valores pretransfusionales y a las 2, 6, 24 y 48 horas de la transfusión. Se excluyeron los valores en los casos en que se hubiera recibido otra transfusión en ese intervalo de tiempo.

**Tabla 27. Valores pretransfusionales y a las 2, 6, 24 y 48 horas en relación a parámetros clínicos, de perfusión tisular y de oxigenación.**

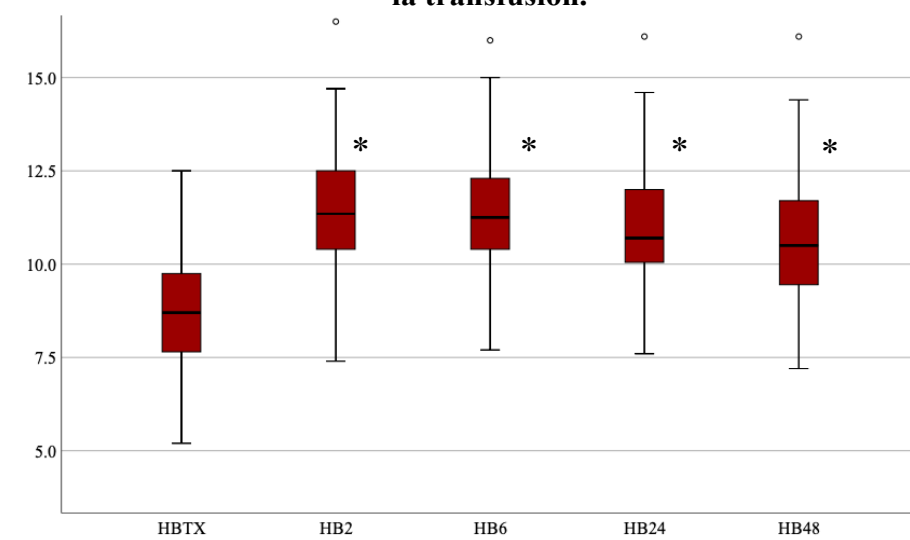
	Previo	2 horas	6 horas	24 horas	48 horas
Hb (g/dl)*	n=249 8,6 (7,7-9,5)	n=229 10,8 (9,8-11,9)	n=218 10,6 (9,6-11,9)	n=178 10,5 (9,5-11,8)	n=137 10,6 (9,5-11,7)
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	n=179 87 (62-119)	n=172 89 (72-112)	n=161 88 (67-107)	n=126 87 (63-105)	n=91 85 (64-98)
SatV (%)	n=157 60 (45-71)	n=89 63 (52-72)	n=112 64 (50-73)	n=110 66 (55-73)	n=88 62 (50-70)
SatO <sub>2</sub> (%)*	n=182 96 (93-97)	n=171 95 (94-96)	n=161 95 (94-96)	n=120 95 (90-96)	n=86 95 (90-96)

Índice de extracción	n=89 0,33 (0,23-0,46)	n=33 0,28 (0,17-0,39)	n=47 0,31 (0,23-0,44)	n=54 0,26 (0,18-0,31)	n=38 0,31 (0,25-0,4)
Lactato (mmol/L)	n=245 1,4 (1-2,1)	n=228 1,4 (1-1,9)	n=213 1,3 (1-1,9)	n=173 1,2 (0,9-1,6)	n=135 1,2 (0,9-1,5)
Saturación transcutánea (%)	n=245 99 (96-100)	n=239 99 (96-100)	n=218 98 (96-100)	n=171 98 (94-100)	n=133 98 (94-100)
FiO2 (%)*	n=245 50 (35-70)	n=242 50 (35-70)	n=221 47 (35-70)	n=175 45 (30-65)	n=139 40 (30-60)
Frecuencia respiratoria# (rpm)	n=103 34 (28-42)	n=95 32 (24-40)	n=93 32 (25-40)	n=75 34 (25-40)	n=57 32 (26-40)
PVC (mmHg)*	n=201 12 (9,5-16)	n=190 13 (10-17)	n=184 13 (10-17)	n=145 12 (9-16)	n=111 12 (9-15)
Frecuencia cardíaca (lpm)*	n=245 125 (110-140)	n=237 120 (105-135)	n=222 119 (105-135)	n=177 120 (105-135)	n=136 120 (105-135)
TAM (mmHg)*	n=245 64 (55-71)	n=236 68 (61-79)	n=217 67 (60-75)	n=180 66 (60-76)	n=141 66 (60-75)
Índice inotrópico*	n=246 15 (5-28)	n=241 15 (5-26)	n=225 15 (5-25)	n=178 11,5 (0-22)	n=138 10 (0-15)

Los datos se expresan en medianas y rango intercuartil. \*: significación estadística para el modelo lineal general de medidas repetidas. PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno. SatV: Saturación venosa central de oxígeno. SatO<sub>2</sub>: Saturación arterial de oxígeno. FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno. PVC: presión venosa central. TAM: tensión arterial media. #: frecuencia respiratoria para los pacientes sin ventilación mecánica invasiva o respiraciones espontáneas en ventilación mecánica.

La Hb aumentó significativamente tras la administración del concentrado de hematíes (figura 19), objetivándose un incremento de 2,3 g/dl a las 2 horas postransfusión y de 2,1 g/dl a las 6 horas respecto al basal, manteniéndose estable a las 24 y 48 horas postransfusión con un incremento de 1,9 g/dl respectivamente (p<0,001 para el incremento de Hb para cada momento en el tiempo respecto al basal). El modelo lineal general mostró una significación de p<0,001 para la comparación de las medidas repetidas.

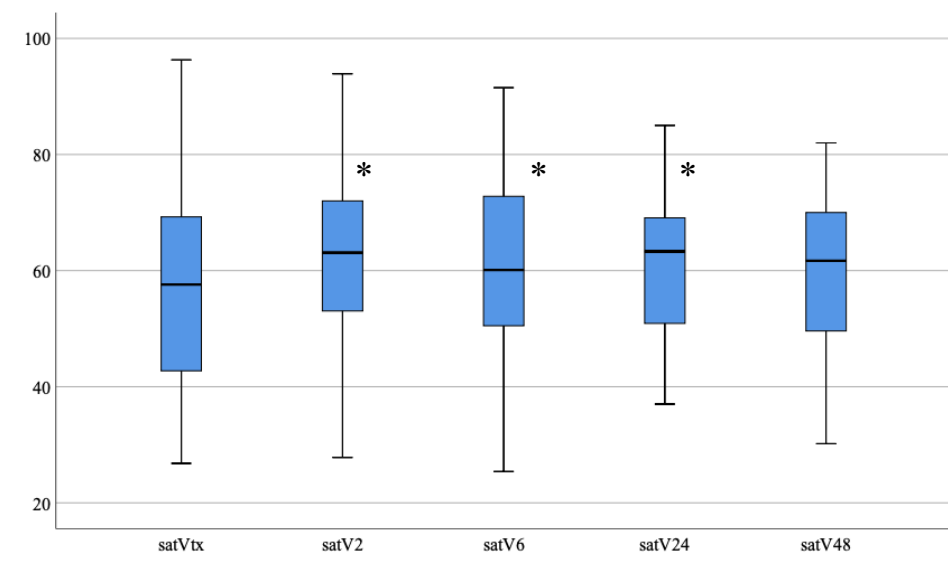
**Figura 19. Evolución de la Hb (g/dl) pretransfusional y a las 2, 6, 24 y 48 horas tras la transfusión.**



Los puntos marcados con \* alcanzan una significación  $p < 0,05$  para el incremento de Hb para cada momento en el tiempo respecto al basal.

La saturación venosa también mostró un incremento tras las transfusiones, con un incremento del 6% a las 2 y 6 horas ( $p<0,001$ ), disminuyendo a 4% tras 24 horas ( $p=0,002$ ) y manteniéndose solo un 2% por encima del valor basal a las 48 horas ( $p=0,22$ ) (figura 20), sin alcanzar significación estadística en el modelo lineal general ( $p=0,05$ ).

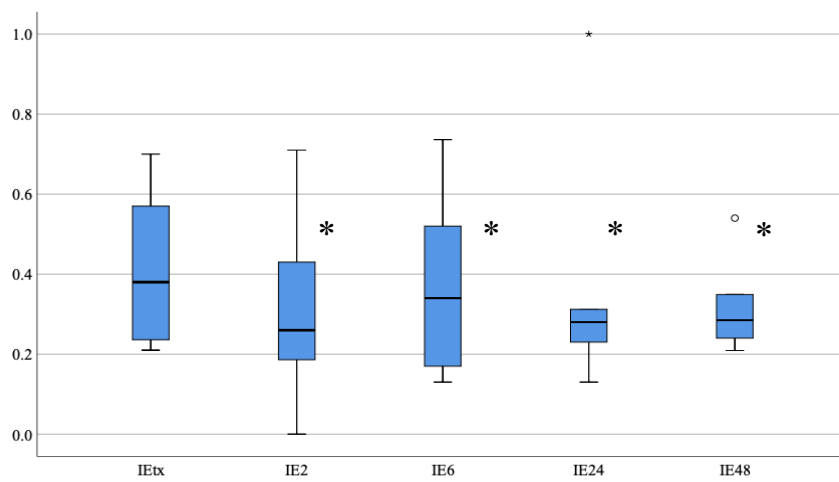
**Figura 20. Evolución de la saturación venosa (%) pretransfusional y a las 2, 6, 24 y 48 horas tras la transfusión.**



*Los puntos marcados con \* alcanzan una significación  $p<0,05$  para el incremento de saturación venosa para cada momento en el tiempo respecto al basal.*

El índice de extracción mostró una mejoría de 0,10 unidades a las 2 horas de transfusión ( $p<0,001$ ), y de 0,04 a las 6 horas ( $p<0,001$ ), manteniendo una mejoría de 0,03 unidades a las 24 y 48 horas ( $p=0,007$  y  $0,046$  respectivamente), figura 21. Solo en 6 casos existieron mediciones en todos los intervalos de tiempo, no hubo diferencias en el modelo lineal general ( $p=0,973$ ).

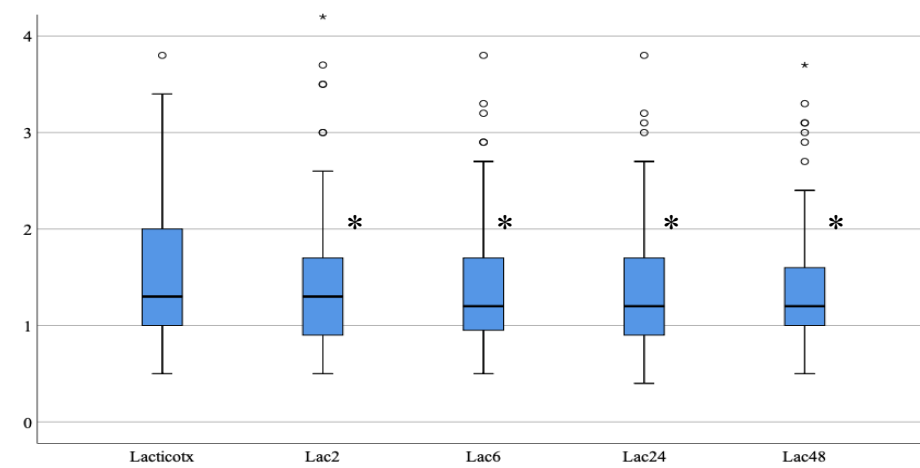
**Figura 21. Evolución del índice de extracción pretransfusional y a las 2, 6, 24 y 48 horas tras la transfusión.**



Los puntos marcados con \* alcanzan una significación  $p < 0,05$  para la disminución del índice de extracción para cada momento en el tiempo respecto al basal.

El láctico también presentó mejoría tras las transfusiones, disminuyendo 0,24 mmol/L a las 2 horas ( $p=0,007$ ), y aumentando esta diferencia a las 6 horas con una disminución de 0,42 mmol/L ( $p < 0,001$ ), que se mantuvo a las 24 y 48 horas (-0,5 y -0,37 mmol/L respectivamente,  $p=0,002$ ), figura 22. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis global de los datos ( $p=0,051$ ).

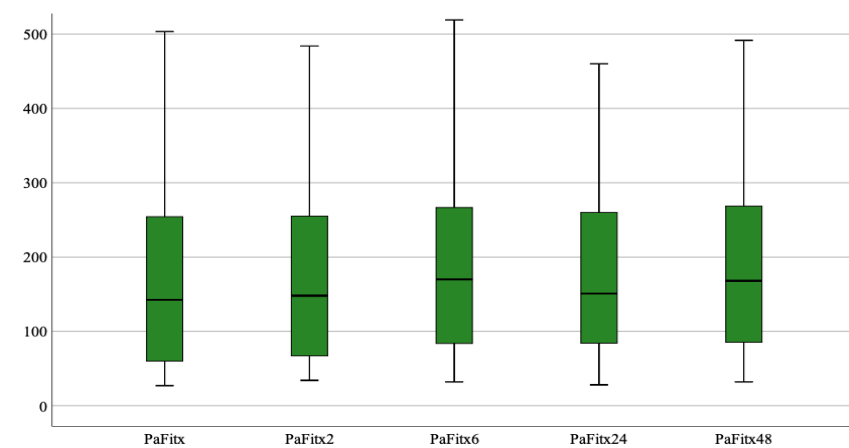
**Figura 22. Evolución del valor de lactato (mmol/L) pretransfusional y a las 2, 6, 24 y 48 horas tras la transfusión.**



*Los puntos marcados con \* alcanzan una significación  $p < 0,05$  para la disminución del lactato para cada momento en el tiempo respecto al basal.*

La fracción inspirada de oxígeno requerida por el paciente no sufrió modificaciones en las primeras 2 horas tras transfusión ( $p=0,93$ ), con valores un 2% menores a las 6 horas ( $p=0,037$ ), un 3% a las 24 horas ( $p=0,009$ ) y un 5% a las 48 horas ( $p=0,002$ ). No existieron diferencias en los valores de la relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  de los distintos momentos en comparación al valor basal (figura 23) ni en el análisis global de los datos ( $p=0,074$ ).

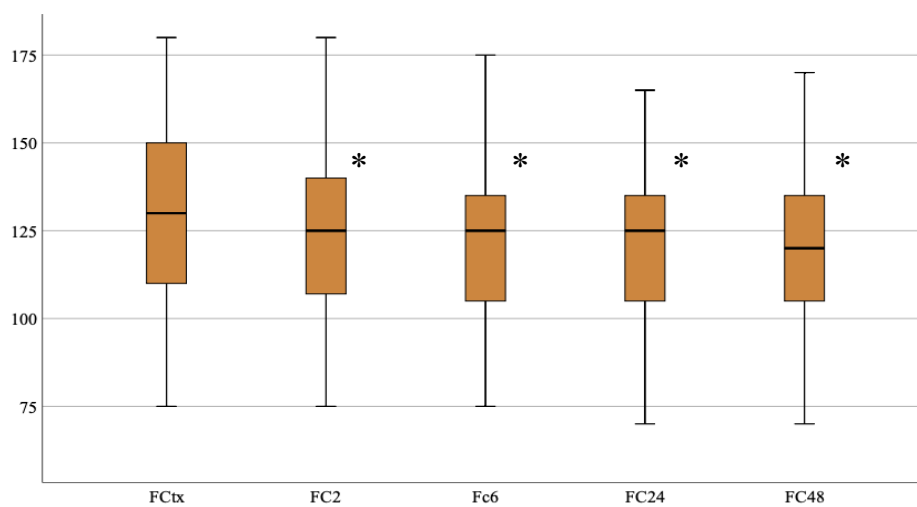
**Figura 23. Evolución del valor de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  pretransfusión y a las 2, 6, 24 y 48 horas tras la transfusión.**



*No hubo significación estadística entre los distintos momentos postransfusioanles y el valor basal de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ .*

Respecto a los parámetros hemodinámicos, existieron diferencias en la disminución de la frecuencia cardiaca postransfusión, con  $p < 0,001$  para todos los momentos respecto al valor basal y para el modelo general. Sin embargo, estas diferencias pueden no tener relevancia clínica significativa, ya que la frecuencia cardiaca disminuyó solamente 4, 7, 9 y 11 lpm a las 2, 6, 24 y 48 horas respectivamente (figura 24).

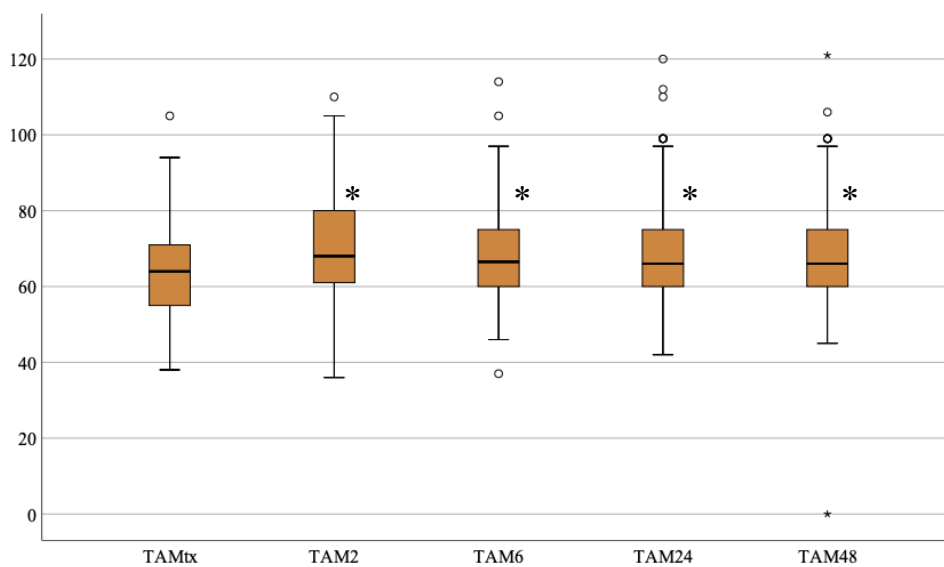
**Figura 24. Evolución de la frecuencia cardíaca (latidos por minuto) pretransfusional y a las 2, 6, 24 y 48 horas tras la transfusión.**



*Los puntos marcados con \* alcanzan una significación  $p < 0,05$  para la disminución de la frecuencia cardíaca para cada momento en el tiempo respecto al basal.*

La tensión arterial media también se incrementó tras la transfusión (figura 25), con un aumento de 6 y 3 mmHg a las 2 y 6 horas de transfusión ( $p < 0,001$ ), manteniéndose un incremento de 4 mmHg a las 24 y 48 horas ( $p = 0,001$ ), mostrando significación en el modelo lineal general ( $p < 0,001$ ).

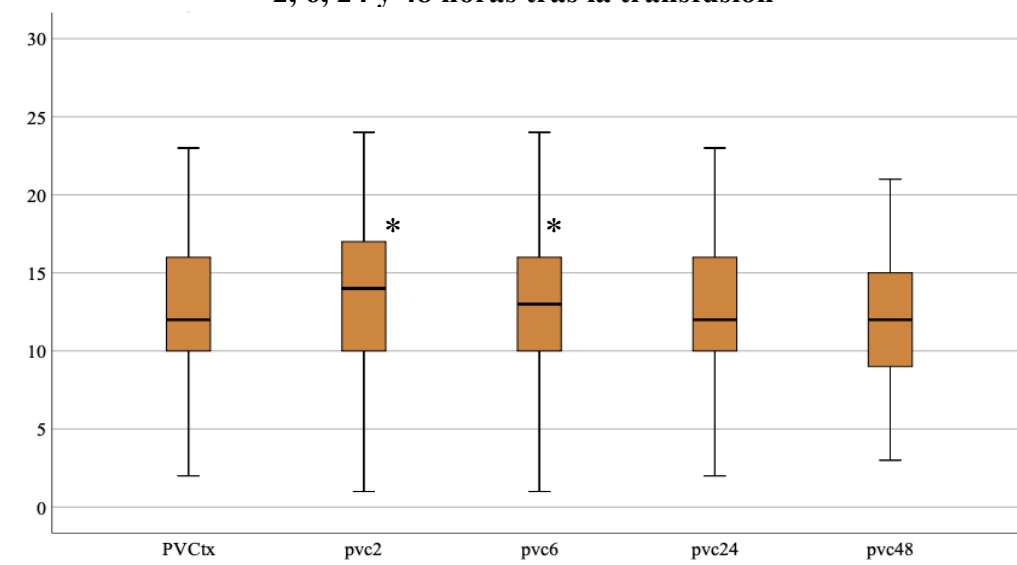
**Figura 25. Evolución de la tensión arterial media (mmHg) pretransfusional y a las 2, 6, 24 y 48 horas tras la transfusión.**



*Los puntos marcados con \* alcanzan una significación  $p < 0,05$  para el aumento de la tensión arterial para cada momento en el tiempo respecto al basal.*

La presión venosa central se modificó de forma poco importante pero significativa tras la transfusión (figura 26), objetivándose un aumento de 0,7 mmHg a las 2 horas ( $p < 0,001$ ), 0,5 mmHg a las 6 horas ( $p = 0,047$ ), y un mínimo descenso no significativo a las 24 y 48 horas (-0,2 y 0,6 mmHg,  $p > 0,05$ ), siendo significativo en el análisis global de los datos ( $p < 0,001$ ).

**Figura 26. Evolución de la presión venosa central (mmHg) pretransfusional y a las 2, 6, 24 y 48 horas tras la transfusión**

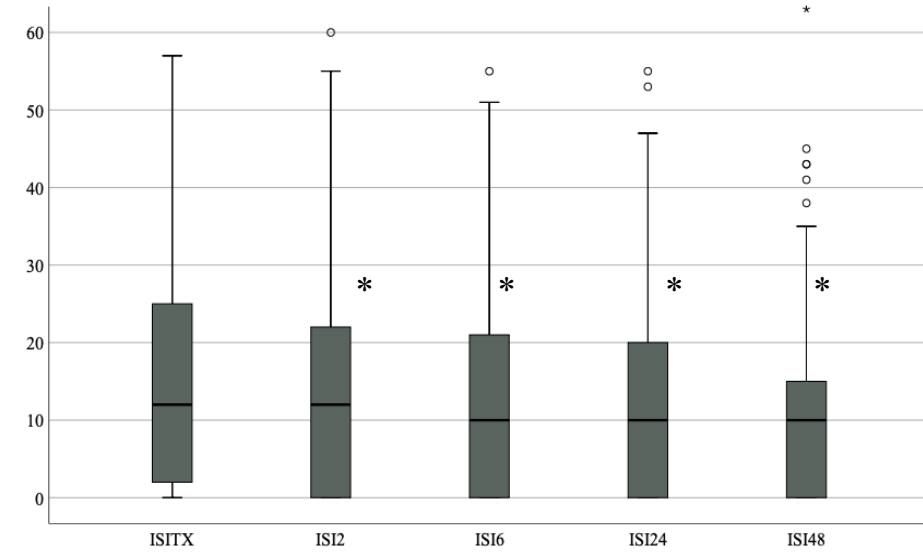


*Los puntos marcados con \* alcanzan una significación  $p < 0,05$  para el cambio de presión venosa central para cada momento en el tiempo respecto al basal.*

El índice inotrópico previo de los pacientes transfundidos era elevado, objetivándose una disminución tras las transfusiones (figura 27). A las 2 horas de la transfusión, el índice inotrópico era 1,2 puntos menor que el previo ( $p = 0,02$ ), aumentando esta diferencia a las 6 horas (-2 puntos,  $p = 0,002$ ), a las 24 horas (-4 puntos,  $p < 0,001$ ), y manteniéndose 5

puntos menos respecto al valor pretransfusional a las 48 horas ( $p<0,001$ ). El modelo lineal general mostró una significación de  $p<0,001$ .

**Figura 27. Evolución del valor del índice inotrópico pretransfusional y a las 2, 6, 24 y 48 horas tras la transfusión.**



*Los puntos marcados con \* alcanzan una significación  $p<0,05$  para la disminución del índice inotrópico para cada momento en el tiempo respecto al basal.*

Solamente la mitad de los pacientes que presentaban clínica asociada a la anemia, presentaron mejoría clínica tras la transfusión. En el 49% de los casos hubo mejoría a las 2 horas de la transfusión, manteniéndose esta mejoría en el 48% a las 48 horas de transfusión.

La tabla 28 muestra los valores de P-MODS y PELOD el día de la transfusión y tras 48 horas y 7 días postransfusión, sin objetivarse diferencias para el P-MODS en las tres medidas repetidas ( $p=0,33$ ) ni comparando cada valor posterior con el basal ( $p>0,05$ ). En la escala PELOD, sí existieron diferencias significativas ( $p=0,002$ ), siendo el valor de puntuación menor a las 48 horas ( $p=0,027$ ) y a los 7 días postransfusión ( $p=0,001$ ).

**Tabla 28. Evolución de las escalas de gravedad P-MODS y PELOD el día de la transfusión y a las 48 y 72 horas.**

	Pretransfusión	48 horas después	7 días después
<b>P-MODS</b>			
Media (DE)	3,15 (2,4)	2,74 (2,4)	2,86 (2,3)
Mediana (RIC)	2 (1-5)	2 (1-4)	2 (1-4)
<b>PELOD*</b>			
Media (DE)	9,8 (6,8)	8,8 (7,2)	8,1 (7)
Mediana (RIC)	11 (2-12)	11 (1-11)	11 (1-11)

*\* diferencia significativa para el análisis global de medidas repetidas y para el análisis de las mediciones posteriores respecto a la basal.*

#### 5.1.4.7 Efectos adversos directos de las transfusiones

No se identificaron errores transfusionales, reacciones transfusionales hemolíticas ni otros efectos adversos que se pudiesen asociar directamente a las transfusiones, como por ejemplo casos de TRALI o TACO.

#### 5.1.4.8 Comparación de la evolución de los pacientes transfundidos con los no transfundidos

Los pacientes que recibieron transfusiones de hematíes tuvieron una estancia más prolongada en la UCIP (13 días, RIC 6-33) que los no transfundidos (4 días, RIC 3-7),  $p < 0,001$ . También presentaron mayor duración de la ventilación mecánica (10 días, RIC 4-24) que los no transfundidos (3 días, RIC 1-5),  $p < 0,001$ .

Los pacientes transfundidos fueron tratados más frecuentemente con antibioterapia por sospecha de infección nosocomial (53,7% frente al 15,1%,  $p < 0,001$ ), identificándose

infecciones nosocomiales con aislamiento microbiológico en el 27% de los pacientes transfundidos frente al 2,5% de los no transfundidos,  $p < 0,001$ .

De los 13 pacientes fallecidos, 10 fueron transfundidos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). El 60% de los pacientes fallecidos (6/10) recibieron 5 o más transfusiones, con un rango de 2 a 34 transfusiones, encontrándose diferencias significativas en el número de transfusiones con respecto de la mortalidad,  $p < 0,001$  (figura 28). Así mismo, los pacientes fallecidos recibieron una mayor cantidad de volumen total de hematíes (58,3 frente a 15 ml,  $p < 0,001$ ).

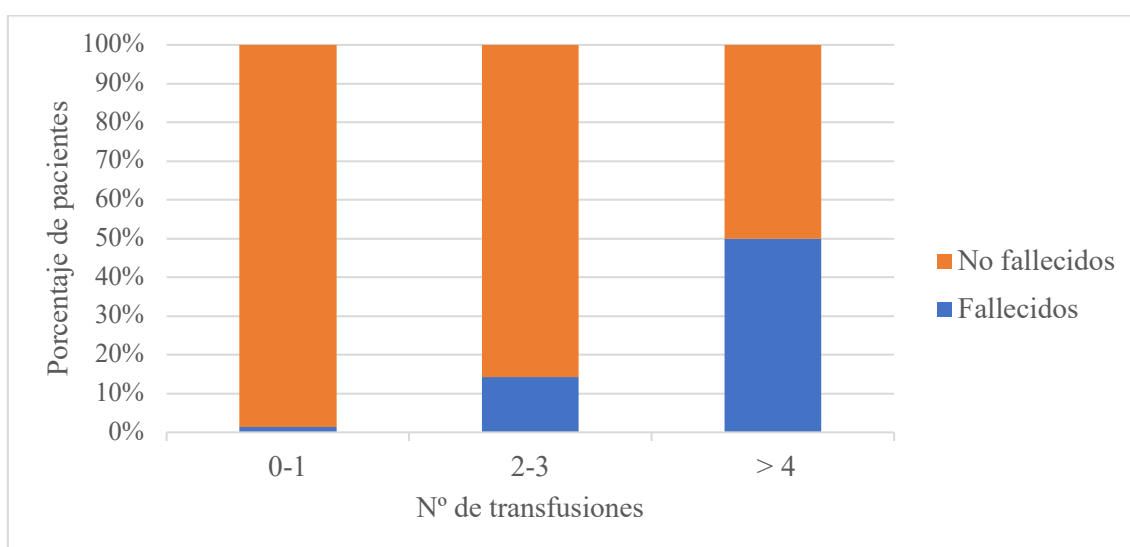
En el análisis de mortalidad ajustado por el motivo de ingreso, la patología de base, la edad y la gravedad según escalas de puntuación PRISM al ingreso se obtuvieron los siguientes resultados:

- Las transfusiones de hematíes se asociaron de forma independiente a una mayor mortalidad (OR 6,2, 1,4-28,  $p = 0,02$ ). El otro valor asociado con la mortalidad fue la puntuación de la escala PRISM al ingreso (tabla 29).
- No existieron diferencias significativas en el nivel de hemoglobina previo a la primera transfusión en relación con la mortalidad,  $p = 0,1$ .
- El volumen de hematíes administrado se correlacionó en el análisis ajustado multivariante con la mortalidad, mostrando que por cada 10 ml/kg el OR aumentaba 1,1 veces (1-1,2,  $p = 0,038$ ).

Como el número de fallecimientos no fue muy elevado, el diseño del análisis de regresión logística multivariante ajustado por las variables mencionadas podría no ser adecuado y por ello, se realizó también una regresión logística bivariante para cada uno de los parámetros (tabla 29), manteniéndose la relación de las transfusiones con la mortalidad. Asimismo, las transfusiones tuvieron una relación independiente con las infecciones nosocomiales (OR 15,4, 4,3-55,5,  $p < 0,001$ ), con la duración del tiempo de estancia en la

UCIP ( $\beta=17, 11-24, p<0,001$ ) con un OR para más de 7 días de estancia de 6,3 (3,1-12,5,  $p<0,001$ ) y 14,6 para más de 15 días (6,7-31,5,  $p<0,001$ ) y con un mayor tiempo de ventilación mecánica ( $\beta=19, 4,4-33, p<0,001$ ).

**Figura 28. Diferencias en la supervivencia en relación al número de transfusiones recibidas.**



**Tabla 29. Análisis de regresión logística de factores relacionados con la mortalidad.**

	Odds ratio (IC 95%)	p
<b>Modelo completo</b>		
<b>Edad</b>	1 (0,9-1)	0,912
<b>PRISM ingreso</b>	1,1 (1-1,3)	0,025*
<b>Patología de base</b>		
Ninguna	Referencia	
Cardiopatía	5 (0,4-57)	0,197
Otra	3,5 (0,3-39)	0,303
<b>Motivo de ingreso</b>		
Cirugía cardíaca	0,3 (0,02-4,3)	0,406
Otra cirugía	Referencia	
Motivo médico	1,6 (0,1-18)	0,702
<b>Transfusiones</b>	6,2 (1,4-28)	0,021*

<b>Regresión logística bivariante</b>		
<b>Edad</b>	1 (0,9-1)	0,724
<b>Transfusiones</b>	12 (3,4-47)	<0,001*
<b>PRISM ingreso</b>	1,1 (1-1,2)	0,011*
<b>Transfusiones</b>	5,7 (1,3-24)	0,022*
<b>Patología de base</b>		
Ninguna	Referencia	
Cardiopatía	1,7 (0,2-15,2)	0,627
Otra	3,3 (0,3-32)	0,309
<b>Transfusiones</b>	13 (3,3-52)	<0,001*
<b>Motivo de ingreso</b>		
Cirugía cardíaca	0,4 (0,04-5,1)	0,534
Otra cirugía	Referencia	
Motivo médico	1,6 (0,2-14)	0,677
<b>Transfusiones</b>	14,7 (3,8-56)	<0,001*

\*: valores con significación estadística.

## 5.2 INTERVENCIÓN

Después de completar el análisis destinado a identificar las transfusiones sanguíneas que resultaron beneficiosas para los pacientes desde una perspectiva clínica, se procedió al desarrollo de una escala de puntuación con el objetivo de mejorar la precisión en la indicación de las transfusiones.

### 5.2.1 Obtención de la escala de puntuación

La variable dependiente fue el resultado de la transfusión, clasificado como adecuado, cuando supuso un beneficio clínico, o inadecuado. Como variables independientes predictoras se incluyeron: edad < 12 meses, láctico > 2 mmol/L, índice de vasoactivos e inotrópicos > 25 y saturación venosa <65% (tabla 30).

**Tabla 30. Modelo original de regresión logística y puntuación generada.**

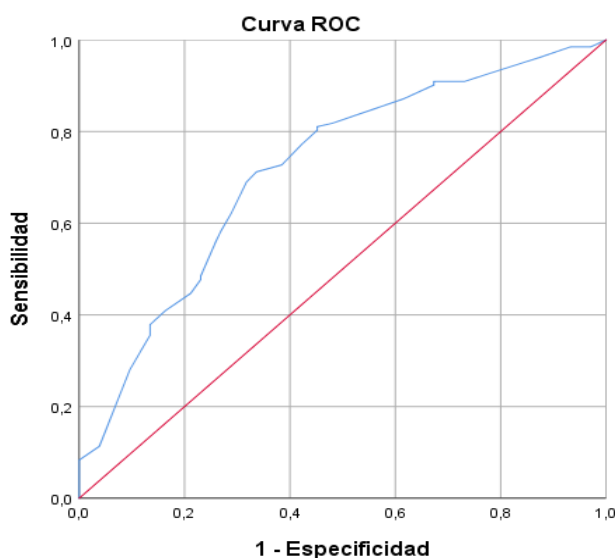
<b>Parámetro</b>	<b>B</b>	<b>OR (IC95%)</b>	<b>p</b>	<b>Puntos</b>
<b>Edad &lt;12 meses</b>	0,468	1,60 (0,89 - 2,87)	0,117	3
<b>Láctico &gt;2 mmol/L</b>	0,859	2,36 (1,25 - 4,48)	0,008	4
<b>VIS &gt;25</b>	1,355	3,88 (1,62 - 9,25)	0,002	6
<b>VIS ND</b>	0,730	2,08 (0,93 - 4,65)	0,076	3
<b>Saturación venosa &lt;65%</b>	0,489	1,63 (0,81 - 3,30)	0,174	3
<b>Saturación venosa ND</b>	-0,496	0,61 (0,30 - 1,23)	0,166	1
<b>Constante</b>	-1,090			

B: coeficientes de modelo; OR: *Odds Ratio*; IC: Intervalo de confianza; p: p-valor;

VIS: Índice de vasoactivos e inotrópicos; ND: Valor No Disponible

A partir de los coeficientes del modelo original, se construyó una escala de puntuación. Esta escala fue creada dividiendo cada coeficiente del modelo por el coeficiente más bajo del mismo, que correspondió al coeficiente de la saturación venosa cuando este dato no estaba disponible (un valor perdido). La capacidad del modelo original para clasificar la adecuación de la transfusión se midió mediante el área bajo la curva ROC (figura 29). El modelo tuvo un área bajo la curva de 0,717 (IC95%: 0,651 – 0,783). Con la transformación de los coeficientes en sus puntuaciones, se redujo ligeramente su capacidad predictiva, siendo el área bajo la curva ROC de 0,706 (IC95%: 0,639 – 0,772). La tabla 31 muestra la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos para diferentes puntos de corte de la puntuación obtenida a partir del modelo de regresión logística.

**Figura 29. Curva ROC del modelo original para predecir el beneficio transfusional.**



**Tabla 31. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos para cada punto de corte de la puntuación.**

Punto de corte	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	Valor predictivo positivo (IC95%)	Valor predictivo negativo (IC95%)	Índice de Youden
>=1	97,7 (93,5 - 99,5)	5,8 (2,1 - 12,1)	56,8 (50,1 - 63,4)	66,7 (29,9 - 92,5)	3,5
>=3	96,2 (91,4 - 98,8)	8,7 (4,0 - 15,8)	57,2 (50,4 - 63,8)	64,3 (35,1 - 87,2)	4,9
>=4	92,4 (86,5 - 96,3)	18,3 (11,4 - 27,1)	58,9 (51,9 - 65,7)	65,5 (45,7 - 82,1)	10,7
>=5	86,4 (79,3 - 91,7)	39,4 (30,0 - 49,5)	64,4 (56,9 - 71,4)	69,5 (56,1 - 80,8)	25,8
>=6	86,4 (79,3 - 91,7)	43,3 (33,6 - 53,3)	65,9 (58,3 - 72,9)	71,4 (58,7 - 82,1)	29,6
>=7	75,0 (66,7 - 82,1)	53,8 (43,8 - 63,7)	67,3 (59,1 - 74,8)	62,9 (52,0 - 72,9)	28,8
>=8	65,2 (56,4 - 73,2)	67,3 (57,4 - 76,2)	71,7 (62,7 - 79,5)	60,3 (50,8 - 69,3)	32,5
>=9	62,1 (53,3 - 70,4)	70,2 (60,4 - 78,8)	72,6 (63,4 - 80,5)	59,3 (50,1 - 68,1)	32,3
>=10	47,7 (39,0 - 56,6)	80,8 (71,9 - 87,8)	75,9 (65,3 - 84,6)	54,9 (46,7 - 62,9)	28,5
>=11	32,6 (24,7 - 41,3)	88,5 (80,7 - 93,9)	78,2 (65,0 - 88,2)	50,8 (43,3 - 58,3)	21
>=12	28,0 (20,6 - 36,5)	90,4 (83,0 - 95,3)	78,7 (64,3 - 89,3)	49,7 (42,4 - 57,1)	18,4
>=13	11,4 (6,5 - 18,0)	96,2 (90,4 - 98,9)	78,9 (54,4 - 93,9)	46,1 (39,3 - 53,0)	7,5
>=16	6,1 (2,7 - 11,6)	100 (96,5 - 100)	100 (63,1 - 100)	45,6 (39,0 - 52,3)	6,1

Como punto de corte, se eligió  $\geq 6$  debido a su alta sensibilidad y el equilibrio con su especificidad y valores predictivos, tanto positivos como negativos.

Con estos resultados, se incluyó en el protocolo transfusional la tabla 32 para la valoración de pacientes en los límites de hemoglobina para indicación transfusional.

**Tabla 32. Puntuación para la valoración de pacientes en los límites de hemoglobina.**

PARÁMETRO	PUNTÚA SI	PUNTOS
INDICE DE VASOACTIVOS E INOTRÓPICOS (VIS)*	>25	6
LÁCTICO	>2 mmol/L	4
LACTANTE	<12 meses	3
SATURACIÓN VENOSA	<65% (NO cardiopatía cianógena) <50% (paciente cianógeno)	3
<b>RESULTADO DE LA PUNTUACIÓN:</b> <i>&lt; 6 puntos: vigilar y valorar las alternativas transfusionales para el tratamiento de la anemia: hierro intravenoso y/o eritropoyetina</i> <i>≥ 6 puntos: valorar la necesidad de transfusión, puede obtener algún beneficio.</i>		

### 5.3 ESTUDIO POSTINTERVENCIÓN

La implementación del protocolo transfusional y las sesiones de formación impartidas al personal del servicio demandaron un periodo de 3 meses. Posteriormente, se procedió a recoger los resultados en el estudio postintervención.

#### 5.3.1 Presencia de anemia y características de los pacientes anémicos

Durante el segundo año de estudio ingresaron en la UCIP 370 pacientes. Se excluyó un paciente del análisis por presentar un sangrado masivo por politraumatismo en el que se activó el protocolo de transfusión masiva y falleció en las primeras 24 horas.

De los 369 pacientes restantes, en 106 no se realizaron extracciones de sangre por lo que no se pudo medir la Hb. 156 pacientes presentaron anemia durante su ingreso en la UCIP, lo que supone un 59,3% de prevalencia de anemia en los pacientes en que se pudo medir la Hb (42,2% del total de pacientes). La prevalencia de anemia fue similar al año de

estudio preintervención (59,3% frente a 65,6%,  $p=0,08$ ). De estos pacientes, un 42,8% presentaba anemia al ingreso, cifra similar al estudio previo (40,3%). Durante el ingreso en la UCIP, un 27% de los que no presentaban anemia la desarrollaron. Un 46,4% de los pacientes supervivientes con medición de hemoglobina al alta, presentó anemia al alta, en comparación con el 56,2% del primer periodo,  $p=0,032$ .

En el segundo periodo se estudiaron solo los pacientes que presentaron anemia. Las características de los pacientes y su comparación con los pacientes anémicos del primer periodo se muestran en la tabla 33. Los pacientes anémicos tuvieron una edad mediana de 70 meses, algo mayor que en el periodo preintervención. En ambos periodos la patología de base más frecuente fue la cardiológica y el motivo de ingreso predominante la cirugía cardíaca. No existieron diferencias en la escala de gravedad PRISM III ni en la Hb al ingreso. En los dos periodos las cifras mínimas de Hb y el volumen máximo de extracción semanal por kg de peso fueron similares.

**Tabla 33. Características y evolución de los pacientes con anemia en el primer y segundo periodo (pre y postintervención).**

	Preintervención	Postintervención	p
<b>Edad (meses)</b>	41 (7-119)	70 (15-156)	0,009*
<b>Sexo (Varón)</b>	101 (53,4)	94 (63,5)	0,063
<b>Patología de base</b>			0,020*
Ninguna	33 (17,5)	24 (16,2)	
Cardiopatía	103 (54,5)	70 (47,3)	
Cardiopatía cianógena	13 (6,9)	2 (1,4)	
Oncológica	11 (5,8)	21 (14,2)	
Neurológica	8 (4,2)	11 (7,4)	
Respiratoria	2 (1,1)	4 (2,7)	
Renal	7 (3,7)	4 (2,7)	

Otra	12 (6,3)	12 (8,1)	
<b>Motivo de ingreso</b>			
Cirugía cardíaca	88 (46,6)	49 (33,1)	0,221
Otra cirugía	17 (9)	24 (16,2)	
Shock	7 (3,7)	8 (5,4)	
Cardiovascular	13 (6,9)	13 (8,8)	
Respiratorio	24 (12,7)	16 (10,8)	
Infeccioso	14 (7,4)	10 (6,8)	
Traumatológico	5 (2,6)	3 (2)	
Neurológico	8 (4,2)	14 (9,5)	
Otra	12 (6,3)	11 (7,5)	
<b>Escala PRISM</b>	5 (2-9)	5 (3-10)	0,256
<b>Hb al ingreso (g/dl)</b>	10,6 (9,6-11,6)	10,2 (9,1-11,6)	0,101
<b>Peor Hb (g/dl)</b>	8,7 (7,7-9,7)	8,4 (7,3-9,7)	0,270
<b>Volumen máximo de extracción/semana</b>			
Total	17 (9-34)	23 (11-50)	0,013*
ml/kg	0,9 (0,5-3)	1,1 (0,5-3,2)	0,590

*Los datos se muestran como mediana y rango intercuartílico o como número y porcentaje.*

*\*: valores con significación estadística.*

### 5.3.2 Frecuencia de transfusiones postintervención y características de los pacientes transfundidos

Se realizaron un total de 169 transfusiones a 46 pacientes. Respecto al primer periodo, se objetivó una reducción de un 30,5% en el número de transfusiones. También se observó una disminución en la proporción de pacientes transfundidos, 46 de los 263 pacientes que contaban con determinaciones analíticas (17,5%) frente a 68 de 287 (23,7%) en el primer periodo. Sin embargo, esta reducción no alcanzó la significación estadística ( $p=0,07$ ).

Al considerar el total de pacientes ingresados, el porcentaje de pacientes transfundidos fue de 12,5% (46/369) frente al 19,4% del primer periodo (68/351), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,011$ ).

Las características de los pacientes transfundidos en el segundo periodo y su comparación con el primer periodo se muestran en la tabla 34. Los pacientes transfundidos fueron similares en cuanto a edad y sexo. Aunque no existieron diferencias significativas en el motivo de ingreso, en el segundo periodo el porcentaje de pacientes transfundidos tras cirugía cardíaca respecto al total de los motivos de ingreso fue menor. Además, en el segundo periodo existió un menor número de pacientes con cardiopatía cianógena y no se registraron transfusiones en este tipo de pacientes. No se observaron diferencias en la escala de gravedad PRISM III ni en la Hb al ingreso. La Hb mínima fue ligeramente inferior en el segundo periodo (7,2 g/dl frente a 7,5 g/dl,  $p=0,021$ ). El volumen máximo de extracción semanal fue similar en ambos periodos.

**Tabla 34. Características y evolución de los pacientes transfundidos en el primer y segundo periodo (pre y postintervención).**

	Preintervención	Postintervención	p
<b>Edad (meses)</b>	18 (4-87)	26 (4-149)	0,650
<b>Sexo (Varón)</b>	38 (55,9)	29 (64,4)	0,362
<b>Patología de base</b>			0,047*
Ninguna	7 (10,3)	4 (8,9)	
Cardiopatía	40 (58,8)	26 (57,8)	
Cardiopatía cianógena	10 (14,7)	0 (0)	
Oncológica	4 (5,9)	8 (17,8)	
Neurológica	3 (4,4)	2 (4,4)	
Respiratoria	0 (0)	1 (2,2)	
Renal	3 (4,4)	1 (2,2)	
Otra	1 (1,5)	3 (6,7)	
<b>Motivo de ingreso</b>			0,704
Cirugía cardíaca	33 (68,8)	15 (33,3)	
Otra cirugía	5 (7,4)	2 (4,4)	
Shock	4 (5,9)	3 (6,7)	

Cardiovascular	9 (13,2)	7 (15,6)	
Respiratorio	6 (8,8)	7 (15,6)	
Infeccioso	5 (7,4)	4 (8,9)	
Traumatológico	1 (1,5)	1 (2,2)	
Neurológico	0 (0)	2 (4,4)	
Otra	5 (7,4)	4 (8,9)	
<b>Escala PRISM</b>	7 (5-14)	8 (4-14)	0,810
<b>Hb al ingreso (g/dl)</b>	10,3 (9,2-11-6)	10 (8,6-11,7)	0,113
<b>Peor Hb (g/dl)</b>	7,5 (6,8-8,3)	7,2 (6,5-7,7)	0,021*
<b>Volumen máximo de extracción/semana</b>			
Total	35 (22-75)	57 (28-88)	0,110
ml/kg	3,9 (1,4-6,2)	4,2 (1,7-7,9)	0,452

*Los datos se muestran como mediana y rango intercuartílico o como número y porcentaje.*

*\*: valores con significación estadística.*

### 5.3.3 Práctica transfusional en la UCIP tras la intervención

Los pacientes transfundidos del grupo postintervención recibieron una media de 3,6 (DE 5,8), mediana de 2 (RIC 1-5) transfusiones durante su estancia, con un rango de 1 a 17 transfusiones, cifra similar a la del primer periodo (mediana de 1,5, RIC 1-3, p=0,26). El volumen administrado por transfusión fue de 13,5 ml/kg (RIC 9,7-15), también similar al del primer periodo, p=0,61.

#### Motivo de transfusión

El motivo de transfusión más frecuente fue también el valor bajo de Hb (tabla 35). El sangrado fue igualmente el segundo motivo más frecuente, existiendo una hemorragia mayor solamente en 12 de las 169 transfusiones (8%). Transfundir con el objetivo de aumentar el transporte de oxígeno continuó siendo un motivo poco frecuente.

La Hb baja fue la causa fundamental de transfusión en un porcentaje menor de casos (51,5% frente al 70,3% del primer periodo), seguido del sangrado activo o postoperatorio

reciente en un porcentaje similar (20,7% frente a un 17,3%), encontrándose la inestabilidad respiratoria en el 7% de las transfusiones (frente a 3,2%), representando cada uno del resto de motivos un 5% de motivo principal transfusional (frente a un 2,4% para inestabilidad hemodinámica, 1,2% para circuito extracorpóreo y 2,8% para intervención próxima). Hubo otro motivo en el 39,6% (el 37,7% en el primer periodo), siendo el motivo secundario más frecuente la presencia de Hb baja (28,4%).

**Tabla 35. Motivo de transfusión según el periodo de estudio.**

	Preintervención	Postintervención
<b>Hb baja</b>	71,1%	77,5%
<b>Sangrado</b>	20,9%	22,5%
<b>Postoperatorio</b>	16,1%	7,7%
<b>Inestabilidad hemodinámica</b>	15,3%	9,5%
<b>Alteración respiratoria</b>	9,2%	11,2%
<b>Mejorar el transporte de oxígeno</b>	17,7%	13,6%
<b>Circuitos extracorpóreos</b>	22,5%	16,6%
<b>Intervención próxima</b>	6,8%	5,9%

#### Umbral transfusional

La Hb previa global pretransfusional fue de 7,6 g/dl (DE 1,4), siendo similar para las primeras transfusiones (7,6 g/dl, DE 1,5) y las siguientes transfusiones (7,6 g/dl, DE 1,4). Excluyendo a los pacientes que presentaban cualquier grado de sangrado, el valor de Hb pretransfusional fue similar al global (7,7 g/dl, RIC 7,1-8,7), al igual que al excluir a los pacientes inestables o con sangrado grave (7,5 g/dl, RIC 6,7-8,5). La Hb fue menor en presencia de cualquier grado de sangrado (6,5 g/dl frente a 7,7 g/dl,  $p < 0,001$ ), siendo de 6,4 g/dl (RIC 5,6-7,9) en el caso de hemorragias mayores. En cambio, esta cifra fue

significativamente mayor en los pacientes clasificados como inestables (8,4 g/dl frente a 7,5 g/dl,  $p<0,001$ ).

Respecto al periodo preintervención, el umbral transfusional descendió 1 g/dl, de 8,6 a 7,6 g/dl,  $p<0,001$ , manteniéndose esta diferencia de 1 g/dl al excluir los pacientes con sangrado e inestables. El 69% de las transfusiones se indicaron con niveles de Hb mayores a 7 g/dl, en comparación con el 86% del primer periodo,  $p<0,001$ . En las primeras transfusiones, el 73% se indicaron con Hb por encima de 7 g/dl, sin diferencias con el periodo preintervención (76,5%,  $p=0,7$ ). El 67,7% de las transfusiones en los pacientes estables y sin shock hemorrágico se realizaron con umbrales por encima de 7 g/dl.

La tabla 36 muestra el nivel de Hb pretransfusión según la patología de base y el motivo de ingreso en los periodos pre y postintervención. El umbral transfusional en el segundo periodo fue menor en casi todas las patologías, aumentando ligeramente en los pacientes sin patología de base. El umbral para los pacientes con cardiopatía disminuyó 0,5 g/dl, situándose en 8,3 g/dl,  $p<0,001$ . Excluyendo a los pacientes inestables o con sangrado grave, el umbral para los pacientes cardiópatas tuvo una mediana de 7,5 g/dl (RIQ 7,2-8,4), y media de 8 g/dl (DE 1,5). El 70,3% (94/101) de las transfusiones en pacientes cardiópatas se realizaron con umbrales  $> 7$  g/dl de Hb, frente al 76,8% en el periodo anterior. Igualmente, el umbral transfusional disminuyó en los pacientes cuyo motivo de ingreso fue la cirugía cardíaca (-0.8 g/dl).

**Tabla 36. Comparación de los valores de Hb pretransfusión (g/dl) entre los periodos pre y postintervención según la patología de base y el motivo de ingreso.**

	Hemoglobina pretransfusión (primer periodo)	Hemoglobina pretransfusión (segundo periodo)	p
<b>Patología de base</b>			
Ninguna	7 (6,8-7,5)	7,7 (7,2-9,4)	0,046*
Cardiopatía	8,8 (7,9-9,6)	8,3 (7,5-9)	0,001*
Cardiopatía cianógena	9 (8,4-9,7)	-	-
Oncológica	7,9 (6,5-8,5)	6,4 (5,9-7)	0,004*
Neurológica	7,8 (7,3-8,4)	6,2 (6,3-8,3)	0,014*
Respiratoria	-	7,2 (-)	-
Renal	6,8 (5,3-9)	7,6 (-)	0,800
Otra	8,3 (-)	7,8 (7,3-8,3)	0,800
<b>Motivo de ingreso</b>			
Cirugía cardíaca	8,8 (7,9-9,7)	8 (7,3-8,8)	0,004*
Otra cirugía	7,3 (6,8-7,8)	7,2 (6,1-7,9)	1,000
Shock	8,3 (6,7-8,5)	6,3 (5,8-7,1)	0,002*
Cardiovascular	9 (8,3-9,5)	8,4 (7,8-9)	0,018*
Respiratorio	7,8 (7,4-8,9)	7,7 (7,2-8,6)	0,403
Infecioso	7 (6,7-7,6)	7,7 (7,2-8,4)	0,046*
Traumatológico	7,7 (-)	7,7 (-)	-
Neurológico	-	-	-
Otra	7,2 (6,6-9)	6,2 (5,9-6,5)	0,048*

*Los datos se muestran como mediana y rango intercuartílico. \*: valores con significación estadística.*

#### Parámetros de perfusión tisular pretransfusionales

En el 79,3% de las transfusiones se realizó medición de la saturación venosa previa a la transfusión, un 16% más que en el periodo preintervención,  $p < 0,001$ . El valor de saturación venosa fue similar al periodo previo, con un valor pretransfusional de 62% (RIC 53-70),  $p = 0,12$ . En 115 ocasiones, el paciente tenía canalizada una arteria y una

vena central, y en el 72% de las ocasiones se extrajeron gases arteriales y venosos para guiar la transfusión según la saturación venosa o el índice de extracción. Esto supone un incremento del 22% respecto al 50% de las ocasiones en el primer periodo,  $p < 0,001$ . El índice de extracción estuvo disponible en 84 transfusiones (49,7% frente a 35,7%,  $p < 0,001$ ), con un valor similar al del primer periodo (0,37 frente a 0,33,  $p = 0,18$ ). El láctico pretransfusional estuvo dentro de límites normales, y fue menor que en el periodo previo (mediana de 1,1 frente a 1,4 y media de 1,6 frente a 2,  $p < 0,001$ ).

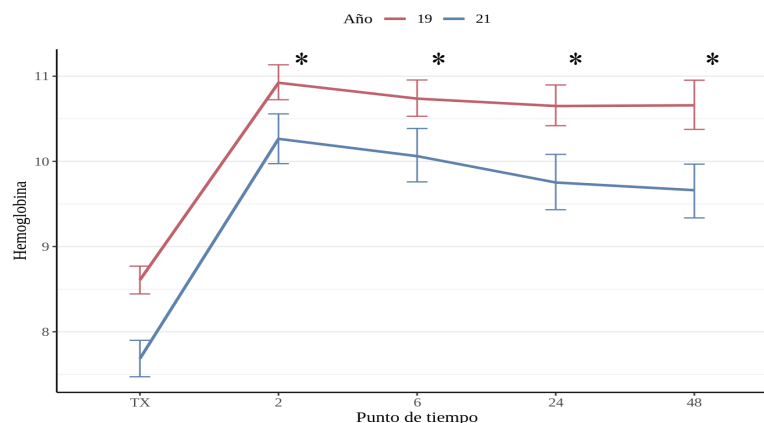
### Efecto de las transfusiones

Se realizó un modelo de regresión lineal de efectos mixtos para comparar la evolución de distintos parámetros tras la transfusión entre los grupos pre y postintervención

- Hemoglobina

La Hb aumentó unos 2 g/dl tras la transfusión manteniéndose durante el seguimiento ( $p < 0,001$ ). Hubo diferencias entre los dos periodos en los niveles de Hb globales, con niveles más bajos de Hb en el grupo postintervención, sin diferencias en los incrementos en cada intervalo entre los grupos (figura 30 y tabla 37).

**Figura 30. Comparación de la evolución de la Hb postransfusional entre ambos grupos**



\* diferencias significativas en diferentes momentos postransfusionales

**Tabla 37. Comparación de la evolución de la Hb postransfusional entre ambos periodos**

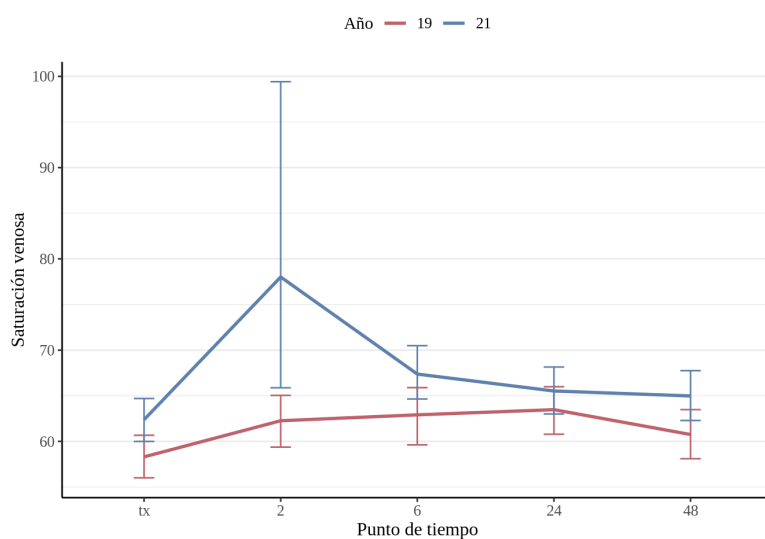
Hb (g/dl)	Beta	IC 95%	p
<b>Año</b>			
2019	—	—	
2021	-0,66	-1,2, -0,08	0,026*
<b>Tiempo</b>			
<b>Transfusión</b>	—	—	
2 h	2,3	2,1, 2,6	<0,001*
6 h	2,1	1,9, 2,4	<0,001*
24 h	2,0	1,7, 2,2	<0,001*
48 h	1,9	1,7, 2,2	<0,001*
<b>Año * Tiempo</b>			
21 * 2 h	0,18	-0,16, 0,53	0,325
21 * 6 h	0,16	-0,19, 0,51	0,461
21 * 24 h	-0,09	-0,46, 0,27	0,614
21 * 48 h	-0,36	-0,75, 0,04	0,078

*\*: valores con significación estadística.*

- Saturación venosa

La saturación venosa global incluyendo los datos de los dos periodos aumentó un 5% durante las primeras 24 horas, sin alcanzar significación estadística. No existieron diferencias globales entre los dos periodos, aunque los valores fueron un 7% mayores en el segundo periodo, objetivándose un aumento de la saturación venosa mayor a las 2 horas postransfusión en el segundo periodo (figura 31 y tabla 38).

**Figura 31. Comparación de la evolución de la saturación venosa postransfusional entre ambos periodos**



**Tabla 38. Comparación de la evolución de la saturación venosa postransfusional entre ambos periodos**

Saturación venosa (%)	Beta	IC 95%	p
<b>Año</b>			
2019	—	—	
2021	7,0	-6,4, 20	0,326
<b>Tiempo</b>			
Transfusión	—	—	
2 h	4,8	-0,56, 10	0,079
6 h	4,2	-0,83, 9,2	0,101
24 h	5,0	-0,06, 10	0,053
48 h	1,9	-3,5, 7,3	0,519
<b>Año * Tiempo</b>			
21 * 2 h	9,7	1,6, 18	0,019*
21 * 6 h	3,3	-4,7, 11	0,471

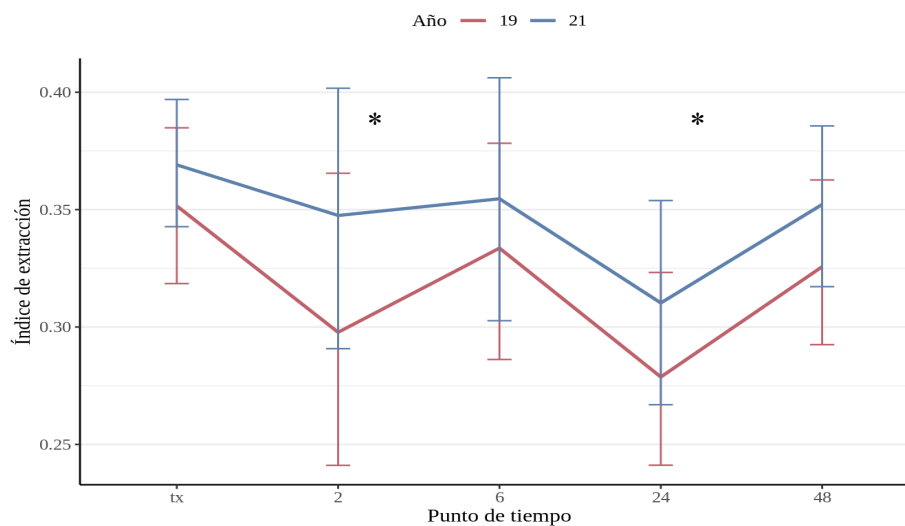
<b>21 * 24 h</b>	1,3	-6,5, 9,0	0,715
<b>21 * 48 h</b>	5,3	-3,1, 14	0,228

\*: valores con significación estadística.

- Índice de extracción

El índice de extracción incluyendo los datos de los dos periodos presentó mejoría a las 2 y 24 horas de la transfusión. No existieron diferencias globales ni para cada tiempo entre los dos periodos (figura 32 y tabla 39).

**Figura 32. Comparación de la evolución del índice de extracción postransfusional entre periodos**



\* diferencias significativas en diferentes momentos postransfusionales

**Tabla 39. Comparación de la evolución del índice de extracción postransfusional entre periodos**

Índice de extracción	Beta	IC 95%	p
<b>Año</b>			
<b>2019</b>	—	—	
<b>2021</b>	0,01	-0,05, 0,06	0,882
<b>Tiempo</b>			

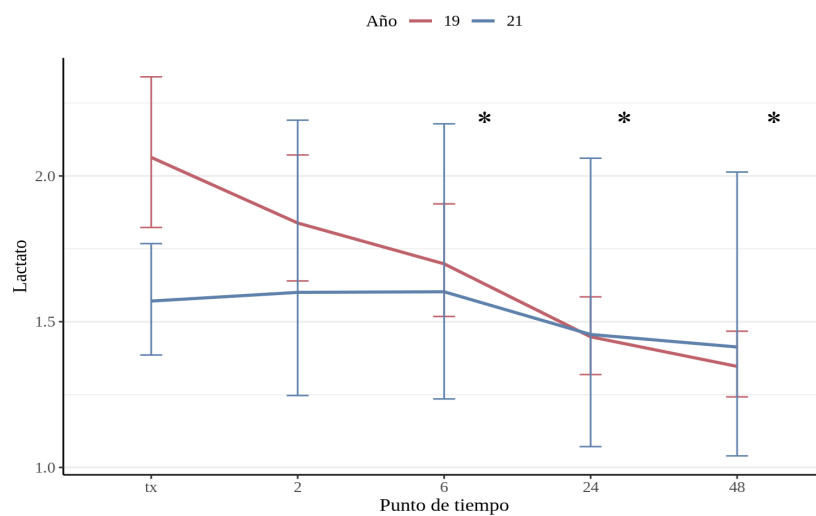
Transfusión	—	—	
2 h	-0,06	-0,11, -0,01	0,012*
6 h	-0,03	-0,07, 0,02	0,256
24 h	-0,07	-0,11, -0,02	0,002*
48 h	-0,02	-0,07, 0,03	0,401
Año * Tiempo			
21 * 2 h	0,01	-0,06, 0,09	0,771
21 * 6 h	-0,01	-0,08, 0,06	0,936
21 * 24 h	0,00	-0,06, 0,06	>0,902
21 * 48 h	-0,03	-0,10, 0,04	0,423

\*: valores con significación estadística.

- Lactato

Se objetivó una disminución del lactato para el global de las transfusiones a las 6, 24 y 48 horas de la transfusión. No existieron diferencias entre los dos periodos (figura 33 y tabla 40).

**Figura 33. Comparación de la evolución del lactato postransfusional entre periodos**



\* diferencias significativas en diferentes momentos postransfusionales

**Tabla 40. Comparación de la evolución del lactato postransfusional entre periodos**

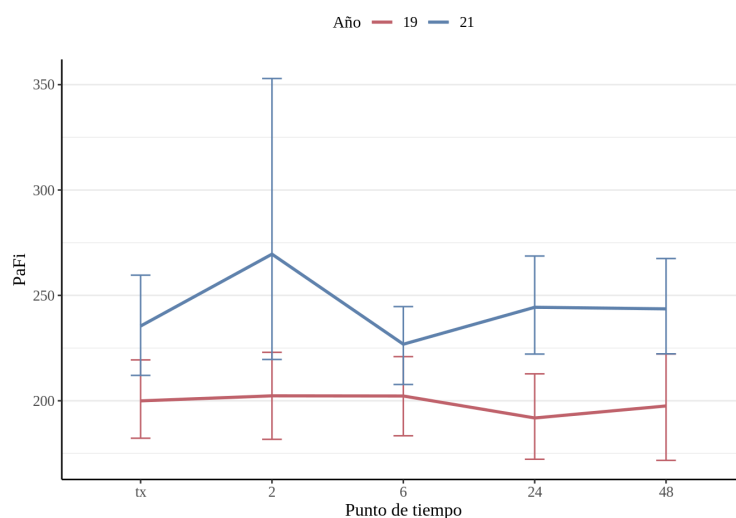
Lactato (mmol/L)	Beta	IC 95%	p
<b>Año</b>			
<b>2019</b>	—	—	
<b>2021</b>	-0,56	-1,2, 0,11	0,101
<b>Tiempo</b>			
<b>Transfusiones</b>	—	—	
<b>2 h</b>	-0,24	-0,57, 0,08	0,142
<b>6 h</b>	-0,40	-0,73, -0,07	0,016*
<b>24 h</b>	-0,57	-0,92, -0,22	0,002*
<b>48 h</b>	-0,62	-1,0, -0,23	0,002*
<b>Año * Tiempo</b>			
<b>21 * 2 h</b>	0,25	-0,26, 0,76	0,341
<b>21 * 6 h</b>	0,42	-0,09, 0,94	0,112
<b>21 * 24 h</b>	0,47	-0,07, 1,0	0,086
<b>21 * 48 h</b>	0,54	-0,05, 1,1	0,071

\*: valores con significación estadística.

- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>

No existieron diferencias en los valores de la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> postransfusión ni entre los dos periodos (figura 34 y tabla 41).

**Figura 34. Comparación de la evolución de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> entre periodos**



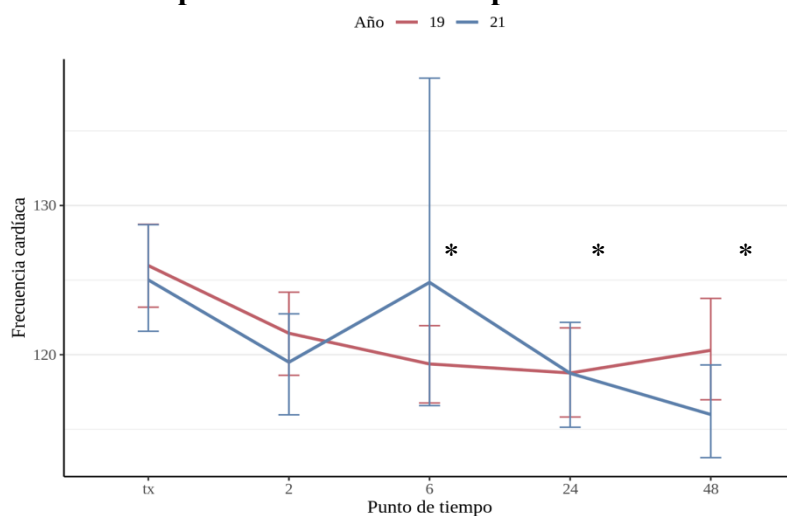
**Tabla 41. Comparación de la evolución de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> entre periodos**

PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Beta	IC 95%	p
<b>Año</b>			
2019	—	—	
2021	6,5	-62, 49	0,801
<b>Tiempo</b>			
Transfusiones	—	—	
2 h	1,8	-26, 29	0,924
6 h	2,4	-26, 31	0,903
24 h	-4,4	-35, 26	0,815
48 h	6,7	-28, 41	0,761
<b>Año * Tiempo</b>			
21 * 2 h	30	-14, 74	0,243
21 * 6 h	-6,5	-51, 38	0,871
21 * 24 h	19	-27, 66	0,491
21 * 48 h	17	-34, 69	0,543

- Frecuencia cardíaca

Se objetivó una disminución de la frecuencia cardíaca para el global de las transfusiones a las 6, 24 y 48 horas de la transfusión. No hubo diferencias entre los dos periodos (figura 35 y tabla 42).

**Figura 35. Comparación de la evolución de la frecuencia cardíaca postransfusional entre periodos**



\* diferencias significativas en diferentes momentos postransfusionales

**Tabla 42. Comparación de la evolución de la frecuencia cardíaca postransfusional entre periodos**

FC (lpm)	Beta	IC 95%	p
<b>Año</b>			
2019	—	—	
2021	-4,2	-13, 4,4	0,301
<b>Tiempo</b>			
<b>Transfusión</b>	—	—	
2 h	-4,6	-9,2, 0,06	0,053

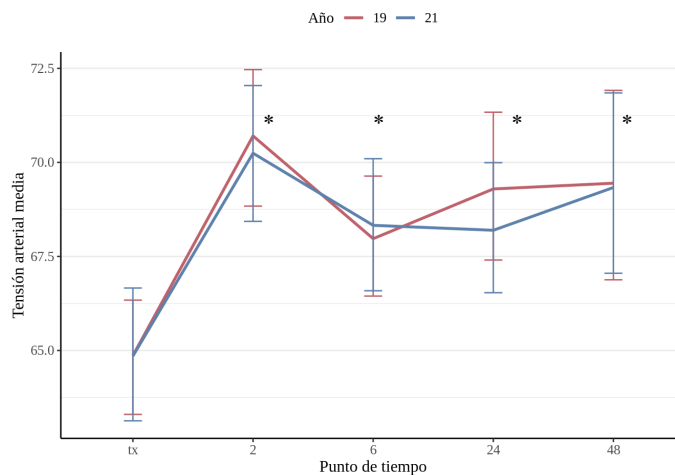
<b>6 h</b>	-7,1	-12, -2,4	0,003*
<b>24 h</b>	-7,9	-13, -2,8	0,002*
<b>48 h</b>	-8,3	-14, -2,8	0,003*
<b>Año * Tiempo</b>			
<b>21 * 2 h</b>	-1,3	-8,5, 6,0	0,710
<b>21 * 6 h</b>	6,6	-0,78, 14	0,080
<b>21 * 24 h</b>	1,7	-6,1, 9,4	0,720
<b>21 * 48 h</b>	-0,08	-8,5, 8,3	>0,9

\*: valores con significación estadística.

- Tensión arterial media

Se objetivó un aumento de la tensión media para el global de las transfusiones en todos los tiempos postransfusión. No hubo diferencias entre los dos periodos (figura 36 y tabla 43).

**Figura 36. Comparación de la evolución de la tensión arterial media postransfusional entre periodos**



\* diferencias significativas en diferentes momentos postransfusionales

**Tabla 43. Comparación de la evolución de la tensión arterial media postransfusional entre periodos**

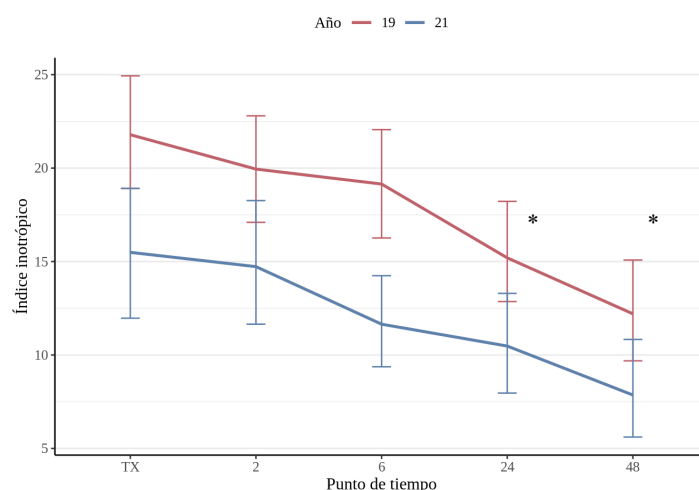
TAM (mmHg)	Beta	IC 95%	p
<b>Año</b>			
2019	—	—	
2021	-0,83	-5,1, 3,4	0,701
<b>Tiempo</b>			
<b>Transfusión</b>	—	—	
2 h	5,6	4,0, 7,3	<0,001*
6 h	3,4	1,7, 5,1	<0,001*
24 h	4,4	2,6, 6,2	<0,001*
48 h	5,0	3,0, 6,9	<0,001*
<b>Año * Tiempo</b>			
21 * 2 h	-0,09	-2,7, 2,5	>0,9
21 * 6 h	0,32	-2,3, 3,0	0,825
21 * 24 h	-0,97	-3,7, 1,8	0,510
21 * 48 h	-0,53	-3,5, 2,5	0,728

*\*: valores con significación estadística.*

- Índice inotrópico

Se objetivó una disminución del índice inotrópico a las 24 y 48 horas. No hubo diferencias entre los dos periodos (figura 37 y tabla 44).

**Figura 37. Comparación del índice inotrópico postransfusional entre periodos**



\* diferencias significativas en diferentes momentos postransfusionales

**Tabla 44. Comparación del índice inotrópico postransfusional entre periodos**

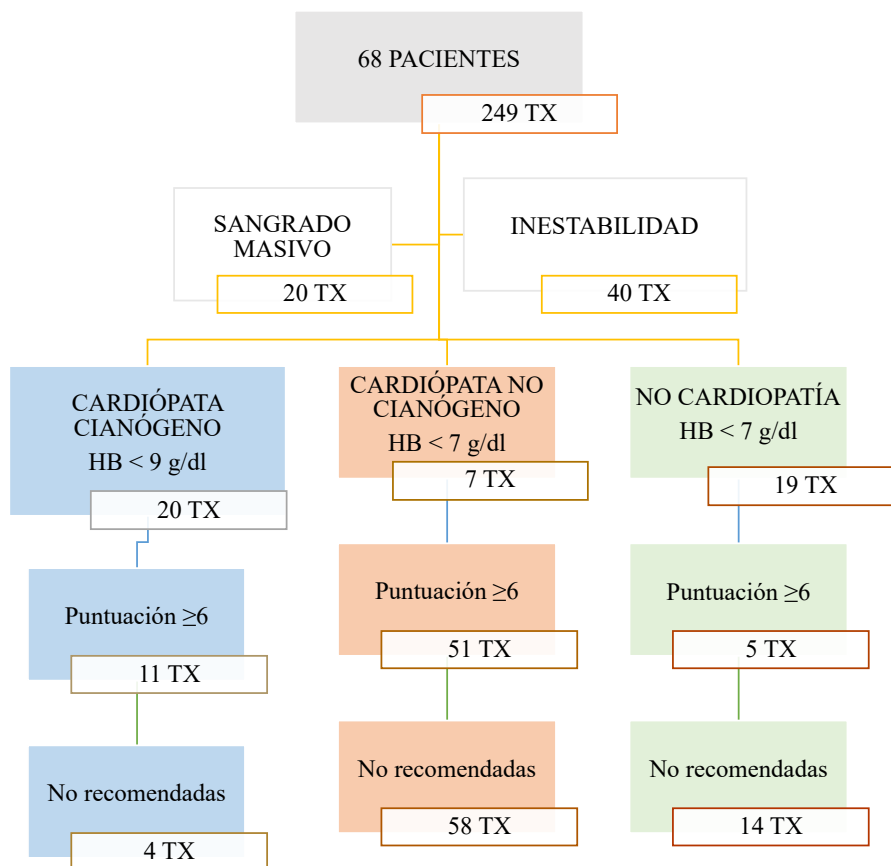
VIS	Beta	IC 95%	p
<b>Año</b>			
2019	—	—	
2021	-3,9	-10, 2,6	0,202
<b>Tiempo</b>			
Transfusiones	—	—	
2 h	-1,4	-4,1, 1,2	0,318
6 h	-2,0	-4,7, 0,63	0,134
24 h	-4,5	-7,4, -1,6	0,002*
48 h	-7,0	-10, -3,9	<0,001*
<b>Año * Tiempo</b>			
21 * 2 h	0,48	-3,6, 4,6	0,801
21 * 6 h	-1,4	-5,6, 2,8	0,518
21 * 24 h	0,37	-4,0, 4,8	0,911
21 * 48 h	1,2	-3,6, 5,9	0,620

\*: valores con significación estadística.

Comparación de la idoneidad de la indicación transfusional entre el periodo pre y postintervención

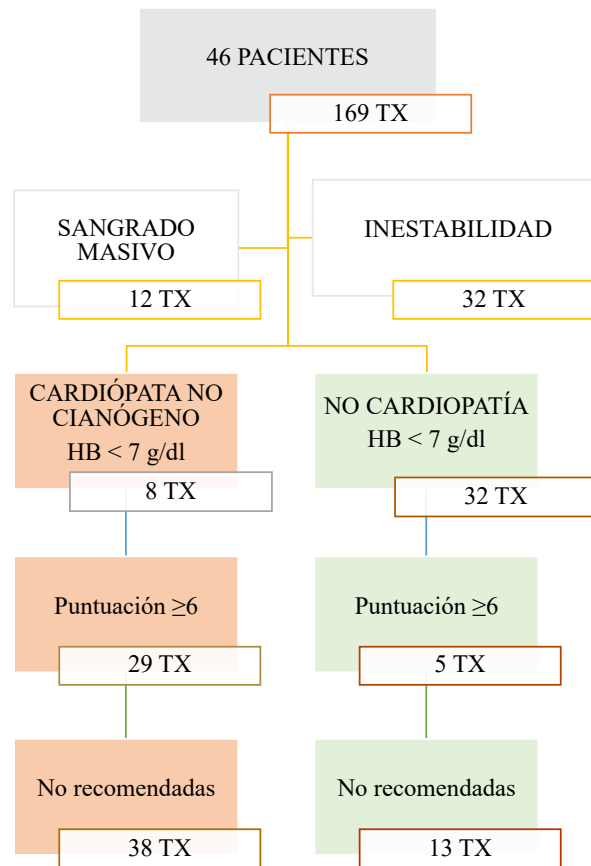
Aplicando el protocolo transfusional a las transfusiones realizadas en el primer periodo, 20 se habrían realizado por sangrado grave, y 40 podrían corresponder a pacientes clasificados como inestables según los criterios del protocolo (figura 38). En el segundo periodo, 12 transfusiones se realizaron por sangrado grave, y 32 transfusiones podrían corresponder a pacientes clasificados como inestables (figura 39).

**Figura 38. Distribución de las transfusiones del primer periodo según la Hb y la puntuación en la escala transfusional**



*HB: hemoglobina. TX: transfusiones*

**Figura 39. Distribución de las transfusiones del segundo periodo según la Hb y la puntuación en la escala transfusional**



*HB: hemoglobina. TX: transfusiones*

El porcentaje de transfusiones bien indicadas de acuerdo con los criterios restrictivos aumentó del 24,3% en el primer periodo a 32% en el segundo periodo,  $p=0,003$ .

El total de transfusiones bien indicadas por criterios de sangrado, inestabilidad y valor de Hb fue del 42,6% en el primer periodo y del 49,7% en el segundo,  $p=0,15$ . Excluyendo las transfusiones bien indicadas, 67 de las 143 transfusiones restantes (47%) en el primer periodo y 34/85 (40%) en el segundo periodo tendrían una puntuación en la escala transfusional de 6 o más puntos, y habría que valorar individualmente la necesidad de transfundir.

En el primer periodo, solo un 56,2% de todas las transfusiones produjeron mejoría clínica en el paciente aumentando ligeramente al 63,2% en las transfusiones del segundo año,  $p=0,161$ .

#### 5.3.4 Administración de hierro intravenoso, utilidad y seguridad

Durante el primer año de estudio 19 pacientes fueron tratados con hierro intravenoso (un 5,4% de los ingresos totales y un 10,2% de los pacientes con anemia). En el segundo periodo, la cifra de pacientes que recibieron este tratamiento aumentó a 50 (13,5% de los ingresos y 32% de los pacientes anémicos). La dosis de hierro sacarosa fue de 3 mg/kg en el primer periodo, de 5 mg/kg en el segundo periodo hasta diciembre de 2021 y de 7 mg/kg de diciembre de 2021 en adelante.

A continuación, se muestran los datos del subestudio con los pacientes tratados con hierro intravenoso desde octubre de 2017 a noviembre de 2022.

##### Características de los pacientes

Durante este periodo, 115 niños en estado crítico recibieron tratamiento con hierro intravenoso. La edad media fue de 3,9 años (DE 5,1) con un peso medio de 15,7 kg (DE 16,1). El 56% eran varones y la mayoría presentaba una patología cardíaca (tabla 45).

##### Anemia y déficit de hierro

La Hb pretratamiento fue de 9,2 g/dl (DE 1,4). El IST fue el biomarcador más alterado, estando disminuido en el 92% de los pacientes con valores medios de 13% (DE 6). El sTfR estuvo elevado en el 40% y la ferritina estuvo baja en el 12% de los pacientes (tabla 46). El valor de ferritina previo al tratamiento estaba elevado en un alto porcentaje de pacientes, junto con otros marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (52 mg/L, DE 74) o la procalcitonina (1,6 ng/ml, DE 3,8).

**Tabla 45. Número de pacientes, diagnóstico, número de infusiones y dosis según grupo de edad.**

Edad (años)	N	Diagnóstico (%)	Nº de infusiones	Dosis (mg)
<b>0-1</b>	52	Cardíaco 79% Respiratorio 14% Neurológico 1,4% Otro 5,6%	4,1 (1,8)	27 (11)
<b>1-5</b>	21	Cardíaco 62% Respiratorio 24% Neurológico 3,4% Otro 10%	3,9 (1,9)	58 (23)
<b>5-10</b>	14	Cardíaco 76% Respiratorio 12% Neurológico 5,9% Otro 5,9%	4,8 (2,4)	72 (21)
<b>10-16</b>	28	Cardíaco 69% Respiratorio 0% Neurológico 10% Otro 21%	4,5 (2,2)	165 (46)

*Los datos se presentan en porcentaje o media y desviación estándar*

**Tabla 46. Parámetros hematológicos de los pacientes tratados con hierro iv.**

	Pretratamiento	Postratamiento
Hemoglobina (g/dl)	9,2 (1,4)	11 (1,4)
Hematocrito (%)	28 (4,4)	32 (5,2)
Volumen corpuscular medio (fL)	86 (6)	89 (5,7)
Hb corpuscular media (pg)	28 (2,2)	32 (26,5)
Concentración de hemoglobina corpuscular media (g/L)	33 (1,4)	33 (1,3)
Amplitud de distribución eritrocitaria (%)	17 (2,8)	18 (3,4)
Índice de saturación de transferrina (%)	13 (6,2)	29 (21)
Receptor soluble de transferrina (mg/L)	1,7 (1)	1,9 (1)
Ferritina (µg/L)	230 (257)	536 (337)
Hierro sérico (mg/dL)	33 (30)	79 (68,5)

*Los datos se presentan como media y desviación estándar. Los valores postratamiento mostrados se obtuvieron durante la semana siguiente a la finalización del tratamiento*

### Características del tratamiento

Los pacientes recibieron un total de 146 ciclos de tratamiento con un total de 616 infusiones. Un 83% de los pacientes recibió un único ciclo, 13 pacientes (11%) requirieron 2 ciclos, 5 niños (4,3%) recibieron 3 ciclos, un paciente 4 ciclos y otro 6 ciclos. El tratamiento se administró en el día 9,5 de ingreso en la UCIP (RIC 4-35).

Dosis calculada:

El déficit de hierro estimado por la fórmula de Ganzoni fue de 328 mg (DE 332), 21 mg/kg (DE 4), con una media de 66 mg (DE 57,9) por dosis de hierro a administrar con una pauta de 5,1 dosis (DE 1,9).

Dosis administrada:

Se administraron 4,2 dosis (DE 1,9) ( $p < 0,001$ ), con un rango de 1 a 10 dosis por paciente, y un reemplazo real del déficit de hierro de 262 mg (DE 285), el 79% del déficit de hierro estimado,  $p < 0,001$ . La duración real global del ciclo de tratamiento fue de 7,8 días (DE 5,5).

### Diferentes dosis de hierro

En 57 casos (39%) se administró una dosis de 3 mg/kg, en 49 (34%) una dosis de 5 mg/kg y en 40 (27%) de 7 mg/kg. No hubo diferencias en la edad o el peso de los pacientes entre las diferentes dosis ( $p = 0,1$  y  $p = 0,2$ , respectivamente).

Hubo diferencias en las dosis medias de hierro sacarosa por infusión entre los grupos,  $p < 0,001$  (tabla 47), y en el déficit medio calculado,  $p = 0,04$ . Asimismo, se encontraron diferencias significativas entre los 3 grupos en cuanto a las dosis necesarias ( $< 0,001$ ), duración del tratamiento ( $p < 0,001$ ) y la reposición del déficit de hierro ( $p = 0,008$ ) (figura 40 y tabla 47). En el grupo de 7 mg/kg se consiguió una mayor reposición del déficit en un menor tiempo de tratamiento respecto a los otros grupos.

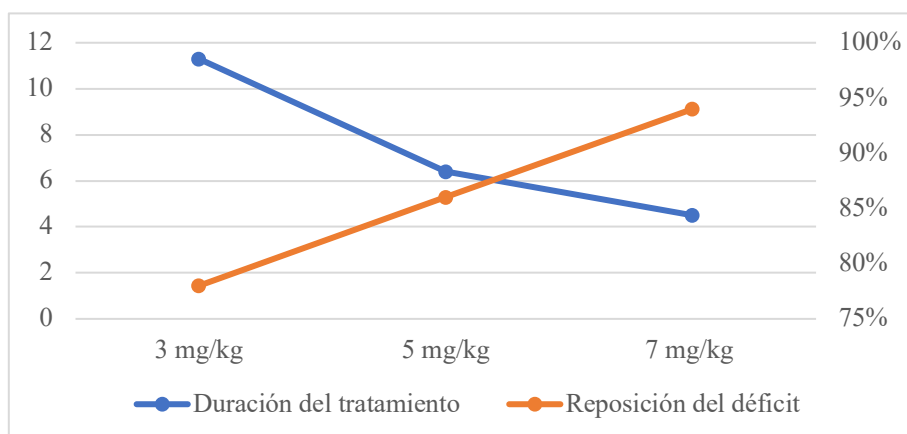
En ningún caso se objetivaron valores de Hb superiores a los objetivos ni signos de sobrecarga de hierro que llevasen a discontinuar el tratamiento. El tratamiento con hierro fue interrumpido en algunos casos debido al alta del paciente o cambios en su condición clínica o tratamiento.

**Tabla 47. Comparación del tratamiento con hierro iv entre los 3 grupos de dosificación**

	3 mg/kg	5 mg/kg	7 mg/kg
Dosis de hierro (mg)	27 (44)	50 (170)	50 (65)
Déficit calculado (mg)	186 (308)	200 (605)	155 (203)
Nº de dosis	7 (1,3)	4,4 (1,1)	3,1 (0,7)
Duración del tratamiento (días)	11,3 (6,7)	6,4 (3,3)	4,5 (2,5)
Dosis administradas respecto a programadas (%)	80%	85%	89%
Reposición del déficit (%)	77%	86%	94%

*Los datos se expresan como media y desviación estándar o porcentaje.*

**Figura 40. Duración del tratamiento y reposición del déficit de hierro según la pauta de dosificación**

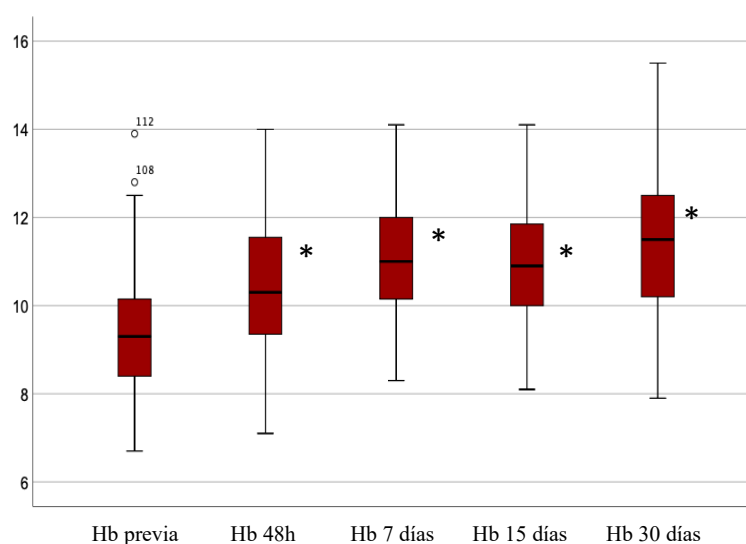


*Eje y izquierdo: duración del tratamiento (días). Eje y derecho: reposición del déficit (%)*

### Eficacia del tratamiento con hierro sacarosa

Tras el tratamiento, se objetivó una mejoría en la Hb y en otros marcadores de déficit de hierro. La Hb aumentó 1,2 g/dl (DE 1,7) 48 horas después a la finalización del ciclo de tratamiento (n=138, p<0,001), 1,7 g/dl (DE 1,9) tras 7 días (n=102, p<0,001), manteniéndose un aumento de 1,6 g/dl (DE 1,8) después de 15 días con relación al basal (n=89, p<0,001), y persistiendo esta mejoría tras un mes del ciclo de tratamiento (n=93, p<0,001), (figura 41).

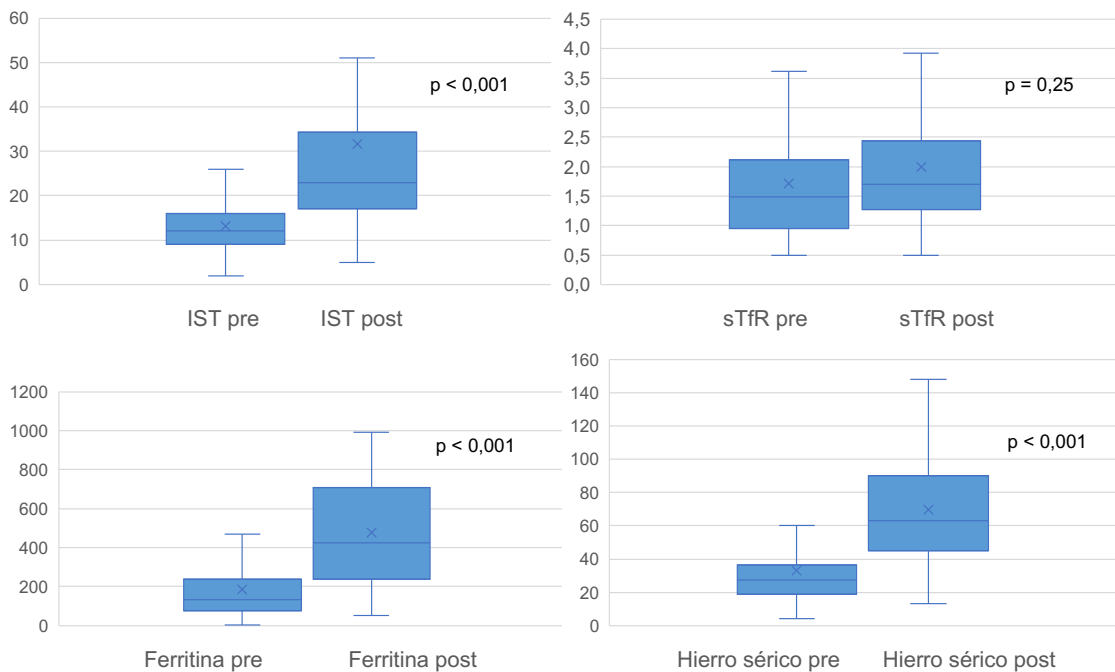
**Figura 41. Evolución de la Hb (g/dl) tras la finalización del ciclo de tratamiento con hierro a las 48 h, 7, 15 y 30 días.**



\*: diferencias significativas respecto al valor basal, p<0,001

El IST también mostró mejoría, aumentando un 16,4% (DE 21,8) tras el tratamiento, p<0,001. La ferritina y el hierro sérico aumentaron 306 µg/L (DE 330) y 44 µg/dL (DE 77), respectivamente (p<0,001). El receptor soluble de transferrina se mantuvo similar (p=0,2), (figura 42). No hubo diferencias en la evolución de la Hb ni en los marcadores de déficit de hierro entre los 3 grupos de dosificación.

**Figura 42. Evolución de los biomarcadores del metabolismo del hierro tras el tratamiento**



*IST: índice de saturación de transferrina (%). sTfR: receptor soluble de transferrina (mg/L). Ferritina (µg/L). Hierro sérico (µg/dL).*

### Seguridad del tratamiento con hierro intravenoso

Se objetivaron escasos efectos adversos y todos leves con el tratamiento con hierro. De los 115 pacientes y 616 infusiones, solo 7 pacientes (1,3% de las infusiones) presentaron reacciones adversas. El efecto adverso más frecuente fueron las alteraciones gastrointestinales en 3 casos (tabla 48), manifestándose como náuseas, dolor abdominal o vómitos durante o poco tiempo después de la administración. En 2 pacientes, apareció febrícula durante la primera infusión. En un caso, se objetivó trombocitopenia sin poderse establecer una clara relación con el tratamiento. En ninguno de estos casos fue preciso parar o enlentecer la infusión. Un paciente con cardiopatía compleja presentó un episodio de flutter auricular durante la infusión del hierro, procediéndose a la suspensión del mismo, siendo necesario la cardioversión para revertir la arritmia. El paciente presentó

posteriormente otros episodios similares de arritmia sin relación con la administración de hierro. Tras recibir un trasplante cardiaco, el paciente recibió de nuevo tratamiento con hierro intravenoso sin presentar efectos adversos.

Ningún paciente tuvo una reacción asociada al fármaco que pudiese considerarse como moderada o grave, incluyendo reacciones anafilácticas u otros eventos adversos graves. Tampoco se describieron otros efectos adversos como reacciones locales con la infusión. No existieron diferencias en el número de efectos adversos al comparar las tres dosis de hierro (1 con 3 mg/kg, 4 con 5 mg/kg y 2 con 7 mg/kg),  $p=0,3$ .

**Tabla 48. Efectos adversos asociados con el tratamiento con hierro sacarosa intravenoso.**

	<b>Nº pacientes (porcentaje)</b>	<b>Edad (meses)</b>	<b>Diagnóstico</b>
<b>Ninguno</b>	109 (94,8%)	-	-
<b>Gastrointestinal</b> (Nauseas, dolor abdominal o vómitos)	3 (2,6%)	8 180 6	Bronquiolitis Trasplante cardiaco Trasplante cardiaco
<b>Febrícula</b>	2 (1,7%)	168 6	Cardiaco (estadio Fontan) Cardiaco (T. Fallot)
<b>Trombocitopenia*</b>	1 (0,9%)	81	Encefalopatía
<b>Arritmia †</b> (flutter auricular)	1 (0,9%)	2	Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico
<b>Anafilaxia</b>	0	-	-

\*No claramente relacionado con el tratamiento.

†No relacionado con la administración de hierro iv (aparición de otros episodios al margen del tratamiento).

### 5.3.5 Evolución de los pacientes tras intervención

La duración de ingreso en la UCIP fue similar en los pacientes anémicos pre y postintervención (mediana de 5 días y media de 15 días para ambos grupos), (tabla 49).

Tampoco existieron diferencias en los días de ventilación mecánica, ni en la mortalidad.

No existieron diferencias en la Hb al alta, pero el porcentaje de pacientes con anemia al alta fue menor en el segundo periodo.

Comparando los pacientes transfundidos en el primer y segundo periodo, no existieron diferencias en la duración de ingreso en la UCIP, la duración de la ventilación mecánica la mortalidad, la Hb, ni la presencia de anemia al alta (tabla 50).

**Tabla 49. Evolución de los pacientes con anemia en el primer y segundo periodo (pre y postintervención).**

	Preintervención	Postintervención	p
<b>Mortalidad</b>	10 (5,3)	10 (6,7)	0,591
<b>Días de estancia en UCIP</b>	5 (3-12)	5 (3-14)	0,301
<b>Días de ventilación mecánica</b>	5 (2-15)	6 (1,5-19)	0,672
<b>Hb al alta</b>	10 (9-11)	9,6 (8,4-10,7)	0,238
<b>Anemia al alta</b>	123 (56,2)	115 (46,5)	0,031*

*Los datos se muestran como mediana y rango intercuartílico o como número y porcentaje.*

*\*: valores con significación estadística.*

**Tabla 50. Evolución de los pacientes transfundidos en el primer y segundo periodo (pre y postintervención).**

	Preintervención	Postintervención	p
<b>Mortalidad</b>	10 (14,9)	9 (19,6)	0,512
<b>Días de estancia en UCIP</b>	13 (6-33)	21,5 (8-40)	0,201
<b>Días de ventilación mecánica</b>	10 (4-24)	14 (6-39)	0,135
<b>Hb al alta</b>	10,3 (8,8-11,9)	9,7 (8,8-11,4)	0,184
<b>Anemia al alta</b>	29 (50,8)	19 (57)	0,533

*Los datos se muestran como mediana y rango intercuartílico o como número y porcentaje.*

*\*: valores con significación estadística.*



## 6. DISCUSIÓN

### 6.1 ANEMIA EN LOS NIÑOS EN ESTADO CRÍTICO

Nuestros resultados muestran que la prevalencia de anemia al ingreso en la UCIP es elevada, al igual que su desarrollo durante la estancia de los pacientes en la unidad, permaneciendo e incluso empeorando al alta. Existen pocos estudios en la literatura que hayan analizado estos datos en el niño crítico, encontrando unas cifras elevadas de anemia en la UCIP (hasta el 74% de los pacientes) y al alta (50-60%) (11–15).

#### 6.1.1 Anemia en niños en estado crítico y su relación con la edad

Varios estudios (14,15) describen que la proporción de niños anémicos al ingreso y al alta de UCIP mantiene la misma tendencia en los distintos grupos de edad, siendo mayor en niñas adolescentes y menor en lactantes de 1 a 5 meses. Sin embargo, la mediana de hemoglobina se mantiene similar en los distintos grupos de edad. Hassan encontró niveles similares de hemoglobina en todos los grupos de edad (215), sin existir anemia fisiológica en el lactante. Nuestros resultados coinciden con los estudios previos ya que el valor de Hb fue similar en todos los grupos de edad. Es posible que en nuestros resultados haya influido el elevado porcentaje de transfusiones previas al ingreso en la UCIP en los lactantes sometidos a cirugía cardiaca, quizás por no haber valorado la anemia fisiológica a esta edad.

La definición de anemia según los valores de hemoglobina por edad tiene sus limitaciones y muestra una importante variabilidad, no existiendo una definición universal de anemia para el paciente pediátrico (14,15,216) y aún menos para el paciente pediátrico crítico, siendo necesarios más estudios para definir estos umbrales.

### 6.1.2 Anemia al ingreso

Un 42,8% de nuestros pacientes presentaba anemia a su ingreso en la UCIP. Esta cifra es similar a la descrita por otros autores, que se resume en la tabla 51. Bateman et al. en un estudio prospectivo sobre 1000 pacientes en 30 UCIP de norteamérica encontró que el 33% de los niños con estancias superiores a las 48 horas presentaban anemia al ingreso (11). Nuestras cifras son algo mayores a pesar de incluir a un pequeño porcentaje de pacientes con ingresos menores de 48 horas, los cuales suelen presentar menor gravedad y mayores cifras de Hb al ingreso (14). La mayoría de los pacientes en el estudio de Bateman, ingresaron por causa no quirúrgica, predominando la respiratoria, a diferencia de nuestro estudio donde la mayoría fueron cirugías cardíacas y esto en parte podría explicar las diferencias.

Otros autores describen cifras algo mayores a las nuestras, y sus estudios no excluyen ingresos de menos de 48 horas. Demaret en un estudio unicéntrico prospectivo en Canadá en 2017 en una UCIP médica y quirúrgica con cirugía cardíaca, encontró que el 50,2% de los 679 niños estudiados presentaban anemia al ingreso (15). El mismo autor, en 2019 en un estudio retrospectivo en dos centros franceses médicoquirúrgicos sin cirugía cardíaca, encontró que el 62% de 2.983 niños críticos ingresaron con anemia (14). Allnut en el Reino Unido, en un estudio unicéntrico retrospectivo en 377 pacientes, encontró una cifra similar del 59,4% (13). En adultos, esta cifra de anemia al ingreso puede llegar al 66% de los pacientes (139).

En el estudio de Bateman, los pacientes con anemia al ingreso estaban más graves que los que desarrollaban anemia durante su ingreso y aún más que los que no presentaron anemia. Por otra parte, en ese estudio se encontró una mayor prevalencia de anemia en los adolescentes (11). Demaret en 2019 encontró que los pacientes anémicos al ingreso eran pacientes más mayores, más graves, con una causa de ingreso más frecuentemente

quirúrgica, y que requerían con más frecuencia ventilación mecánica o terapias de reemplazo renal (14). Nuestros datos también demuestran una mayor edad en los niños anémicos y una mayor gravedad al ingreso según PRISM III. No existieron diferencias significativas con el motivo de ingreso ni la patología de base.

**Tabla 51. Anemia al ingreso en la UCIP.**

<b>Estudio</b>	<b>Población de estudio</b>	<b>Porcentaje de anemia al ingreso</b>	<b>Pacientes con anemia al ingreso</b>
<b>Bateman et al. EE.UU y Canadá (11)</b>	1000 pacientes 30 UCIP	33%	Más graves que los que desarrollan anemia durante el ingreso y los no anémicos Mayor prevalencia en adolescentes
<b>Demaret et al. (2017) Canadá (15)</b>	679 pacientes UCIP médico-quirúrgica con cirugía cardíaca	50,2%	-
<b>Demaret et al. (2019) Francia (14)</b>	2983 pacientes Dos centros médico-quirúrgicos sin cirugía cardíaca	62%	Pacientes más mayores, más graves, motivo de ingreso quirúrgico, mayor necesidad de ventilación mecánica o terapias de reemplazo renal
<b>Allnut et al. Inglaterra (13)</b>	377 pacientes UCIP médico-quirúrgica sin cirugía cardíaca	59,4%	-
<b>Butragueño Estudio actual España</b>	351 pacientes UCIP médico-quirúrgica con cirugía cardíaca	42,8%	Pacientes más mayores y graves, sin diferencias en el motivo de ingreso ni la patología de base

### 6.1.3 Desarrollo de anemia en la UCIP

En nuestro estudio un 22,8% de los pacientes desarrollaron anemia durante su ingreso, lo que supone una prevalencia total de anemia de los pacientes en la UCIP del 66%. Estas cifras son similares a las encontradas en el estudio de Bateman, en el que el 74% de los pacientes presentaron anemia (11). Sólo el 26% en su muestra y el 33% de nuestros pacientes nunca presentaron anemia. Demaret en sus dos estudios también encontró que el 30,6% y el 38% de los pacientes no anémicos al ingreso desarrollaron anemia durante su estancia (14,15), cifras similares a nuestros resultados (39,4%). En otros estudios en adultos, la cifra de pacientes anémicos a los 8 días de ingreso llegó al 98% (217).

En el estudio de corte prevalencia de Hassan (215), que recoge 2389 niños críticos en 59 UCIP de 7 países, la mitad de los pacientes presentaron cifras de hemoglobina inferiores a 11 g/dl, y el 25% inferiores a 9,6 g/dl.

Nuestros datos muestran que el desarrollo de anemia en la UCIP es precoz, tras una mediana de solo 2 días y que solo el 12,1% de los pacientes presentaron clínica que se pudiese atribuir a la anemia.

Bateman encontró como factores de riesgo para desarrollar anemia tras 48 horas de ingreso en la UCIP la edad menor de 28 días, no recibir transfusiones durante las primeras 48 horas, la presencia de shock al ingreso, una puntuación PELOD > 11, tener una patología respiratoria y el motivo de ingreso “otros” que incluía causas gastrointestinales, endocrinas, renales o hematooncológicas (11). Este autor no encontró relación entre las pérdidas sanguíneas por extracciones durante los 2 primeros días y el desarrollo de anemia.

En nuestro estudio encontramos como factores independientes de riesgo relacionados con la aparición de anemia durante el ingreso una mayor puntuación en las escalas de

gravedad al ingreso y la presencia de patología cardíaca. Probablemente las diferencias en el tipo de pacientes incluidos en cada estudio puedan explicar estos resultados.

#### 6.1.4 Gravedad de la anemia

El peor valor de Hb durante el ingreso, 9,7 g/dl, fue similar al referido por otros autores como Demaret (9,9 g/dl) (14). Nuestro estudio es el primero en analizar el estado del paciente y soporte recibido coincidente con la peor cifra de Hb durante el ingreso en la UCIP. El valor más bajo se produjo en los primeros días de ingreso (mediana de 3 días, media de 6,6 días). Un 22% de pacientes presentaron anemia grave con Hb < 8 g/dl, pero solamente un 15% manifestaron alteraciones clínicas atribuibles a la anemia, ya que estas manifestaciones son muy inespecíficas y pueden ser debidas a otras causas. Por ello es importante realizar un seguimiento analítico protocolizado, sobre todo los primeros tres días del ingreso.

#### 6.1.5 Anemia al alta de la UCIP

El 56% de los pacientes en nuestro estudio fueron dados de alta de la UCIP presentando anemia, cifra que coincide con la referida en otros estudios en niños críticos (12–15,218) (tabla 52).

En el estudio de Jutras, un 53,3% de los pacientes tras cirugía cardíaca presentaron anemia al alta de la UCIP, siendo menor (24,6%) en los pacientes con patología cianógena (12). Demaret en sus dos estudios encontró porcentajes del 57,4% y 58,9% (14,15), Alnutt del 67,6% (13), y un pequeño estudio en India del 64,8% (219). Nuestro estudio incluye un alto porcentaje de pacientes cardiopatas, pero pese a ello no existieron diferencias en la tasa de anemia al alta con respecto los trabajos mencionados anteriormente. Solamente Ngo encontró cifras menores de anemia al alta (24%), aunque en su estudio excluyeron

pacientes con diversas patologías de base o sangrados (218). En el paciente crítico adulto, la presencia de anemia al alta es mayor, pudiendo llegar al 80% (220).

En nuestro estudio, la Hb al alta fue de 10,5 g/dl, siendo de 9,4 g/dl en los pacientes con anemia y 11,8 g/dl en los no anémicos. Otros estudios han referido cifras similares (13,15). En el estudio de Ngo, la cifra global al alta era mayor, 12 g/dl, siendo menor (8,4 g/dl) en los pacientes anémicos (218).

En nuestros pacientes, la Hb al alta disminuyó 0,7 g/dl con relación al ingreso, variaciones similares a las referidas por otros autores (13).

Respecto al grado de anemia al alta, Jutras encontró que un 34,4% de pacientes al alta presentaban una anemia moderada (8-11 g/dl), leve ( $> 11$  g/dl) un 19,2% y grave ( $< 8$  g/dl) un 3,7%, sin existir diferencias entre los motivos de ingreso (12). Ngo encontró un porcentaje similar de pacientes con anemia grave al alta (3,8%) (218). El porcentaje de anemia grave al alta en nuestro estudio es ligeramente superior (5%), presentando un 60% Hb  $< 11$  g/dl. Este porcentaje significativo de pacientes que se van de alta de la UCIP con una Hb  $< 8$  g/dl, subraya por una parte la importancia de realizar un seguimiento hematológico tras el alta de UCIP y posiblemente pueda ser también consecuencia de la política de restricción de las transfusiones.

Se podría presuponer que los niños más pequeños presentarían más frecuentemente anemia debido entre otras causas a la mayor repercusión de las extracciones de sangre por su menor volumen sanguíneo. Sin embargo, en nuestro estudio existió al alta un porcentaje mayor de niños anémicos en mayores de 12 años, y menor en lactantes de 12 meses, lo que concuerda con lo encontrado en otros estudios. Ngo encontró que los pacientes anémicos al alta también eran más mayores (218). Lo mismo ocurrió en los dos

estudios de Demaret (14,15) en los que la frecuencia de anemia al alta fue mayor en los adolescentes y menor en los lactantes, y en el estudio de Jutras en el que la anemia al alta era menos frecuente en los niños menores de 5 meses (12). Una posible hipótesis para estos hallazgos es que se aplique de forma diferente el umbral transfusional a los lactantes que a los niños más mayores, con una menor tolerancia a la anemia por parte de los clínicos en los niños más pequeños.

**Tabla 52. Anemia al alta de la UCIP según diversos trabajos publicados.**

<b>Estudio</b>	<b>Población de estudio</b>	<b>Porcentaje de anemia al alta</b>	<b>Hemoglobina al alta (g/dL)</b>
<b>Jutras et al. Canadá</b>	4750 UCIP médico- quirúrgica con cirugía cardíaca	50,9%	-
<b>Demaret et al. (2017) Canadá (15)</b>	679 pacientes UCIP médico- quirúrgica con cirugía cardíaca	57,4%	10,7 (global) 9,6 (anémicos) 12,2 (no anémicos)
<b>Demaret et al. (2019) Francia</b>	2983 pacientes Dos centros médico- quirúrgicos sin cirugía cardíaca	58,9%	9,5 (anémicos) 12,1 (no anémicos)
<b>Allnut et al. Inglaterra (13)</b>	377 pacientes UCIP médico- quirúrgica sin cirugía cardíaca	67,6%	10,2 (global) no proporcionado (anémicos y no anémicos)
<b>Ngo et al. (218) Canadá</b>	392 pacientes UCIP médico- quirúrgica sin cirugía cardíaca	24%	12 (global) 11,7 (no anémicos) 8,4 (anémicos)
<b>Butragueño Estudio actual España</b>	351 pacientes UCIP médico- quirúrgica con cirugía cardíaca	56%	10,5 (global), 9,4 (anémicos), 11,8 (no anémicos)

En varios estudios la gravedad clínica al ingreso se ha relacionado con la anemia al alta (12,15,218) La asociación entre gravedad de la patología del paciente crítico y la presencia de anemia se ha descrito ampliamente (11,218,221). En nuestro estudio, encontramos relación entre la puntuación de gravedad al ingreso y el desarrollo de anemia durante el ingreso, pero no con la anemia al alta.

En nuestro estudio no existió relación entre el motivo de ingreso y la anemia al alta, posiblemente por existir un elevado número de pacientes con cirugía cardíaca. En otros trabajos, el ingreso debido a cirugía no cardíaca fue un factor de riesgo de anemia al alta, encontrando Juras que el 70,3% de los pacientes con cirugía no cardíaca se van de alta con anemia, en comparación con el 53,3% de los sometidos a cirugía cardíaca o el 44,8% de los ingresados por motivo médico (12). Esto puede ser debido a que los niños con cirugías no cardíacas son en muchas ocasiones niños sanos con procesos agudos y mecanismos de compensación inalterados, y es posible que los clínicos toleren niveles más bajos de Hb en estos pacientes y por tanto reciban un menor número de transfusiones. La presencia de anemia al ingreso es el factor de riesgo independiente de anemia al alta más frecuentemente encontrado en otros estudios (12,14,15). Nuestros datos lo corroboran, existiendo también relación en el valor de Hb al alta con el de la Hb al ingreso y el peor valor de ésta durante el ingreso. Esto podría deberse en parte a la política de restricción de transfusiones con una mayor tolerancia de la anemia en los pacientes críticos (12).

Otros factores de riesgo descritos por otros autores son el diagnóstico oncológico, comorbilidades, trauma, trombopenia al ingreso, disfunción orgánica, elevación de creatinina y de reactantes de fase aguda, recibir transfusiones, así como la necesidad de inotrópicos, ventilación invasiva o técnicas de depuración extrarrenal (12,14,15).

Los factores de riesgo independiente de anemia al alta en nuestro análisis multivariante fueron la edad (con un OR de 9,8 para los mayores de 12 años respecto a lactantes), la presencia de anemia al ingreso, valores menores de 10 g/dl de Hb durante el ingreso y la disfunción hematológica. Por el contrario, estancias mayores a 30 días de ingreso se asociaron con menor prevalencia de anemia al alta. Podría ser que el haber detectado y tratado la anemia durante estos ingresos más prolongados, con tiempo suficiente para ver el efecto de tratamientos como el hierro intravenoso hayan contribuido a una menor cifra de anemia al alta en niños con estancias más largas.

Demaret en su estudio de 2017 encontró que la asociación más fuerte de la anemia al alta fue con la anemia al ingreso, siendo más frecuente en niños a partir de 12 años y sobre todo en mayores de 15 años (Odds ratio de 13,43), y menor en los lactantes de 1 a 5 meses (15). Estos autores sugieren que estas diferencias pueden deberse a que la causa de la anemia puede variar según la edad, así como la respuesta eritropoyética y el soporte nutricional y terapéutico (15). El otro factor de riesgo independiente identificado por este autor fue la cirugía no cardíaca como motivo de ingreso (15).

En el estudio del mismo autor de 2019 (14) también encontró que el factor de riesgo más importante fue la presencia de anemia al ingreso, con una variación por edad similar al estudio previo, con un OR de 28,98 para niños de 12-14 años y 23,67 para mayores de 15 años. El 81,6% de los pacientes anémicos al ingreso, frente al 24,7% de los no anémicos fueron dados de alta con anemia, cifras similares a las encontradas en nuestros pacientes (89% frente a 34%). Este autor también identificó como factores de riesgo independiente el motivo de ingreso quirúrgico, la elevación de creatinina y la PCR al ingreso y el tratamiento con terapia de reemplazo renal. Los pacientes con anemia al ingreso tuvieron un riesgo menor de anemia al alta si no tenían comorbilidad, tenían menos de 6 meses, habían recibido transfusión de hematíes o presentaban valores bajos de creatinina al

ingreso. En cambio, los pacientes no anémicos al ingreso tenían más riesgo de anemia al alta si asociaban trombocitopenia, elevación de PCR, recibían transfusiones de plasma, soporte inotrópico o ventilación mecánica (14).

Jutras encontró como factores independientes la anemia al ingreso (OR 6,51), la edad de 5-11 años y mayores de 15 años, el sexo femenino, la puntuación PELOD, la estancia en UCIP mayor a 24 horas, el recibir una única transfusión y el motivo de ingreso quirúrgico no cardíaco. Los pacientes de cirugía cardíaca presentaron un riesgo menor de anemia al alta (OR 0,84) (12).

La relación entre el recibir transfusiones de hematíes y otros hemoderivados y la anemia al alta difiere según los estudios. Demaret en 2017 encontró que la Hb al ingreso de los pacientes transfundidos era menor que la de los no transfundidos, reduciéndose esta diferencia al alta (15). Otros estudios en adultos encuentran resultados similares (139) por lo que podría parecer que las transfusiones de hematíes no tienen una gran influencia en la presencia o no de anemia al alta, aunque sería necesario analizar otros factores como el volumen de sangrado. Además, el efecto de una transfusión en la concentración de hemoglobina suele ser escaso y poco duradero en el paciente crítico (222,223), aunque esto también va a depender de la causa subyacente de la anemia y de si se pueden tratar otros factores que contribuyan a la disminución de la hemoglobina (hemólisis, déficit de hierro, déficit de eritropoyetina, aplasia medular). Por el contrario, Demaret en 2019 encontró un menor riesgo de anemia al alta en los pacientes anémicos al ingreso que recibieron transfusiones (14) y Jutras un riesgo mayor si recibían una transfusión, pero no si recibían dos o más transfusiones (12). En nuestro estudio, no se encontró relación entre la transfusión de hemoderivados y la anemia al alta.

Respecto a la influencia del tiempo de estancia en la UCIP, Demaret en 2019 no encontró relación entre la duración del ingreso y la anemia al alta, presentando cifras cercanas al

58% en todos los cuartiles ( $\leq 3$  días, 3-5 días, 5-9 días y  $\geq 9$  días), resultados muy similares a los nuestros. Aunque este estudio excluye a los pacientes con ingresos menores de 48 horas, constató que aquellos con ingresos cortos ( $\leq 3$  días) tienen porcentajes similares de anemia al alta y por lo tanto precisan seguimiento (14). Por el contrario Jutras encontró que el 12,7% de los pacientes anémicos al alta tenían ingresos menores a 24 horas, siendo la estancia mayor a 24 horas un factor de riesgo independiente de anemia al alta (12). En nuestro estudio no existieron diferencias en relación con el tiempo total de estancia en la UCIP, pero se encontraron diferencias entre distintas duraciones de ingreso. Los pacientes con ingresos prolongados (mayores a un mes) tuvieron menor riesgo de anemia al alta (35,2%) que los pacientes con ingresos menores a 7 días (59%). Esto podría explicarse por el hecho de que los pacientes que precisan ingresos tan prolongados son pacientes que se convierten en crónicos y tienen mayor tiempo para poder recuperar los niveles de hemoglobina.

#### 6.1.6 Pérdidas sanguíneas por extracciones

Varios estudios han relacionado las extracciones de sangre en unidades de críticos con el desarrollo de anemia (44,224). Los niños críticos, debido a su menor tamaño y volumen sanguíneo, son más vulnerables que los adultos al desarrollo de anemia yatrogénica secundaria a las extracciones, a pesar de usar técnicas de micromuestra. Bateman encontró que más del 73% de las pérdidas sanguíneas de los niños en la UCIP se deben a las extracciones de sangre, refiriendo una media de 3 extracciones diarias durante el ingreso en la UCIP, con un volumen medio de 2,7 ml por extracción, lo que suponen unas pérdidas de 0,32 ml/kg/día. El pico de extracciones lo sitúa en el segundo día de ingreso con una media de 7 extracciones (11).

En nuestro estudio encontramos un gran número de extracciones para analíticas y gasometrías, con un elevado volumen máximo de extracción, lo que supone la pérdida del 2,5% del volumen sanguíneo circulante del paciente en la semana con más extracciones, siendo esta pérdida mayor al 10% en un porcentaje considerable de pacientes (7%).

François en un estudio reciente sobre el impacto de las extracciones sanguíneas en la anemia en la UCIP (44), encontró un volumen medio de extracción total durante el ingreso de 3,9 ml/kg, representando un 5% del VSC, siendo de más del 10% en el 7% de los pacientes. Nuestros datos solo incluyen el volumen de extracción respecto a la semana con mayor número de volumen extraído, por lo que el volumen total durante el ingreso sería incluso mayor que el descrito por François. Estos resultados demuestran que las extracciones de sangre representan un factor muy importante de pérdidas sanguíneas en los niños en la UCIP y por tanto es necesario establecer políticas para intentar reducirlas. Varios factores han sido identificados con mayores pérdidas sanguíneas por extracciones en la UCIP. Bateman encontró una clara relación inversa entre la edad del paciente y el volumen de pérdidas sanguíneas por kg (11). En nuestro estudio, no existieron diferencias en el número de extracciones en relación a la edad, pero sí una relación inversa entre el volumen de extracción en ml/kg y la edad, siendo significativamente mayor en los menores de un año. En el estudio de Bateman (11), los pacientes con catéteres centrales presentaban de 2,3 a 4 veces más extracciones que los niños con vías periféricas. François también encontró un mayor volumen de extracción en los pacientes con vías centrales, y un mayor volumen de sangre desechada, suponiendo hasta un 26% de la sangre extraída (44). En su estudio, a los pacientes ingresados tras cirugía cardíaca y aquellos con shock, sepsis o necesidad de ventilación mecánica se les extraía un mayor volumen de sangre (44). Esto coincide con nuestros resultados, ya que también en nuestro estudio los

pacientes con soporte inotrópico, disfunción cardiovascular, respiratoria, hematológica, renal o hepática y soporte extracorpóreo son sometidos a más extracciones. Además, también encontramos una asociación clara entre el volumen de sangre extraído y la gravedad del paciente.

Respecto al impacto de las extracciones de sangre en la anemia de los pacientes, Bateman no encontró relación, aunque sugiere que podría ser debido al elevado número de pacientes que presentan anemia previamente (11). Este autor no analizó si las extracciones empeoran o no la anemia, pero encontró relación entre la cantidad de extracciones en los primeros días de ingreso y la necesidad de ser transfundido. Por el contrario, François encontró una relación clara entre el volumen de extracción y la anemia al alta, especialmente en aquellos con pérdidas mayores a 1 ml/kg en comparación con los de menos de 1 ml/kg (44). En nuestro análisis bivalente existió relación entre el volumen de extracción y la anemia al alta, pero esta relación no se mantuvo en el análisis multivariante.

#### 6.1.7 Comparación de la evolución en la UCIP entre los pacientes anémicos y los no anémicos

La presencia de anemia puede tener importantes consecuencias en el paciente pediátrico en estado crítico, presentando peor evolución e incluso mayor mortalidad (225), pudiendo afectar más a los pacientes con alteración cardiovascular (11,139). Nuestros resultados coinciden con los descritos por Bateman (11), mostrando que los pacientes que desarrollaron anemia presentaron más días de estancia en la UCIP y de ventilación mecánica que los que estaban anémicos al ingreso y los que no desarrollaron anemia. Demaret también encontró que los pacientes anémicos al alta presentaron más días de

ingreso hospitalario tras el alta de la UCIP, sin observar diferencias en la mortalidad hospitalaria (15).

Analizando la presencia de anemia global durante el ingreso en UCIP, nuestros resultados muestran que los pacientes con anemia presentaron más días de estancia en la UCIP y de ventilación mecánica, sin existir diferencias en la mortalidad, siendo la anemia un factor de riesgo independiente para una duración de ingreso mayor de 7 días.

Por todo ello, es importante diagnosticar la presencia de anemia y estudiar los factores de riesgo para poder actuar sobre ellos, y así realizar un tratamiento precoz.

#### 6.1.8 Anemia post UCIP

Existen pocos datos sobre la evolución de la anemia tras el alta de UCIP, en la que pueden intervenir múltiples factores como el seguimiento o no de una política restrictiva transfusional. En el estudio realizado por Demaret en 2017, se objetivó que un 54% de los pacientes tras su ingreso en la UCIP y la planta son dados de alta a domicilio con anemia, permaneciendo anémicos el 72% de los pacientes que se fueron de alta de UCIP con anemia, y desarrollando anemia en la planta un 21% de los pacientes que se fueron de la UCIP sin anemia (15). Allnut encontró que un 62,3% de los pacientes que fueron dados de alta de la UCIP a la planta presentaron anemia al alta del hospital (13). Pocos estudios han realizado seguimientos más prolongados. Maji et al en un estudio en India con un pequeño tamaño muestral, encontró que en 18 de los 25 pacientes (72%) que completaron el seguimiento, la anemia se resolvió en un periodo de 3 meses (219). Ngo realizó el seguimiento de 62 pacientes anémicos al alta de la UCIP, en los que un 69% persistía la anemia al alta hospitalaria y en el 31% restante se resolvió la anemia tras una mediana de 16,5 días tras su alta de cuidados intensivos (218). De los 43 pacientes que se fueron de alta con anemia, 28 completaron el seguimiento tras el alta del hospital, y todos

ellos presentaron resolución de la anemia tras 4-6 meses (218). Estos autores plantean que, aunque en su estudio no valoran el balance hídrico, la hemodilución que presentan los niños críticos podría tener un papel importante en la rápida recuperación de la anemia tras el alta de UCIP. Otros estudios en pacientes críticos adultos han encontrado que la anemia persistía en el 53% a los 6 meses, necesitando una mediana de recuperación de 11 semanas, y atribuyen esta lenta recuperación a mecanismos crónicos de inflamación y déficit de hierro (226,227). En consecuencia, aunque son necesarios estudios de mayor tamaño muestral, se debería realizar un seguimiento programado de los pacientes que presentan anemia tras el alta de UCIP para poder realizar medidas de tratamiento precoz. Muchos de los pacientes que precisan ingreso en la UCIP tienen patologías crónicas. En nuestro estudio el 77% de los pacientes presentaba una patología de base, en su mayoría cardiopatías. La presencia de estas condiciones puede contribuir a desarrollar o perpetuar la anemia (228–230). La mayor supervivencia de los pacientes en la UCIP, con frecuentes morbilidades crónicas (231,232), junto con un aumento de la adopción de políticas transfusionales restrictivas, podría aumentar la prevalencia de anemia en la UCIP y al alta de ésta (158,219,233). Debido a ello, y a la asociación entre la anemia y efectos adversos a largo plazo en el niño y el adulto, incluyendo peor calidad de vida y peores resultados cognitivos, inmunológicos y de disfunción orgánica (23,226,227,234–237), es importante detectar la presencia de anemia al alta de la UCIP, y realizar un seguimiento posterior de la misma, para valorar cual es el tratamiento más adecuado y evaluar el impacto de la misma.

## **6.2 TRANSFUSIONES EN LAS UCIP**

### **6.2.1 Incidencia y epidemiología de las transfusiones en las UCIP**

En nuestro estudio fueron transfundidos el 19,4% de los pacientes ingresados en la UCIP.

Esta cifra elevada es similar a la encontrada en otros estudios como el de Kneyber (22,7%) (102) o el de Demaret (17,1%) (100). Otros autores describen cifras mayores, entre un 30 y un 50% de pacientes transfundidos en UCIP (11,221). Cifras menores (10-14%) describen otros autores como Jutras (12), Dallman (99) y Armano (221). Estos datos demuestran una importante variabilidad en la práctica transfusional, con diferencias importantes entre centros.

En un estudio reciente publicado a finales de 2023 por Raasveld et al. realizado en adultos críticos en más de 30 países y 6 continentes (estudio InPUT), se objetivaron unas tasas de transfusión del 25%, similar a los datos de nuestro estudio (161).

La mayoría de los niños que son transfundidos reciben una única transfusión. En nuestro estudio, la mitad de los niños fueron transfundidos una única vez, datos similares a los referidos por Bateman (38%) y Kneyber (58,2%) (11,102). Un porcentaje importante de pacientes (20%) recibieron 4 o más transfusiones, coincidiendo con lo encontrado por Bateman en el que el 21% de los niños críticos recibieron 4 o más transfusiones (11).

Nuestros resultados demuestran una predominancia de transfusiones en los primeros días de ingreso, ya que la primera transfusión se recibió en las primeras 24 horas en el 41,2%, de los casos y en el 59% en las primeras 48 horas. Estos resultados también coinciden con los de los estudios de Bateman o Demaret en los que el 75% de las transfusiones se administraron en las primeras 48 horas de ingreso (11,100), Salvin en niños tras cirugía cardíaca en el que el 89% se transfundieron en las primeras 48 horas (104) o Armano, el 87% en los primeros 3 días (221). Sin embargo, en nuestro estudio casi un cuarto de las transfusiones se administraron después de los 7 días de ingreso, en comparación con solo el 4% en el estudio de Bateman (11).

La predominancia de las transfusiones precoces pone de manifiesto que, para intentar disminuir la necesidad transfusional, debe ponerse el foco en la prevención de las pérdidas

sanguíneas y en la prevención y tratamiento de la anemia, empezando desde el manejo preingreso y perioperatorio en los casos de cirugía electiva (238). Tratamientos como la eritropoyetina o el hierro intravenoso podrían mejorar la anemia del paciente crítico durante su ingreso en la UCIP y tras el alta (62,70,91), pero su impacto en la disminución de las transfusiones es aún hoy incierto (69,74), lo que podría deberse en parte al menor número de transfusiones que se realizan fuera del periodo inmediato de ingreso.

### 6.2.2 Factores de riesgo para recibir una transfusión

Los pacientes pediátricos transfundidos son generalmente niños más pequeños que los no transfundidos (98), lo que se mantiene en los pacientes críticos (11,221). En nuestro estudio los lactantes fueron transfundidos más frecuentemente que los niños mayores. En el análisis multivariante, los menores de 12 meses tenían un riesgo 3 veces mayor de recibir una transfusión. Bateman encontró también mayor tasa de transfusiones en los menores de 2 años (11), siendo el riesgo 2,4 veces mayor en neonatos y 1,3 veces mayor en lactantes y niños menores de 2 años (11). Lo mismo refiere Dallman (99) y también Demaret, que encuentra un riesgo 2,43 veces mayor en los menores de un año (100).

La mayor gravedad al ingreso se ha asociado con mayor incidencia de transfusiones (104), lo que también encontramos en nuestro estudio al analizar las 3 escalas de gravedad al ingreso. Bateman objetivó un mayor PRISM III en los niños transfundidos, siendo el riesgo mayor en aquellos con PRISM mayor de 5 (11), coincidiendo con lo encontrado con Armano, OR 2,25 para PRISM mayor de 5 y de 4,83 para PRISM mayor de 10 (221). En nuestro estudio una puntuación mayor de 5 en esta escala no se relacionó con un mayor riesgo de transfusión.

En nuestro estudio la presencia de anemia, el valor de Hb bajo al ingreso y la aparición de anemia durante el ingreso fueron más frecuentes en los niños transfundidos. Bateman también refiere una mayor incidencia de anemia en los pacientes transfundidos (24% frente a 7%) (11). En nuestro estudio los pacientes con anemia al ingreso tuvieron 3 veces más riesgo de recibir hemáties. Una anemia moderada ( $Hb < 10$  g/dl) se asoció a un riesgo 7 veces mayor de recibir una transfusión, describiendo Bateman un OR de 2 para Hb de 7-10 g/dl y de 7,5 para cifras menores a 7 g/dl (11). Armano describe un riesgo 13 veces mayor cuando la Hb desciende de 9,5 g/dl durante el ingreso (221), y Demaret, encuentra un riesgo 61 veces mayor cuando la Hb desciende por debajo de 7 g/dl (100).

La disfunción multiorgánica también aumentó el riesgo de transfusión (OR 3,1), coincidiendo con lo referido en otros estudios, como el de Dallman (OR 5,71) o Armano (OR 2,06) (99,221). La disfunción cardiovascular también se ha descrito como un factor de riesgo independiente en otros estudios (100).

Los pacientes críticos pediátricos son sometidos a numerosas extracciones de sangre suponiendo una gran pérdida sanguínea debido al menor volumen sanguíneo que presentan los niños y en especial los lactantes (11). En nuestro estudio se objetivó una relación entre la cantidad de extracciones de sangre y las transfusiones, siendo significativamente mayor en los transfundidos, manteniéndose como factor de riesgo independiente. En el estudio de Bateman, los pacientes transfundidos también tuvieron mayores pérdidas sanguíneas diarias por extracciones (1,6 frente a 0,2 ml/ kg) (7), siendo un factor predictivo en el análisis multivariante. Estos resultados sugieren la importancia de llevar a cabo medidas que garanticen la disminución de las extracciones sanguíneas y

de optimizar la técnica con medidas como el uso generalizado de micromuestras, o la monitorización no invasiva de Hb o saturación venosa (44,203).

Otros factores asociados a la transfusión en nuestro estudio fueron la patología cardíaca, la cirugía cardíaca y el motivo de ingreso cardiovascular o shock, aunque no se objetivaron diferencias en el análisis multivariante. El diagnóstico cardiovascular y la presencia de shock fueron frecuentes en los pacientes transfundidos en el estudio de Bateman (11), así como el ingreso tras trauma y la patología oncohematológica. Dallman también describe el shock y el fallo respiratorio como factores asociados a la transfusión (99) y Armano encuentra un riesgo 8 veces mayor de recibir una transfusión en los pacientes con motivo de ingreso cardíaco (221). Los pacientes cardiopatas presentan más riesgo de ser transfundidos (100) debido a sus condiciones fisiológicas y riesgo de sangrado (176,239). Otros estudios encuentran cifras entre el 27% y el 74% de niños transfundidos tras cirugía cardíaca (104,109,240). Los pacientes cianógenos presentan tasas de transfusión especialmente elevadas, habiendo sido transfundidos en nuestro estudio el 31% de los pacientes cardiopatas no cianógenos y el 55% de los cianógenos. En otros estudios se han descrito tasas de transfusión entre el 37,5% y el 53,6% en los pacientes con cardiopatía cianógena (100,221), significativamente mayores que en los pacientes no cianóticos.

### 6.2.3 Motivo transfusional

El motivo más frecuente para indicar las transfusiones fue la presencia de una Hb disminuida. Esto coincide con lo descrito por otros autores tanto en niños (11,100) como en adultos (161).

El sangrado como motivo transfusional estuvo presente en el 17,3% de nuestras transfusiones, coincidiendo con otros estudios en niños 16% (11) y adultos 28% (161).

En nuestro estudio hubo diferencias en la Hb previa entre los transfundidos por Hb baja y por el resto de causas, al igual que describe Bateman (11).

Otros motivos distintos a la Hb baja como la inestabilidad hemodinámica o el objetivo de mejorar la entrega de oxígeno fueron mucho menos frecuentes en nuestro estudio y en otros (100). En el estudio InPUT en adultos se tuvieron en cuenta otros factores como la hipotensión (42%), taquicardia (27%) o el aumento de lactato (18%), aunque en ese estudio en el 40% de los casos no se describieron factores fisiológicos que apoyaran la decisión transfusional (161).

El hecho de que el principal motivo de transfusión sea el valor de Hb hace necesario el establecer los límites de Hb en los que se debería indicar una transfusión, y al mismo tiempo implementar estrategias como la transfusión guiada por objetivos para ayudar a los clínicos en su decisión y disminuir la variabilidad en la práctica (241).

#### 6.2.4 Política restrictiva frente a liberal. Umbrales de hemoglobina transfusionales

El umbral transfusional en nuestro estudio preintervención fue de 8,6 g/dl, sin diferencias entre las primeras y sucesivas transfusiones, ni entre pacientes con sangrado o sin hemorragia. Este valor de Hb es superior a las recomendaciones actuales que indican que umbrales transfusionales de Hb de 7 g/dl son igual de seguros que políticas más liberales (158,162).

Otros estudios encontraron niveles de Hb pretransfusional similares, 8,8 g/dl en el de Armano de 2005 (221) y 8,3 g/dl en el de Jutras 2018 (12). Bateman describe cifras mayores en 9,7 g/dl (11) así como Akyildiz refiere una Hb pretransfusional inferior de

7,4 g/dl (242). En el estudio InPUT de adultos, esta cifra se sitúa en 7,7 g/dl (161). En nuestro estudio preintervención, el 86% de las transfusiones se indicaron con una Hb mayor de 7 g/dl, un porcentaje mayor a otros estudios donde esta cifra es del 58% (100). Los niños menores de 12 meses, los pacientes más graves, los cardiópatas y los pacientes ingresados tras cirugía cardíaca, shock o motivo cardiovascular se transfundieron con niveles de Hb más elevados que el resto de los pacientes. La alteración en los parámetros de perfusión como el lactato, la saturación venosa o el índice de extracción no influyeron en el umbral de transfusión de hemoglobina. Bateman también describe que los niños más pequeños, los ingresados tras cirugía o trauma y los más graves son transfundidos con mayores niveles de Hb pretransfusionales (11).

Desde hace más de dos décadas, existe evidencia de que una política restrictiva de transfusiones podría ser beneficiosa para el paciente (186). Las transfusiones se han asociado a peores resultados, pero debido a que los pacientes más graves suelen recibir más transfusiones, los estudios observacionales podrían estar limitados por sesgos de confusión por indicación. Sin embargo, estudios aleatorizados en adultos han mostrado que la estrategia restrictiva mejora los resultados de los pacientes o es al menos no inferior a una estrategia liberal (131,143,186,243–249).

En el paciente pediátrico la evidencia es más limitada. El estudio TRIPICU (Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units), fue el primer estudio randomizado que comparó ambas estrategias transfusionales en el paciente pediátrico crítico (162), siendo uno de los escasos estudios disponibles junto con los estudios de pacientes tras cirugía cardíaca (250,251). Recientemente, se han publicado dos importantes estudios

randomizados en neonatos prematuros, mostrando que las políticas restrictivas serían seguras incluso en estos pacientes tan vulnerables (252,253).

En el estudio TRIPICU una estrategia restrictiva con umbrales de Hb de 7 g/dl en niños críticos estables fue no inferior a una estrategia liberal de Hb de 9,5 g/dl, sugiriendo que probablemente las transfusiones por encima de 7 g/dl en estos pacientes no sean útiles (162).

Podría ser esperable una relación entre la gravedad de los pacientes y el beneficio de las transfusiones. Sin embargo, en el estudio TRIPICU, la estrategia liberal no se asoció con una menor incidencia o progresión de la disfunción orgánica ni siquiera en los pacientes con PRISM más elevado. Tampoco se observaron diferencias en cuanto a mortalidad, infecciones nosocomiales, ventilación mecánica o tiempo de estancia (162). En un subestudio de los pacientes con sepsis encontraron resultados similares (254).

Sin embargo, la recomendación de no transfusión en pacientes críticos si la Hb es mayor de 7 g/dl solo puede aplicarse a los pacientes estables, pero no se sabe si podría aplicarse también a pacientes con estancias menores a 24 horas, con edad menor de 3 días o mayor de 14 años y pacientes inestables hemodinámicamente o con sangrado activo.

Numerosas guías internacionales coinciden en las indicaciones de no transfundir a pacientes críticos estables cuando la Hb está por encima de 7 g/dl (181). Las guías TAXI “Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative” de 2018 recomiendan no transfundir en pacientes críticos estables si la Hb es mayor de 7 g/dl y se posicionan en contra de hacerlo si la Hb es superior a 9 g/dl en pacientes postquirúrgicos, con fallo respiratorio, sepsis, sangrado que no amenace la vida o con terapias de reemplazo renal (158). En pacientes con traumatismo craneoencefálico agudo, oncológicos, con cardiopatías, SDRA grave y ECMO indican que podrían ser necesarios

umbrales más elevados de Hb guiados por el juicio clínico y los parámetros fisiológicos (158). Asimismo, recomiendan transfundir a todo paciente en el que la Hb disminuya de 5 g/dl. En los pacientes con cifras entre 5 y 7 g/dl las guías TAXI recomiendan valorar la transfusión de acuerdo al juicio clínico del médico responsable (158).

Las guías de la European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC) publicadas en 2023 recomiendan utilizar las guías TAXI y se oponen a que los niños hemodinamicamente estables reciban una transfusión con Hb por encima de 7 g/dl, al igual que las guías británicas del “British Committee for Standards in Haematology”, (BSCH) (169,170). Las guías “Canadian Blood Service” de 2017, recomiendan transfundir con cifras menores de 7 g/dl cuando existe clínica de anemia asociada, ya que describen que no hay un valor de Hb que por sí solo indique la necesidad transfusional, siendo la indicación la prevención o el tratamiento de los signos o síntomas de una adecuada entrega de oxígeno a los tejidos (171). Recientemente las guías de la American Association of Blood Banks (AABB) incluyen recomendaciones para el paciente crítico pediátrico, indicando también cifras menores de 7 g/dl (94).

Sin embargo, todas estas guías no dan recomendaciones del límite de Hb a utilizar en el paciente inestable. Los intensivistas, pueden creer que en los pacientes inestables son necesarios niveles de Hb más elevados, pero no hay apenas evidencia que demuestre este supuesto. Probablemente no se pueda establecer ningún valor concreto sino que la mejor manera de tomar una decisión sea de forma individualizada mediante una valoración global y una transfusión dirigida por objetivos, con la meta de conseguir mejorar unos parámetros fisiológicos y no con el mero fin de aumentar el nivel de Hb (157,241).

A pesar de estas evidencias y recomendaciones, los clínicos continúan indicando transfusiones con valores de Hb superiores, persistiendo una importante variabilidad con

grandes diferencias individuales, entre especialidades médicas y países (161), lo que traduce que la implementación de estas recomendaciones está siendo lenta (158).

El primer estudio pediátrico que analizó el valor de Hb al que indicarían una transfusión los médicos intensivistas pediátricos fue publicado por Laverdière en 2002 (255), encuestando a médicos de Canadá, Bélgica, Francia y Suiza. El valor de Hb variaba entre 7 a 13 g/dl para cada uno de los 4 escenarios planteados (bronquiolitis, shock séptico, trauma y postoperatorio de cirugía de Fontan), sin existir diferencias entre los facultativos canadienses y los europeos. Un estudio similar publicado dos años después en los miembros de la Sociedad Europea de Cuidados Intensivos (ESPNIC) corroboró la importante variabilidad entre clínicos, mostrando umbrales de 7 a 12 g/dl para los 4 supuestos clínicos (256). Du Pont-Thibodeau y colaboradores repitieron la misma encuesta de Laverdière 10 años después, mostrando una tendencia hacia el uso de estrategias más restrictivas aunque se estimó que entre el 54-91% de los pacientes estables recibirían una transfusión con niveles de Hb por encima de 7 g/dl (239), lo que confirma que la sobretransfusión de hematíes es un problema frecuente, y probablemente más común en niños que en pacientes adultos.

#### 6.2.4.1 Pacientes cardíacos

Los pacientes cardíacos son transfundidos más frecuentemente que otros niños críticos, y con niveles de Hb generalmente superiores. Los cianóticos en particular, han sido tradicionalmente transfundidos para mantener niveles tan altos como 15 g/dl como recomendaban algunas guías hace dos décadas (257).

En nuestro estudio el nivel de Hb al que fueron transfundidos fue de 8,8 g/dl para los cardiopatas no cianógenos y de 9 g/dl para los cianógenos. Demaret encuentra un valor de 8 para los pacientes no cianógenos y de 9,7 g/dl para los cardiopatas cianógenos (100)

y Jutras de 9,8 g/dl para los pacientes cardíacos, siendo de 11,3 g/dl para los pacientes cianógenos (12).

Nuestras cifras no son muy elevadas siendo adecuadas para el paciente cianógeno, y más elevadas de las recomendadas actualmente para los pacientes con cardiopatías no cianógenas (176,178).

Varios estudios en pacientes cardíacos adultos sugieren un efecto protector sobre la mortalidad la indicación de transfusión con Hb por debajo de 8 g/dl, y que umbrales mayores podrían asociarse a mayor mortalidad, eventos isquémicos y peor evolución (244,245)

Los estudios aleatorizados sobre política transfusional en niños son muy escasos, y más aún en el paciente cardíaco, pero un metaanálisis concluye que las políticas restrictivas son al menos igual de seguras que las liberales, tanto en las cardiopatías no cianógenas como en las cianógenas (163), aunque los datos deberían ser avalados por una mayor evidencia.

En el subanálisis de Willems del estudio randomizado TRIPICU, se incluyeron 125 niños con cardiopatías (estables y no cianógenos), no encontrando diferencias significativas entre la política restrictiva y la liberal en cuanto a disfunción orgánica, tiempo de estancia o mortalidad (258).

De Gast-Bakker et al. realizaron un estudio randomizado en 107 niños no cianóticos transfundiendo según Hb de 8 o 10,8 g/dl, y encontraron que la política restrictiva era igual de segura en cuanto a duración de ventilación mecánica y de estancia en la UCIP y efectos adversos (250).

Otro pequeño estudio randomizado realizado en el postoperatorio de niños tras cirugía cardíaca encontró que la política restrictiva (8 g/dl frente a 10 g/dl de Hb) era al menos igual de segura que la liberal (259).

En los pacientes cianógenos se suelen indicar transfusiones con niveles de hemoglobina más elevados que en otros pacientes cardiopatas (109) asumiendo la peor tolerancia a la hipoxia de los pacientes con cardiopatías cianógenas. Sin embargo, en ocasiones estos pacientes son transfundidos para conseguir objetivos de hemoglobina más elevados de lo necesario (163). Por el contrario, una política transfusional muy restrictiva o inadecuada podría comprometer el aporte de oxígeno a los tejidos.

En el estudio randomizado de Cholette en 60 niños con cardiopatía cianógena (pacientes sometidos a intervenciones de Glenn o Fontan), encontraron que estos pacientes no se benefician de políticas transfusionales liberales, ya que no existieron diferencias entre los umbrales transfusionales de 13 g/dl o 9 g/dl en cuanto a los niveles de lactato, contenido de oxígeno arteriovenoso y arteriocerebral. Además, aunque el estudio no tuvo suficiente potencia estadística, la mortalidad, duración de estancia y de ventilación mecánica y el soporte inotrópico fueron similares con ambas estrategias (251).

En el estudio randomizado más reciente, que incluyó pacientes menores de 10 kg sometidos a cirugía cardíaca con reparaciones biventriculares y paliativas, comparando la estrategia restrictiva postoperatoria (Hb de 7 g/dl en reparación biventricular y 9 g/dl en estadios paliativos) frente a la liberal (Hb de 9 g/dl en reparación biventricular y 12 g/dl en estadios paliativos), no existieron diferencias en el lactato, la diferencia arteriovenosa de oxígeno, el tiempo de estancia o la mortalidad (260).

En el metaanálisis realizado sobre estos estudios descritos, se objetivó un menor tiempo de ventilación mecánica con la estrategia liberal en los pacientes cianógenos, sin diferencias en otros marcadores de evolución (163).

Por tanto, con la evidencia disponible, las guías recomiendan niveles de Hb de 7 g/dl para pacientes no cianóticos estables, aumentando esta cifra a 8 g/dl cuando se asocien síntomas de anemia o umbrales de 7-9 g/dl según la reserva cardíaca cuando no se haya corregido la cardiopatía. Para pacientes cardiopatas cianógenos estables, el límite recomendado se ha establecido en 9 g/dl (94,158,176,178). Para pacientes con hipertensión pulmonar o miocardiopatía congénita o adquirida la indicación tendrá que estar basada en el juicio clínico aunque no hay evidencia que mantener niveles por encima de 10 g/dl sea beneficioso para el paciente (176).

Fuera de las unidades de cuidados intensivos, los pacientes cardíacos son también frecuentemente transfundidos previo a su ingreso durante las cirugías con circulación extracorpórea (261). Esto es debido a factores como la complejidad de la cirugía, la hipotermia o el riesgo aumentado de sangrado, mostrando estudios que el 100% de los niños menores de 12 meses reciben una transfusión durante estas intervenciones (177). Las recomendaciones de Hb durante estas cirugías se han situado en al menos un hematocrito del 24% (8 g/dl) para pacientes no cianóticos (261), una cifra todavía lejos de las habitualmente manejadas en la práctica clínica en muchos centros. Esta recomendación se basa en dos estudios randomizados en niños sometidos a reparación biventricular que demuestran mejores resultados y desarrollo neurológico con estas cifras (262–264). Otros estudios en niños testigos de Jehová muestran que con un objetivo de Hb durante la cirugía de 7 g/dl es posible la cirugía sin sangre en el 36% de los pacientes de entre 6-18 kg y en el 81% de los pacientes de más de 18 kg, sin observarse efectos adversos, aunque no se han evaluado posibles impactos en el neurodesarrollo (265).

Los pacientes cardíacos, al ser una población con una alta tasa de transfusiones, pueden estar más expuestos a los riesgos de las transfusiones. Algunos estudios como el de Long, muestran que los pacientes cardíacos que presentaban cifras mayores de Hb

postoperatorias (hematocrito mayor del 38% en los no cianóticos y del 42% en los cianóticos) presentaban mayor mortalidad y complicaciones (mayor tiempo de estancia, tiempo de ventilación mecánica y más días de tórax abierto) (266). En nuestro estudio, la Hb media al ingreso en los pacientes tras cirugía cardíaca se situó en 11,3 g/dl, pero no hemos analizado la asociación con su evolución.

Por todo ello, deben realizarse estrategias específicas para un manejo hematológico más adecuado del paciente cardíaco, incluyendo una optimización de la Hb preintervención, reducción del sangrado, corrección de la coagulopatía, correcta hemostasis, medidas de ahorro de sangre y políticas restrictivas (163).

#### 6.2.4.2 Pacientes en ECMO y con técnicas de depuración extrarrenal continuas

Un porcentaje significativo de las transfusiones se realizaron en pacientes con circuitos extracorpóreos, sin objetivarse diferencias en la Hb pretransfusional en pacientes con y sin terapias extracorpóreas. La eficiencia en términos de transporte de oxígeno de las membranas oxigenadoras de polimetilpenteno de ECMO actuales es muy elevada. Sin embargo, en presencia de anemia severa esta eficiencia puede disminuir debido a que el glóbulo rojo circulará por el centro de las fibras oxigenadoras sin entrar en contacto con la membrana, dificultando la difusión de gases (267). Además, los pacientes en ECMO tienen un riesgo aumentado de recibir transfusiones, debido a la patología condicionante de la terapia, la hemodilución, anticoagulación, y la coagulopatía y disfunción plaquetaria inducida por el circuito (268). Este aumento de las transfusiones es mayor en niños que en adultos en ECMO, sin diferencias entre niños y neonatos (269). En un estudio publicado en 2018 realizado en nuestro centro en 100 pacientes en ECMO, el 97% de los

pacientes precisaron transfusiones de hematíes en los primeros 3 días, con un volumen administrado de 34 ml/kg/día (107). La indicación de ECMO por imposibilidad de salida de circulación extracorpórea tras intervención quirúrgica y la canulación transtorácica se asociaron de forma independiente con la transfusión de hematíes (107).

No se ha establecido claramente cuál debe ser el umbral transfusional en estos pacientes, existiendo gran variabilidad, desde hematocritos menores al 25% hasta superiores al 40% (270). El nivel de Hb pretransfusión de los pacientes en ECMO en nuestro estudio fue de 8,9 g/dl, lo que se sitúa en un punto intermedio, habiéndose descrito umbrales de Hb restrictivos de hasta 7 g/dl sin efectos adversos (271,272). Las guías de la ELSO (Extracorporeal Life Support Organization) recomiendan cifras más altas (hematocrito del 40%), sin establecerse recomendaciones específicas de Hb en las guías TAXI en los pacientes con ECMO o con asistencia ventricular (180).

Los pacientes con TDEC también presentan un riesgo elevado de recibir transfusiones. En un estudio previo realizado en nuestra UCIP en 87 pacientes con TDEC el 87% de recibieron transfusiones de hematíes, con una media de 27,8 ml/kg por día de tratamiento (106). Las guías TAXI tampoco ofrecen recomendaciones específicas para pacientes con TDEC debido a la falta de evidencia. Por ello, serían necesarios estudios aleatorizados para poder establecer la mejor estrategia en los pacientes con necesidad de circuitos extracorpóreos.

#### 6.2.5 Otros desencadenantes transfusionales. Transfusión guiada por objetivos

Las transfusiones deberían ser indicadas de forma individualizada, atendiendo a los signos y síntomas de cada paciente, los valores de los parámetros de perfusión tisular y la patología de base de cada paciente (118,241). De esta forma, se debería valorar la

transfusión cuando la anemia produzca una disminución en la entrega de oxígeno que pueda producir daño al paciente y teniendo en cuenta que los riesgos asociados a la transfusión no superen a los de la anemia.

De esta manera, la Hb no debería por sí sola ser el motivo de transfusión, sino que debe realizarse una cuidadosa valoración global del paciente (118). Una revisión Cochrane de 2021 sobre desencadenantes transfusionales subraya que la limitación principal de los estudios de estrategia transfusional es que comparan dos umbrales de Hb y puede que no identifiquen el umbral adecuado transfusional para cada paciente en particular (273). La Hb puede no ser el marcador más importante de transfusión ya que cada paciente presenta mecanismos fisiológicos distintos de adaptación a la anemia. El no utilizar únicamente el valor de Hb viene respaldado por estudios que han demostrado que en pacientes sanos, una anemia crónica de hasta 3,5 g/dl puede ser bien tolerada (274). Es por tanto la presencia de repercusión clínica de la anemia y otros factores de riesgo lo que debe determinar la indicación de transfusión.

Al valorar la condición del paciente en la decisión clínica de transfundir o no, en una encuesta realizada a intensivistas pediátricos, se enumeraron más de 27 ítems que podrían tenerse en cuenta a la hora de pautar una transfusión, incluyendo la edad menor de 1 año, la gravedad del paciente, las alteraciones respiratorias, alteraciones cardiovasculares, el valor de lactato, la presencia de coagulopatía, sangrado, alteraciones en la hematopoyesis, cirugía, procedimientos invasivos y circuitos extracorpóreos (118,255). En adultos también se han tenido en cuenta otros marcadores como la hipotensión, taquicardia o el aumento de lactato (161).

Son necesarios estudios que ayuden a determinar cuáles deberían ser los objetivos transfusionales adecuados y qué parámetros y valores deberían indicar una transfusión (118).

A pesar de esta falta de algoritmos de decisión que incluyan parámetros fisiológicos, se ha recomendado la utilización de parámetros hemodinámicos, electrocardiograma, marcadores de perfusión como el ratio de extracción de oxígeno, el lactato o la saturación venosa de oxígeno junto con tecnologías como la espectrometría somática y cerebral (118,241,275,276).

El ratio de extracción de oxígeno es uno de los indicadores de hipoxia anémica, y se ha utilizado como indicador transfusional en algunos estudios en adultos y en niños cuando aumenta por encima del 30-40%, y podría servir para reducir el número de transfusiones (277–279).

La saturación venosa de oxígeno es otro marcador propuesto para guiar la transfusión (167), ya que un incremento en la demanda de oxígeno suele producir disminución en los niveles de este parámetro, aunque en ocasiones puede mantenerse inalterado a pesar de importantes déficits de oxigenación por la influencia de otros mecanismos compensadores (276). Cuando disminuye en situaciones de anemia normovolémica suele indicar que los mecanismos compensatorios para mantener el aporte de oxígeno fallan, pudiendo servir de indicador para guiar la transfusión. Un estudio en pacientes neuroquirúrgicos demostró que niveles de saturación venosa por debajo del 70% podían ser adecuados para indicar una transfusión (212), mostrando otros estudios que solo se producen aumentos en la saturación venosa postransfusión cuando los valores previos están por debajo del 65-70% (167,213,280). Dos estudios en niños y adultos con sepsis y shock séptico mostraron beneficio al transfundir con el objetivo de mantener una Hb por

encima de 10 g/dl cuando la saturación venosa disminuye del 70% tras la realización de las primeras medidas (164,165).

La espectrometría cercana al infrarrojo o NIRS también se ha propuesto como indicador transfusional (276). Varios estudios incluyendo pacientes prematuros, han objetivado que la oximetría somática y cerebral podría reflejar la hipoxia tisular de forma más adecuada que la Hb (281,282). Sin embargo, hay pocos estudios realizados en poblaciones pediátricas. Un estudio realizado en niños con escoliosis encontró una asociación entre una disminución de un 15% en la oximetría cerebral con menores valores de Hb y de tensión arterial (283). En una revisión sistemática de 69 estudios en los que se utilizó este marcador para guiar la transfusión, se concluyó que, para los pacientes con trauma, este método podría tener una baja sensibilidad y alta especificidad para guiar la transfusión. En pacientes con cirugía cardíaca, neurocirugía o neonatos, su utilización podría disminuir las transfusiones aunque sin tener un impacto en la evolución de los pacientes (284).

El valor de lactato puede ser útil para guiar la indicación transfusional, al evaluar una perfusión tisular comprometida en los pacientes anémicos (285,286). Sin embargo, no existen estudios clínicos randomizados que apoyen su uso, y hay que tener en cuenta que los niveles de lactato pueden verse influidos por otros factores lo que reduce su especificidad, y que su elevación puede ser una manifestación tardía en la anemia (275,276).

Otros estudios han analizado el impacto de otros parámetros. Fogagnolo encontró que los pacientes con transfusiones realizadas con una diferencia arteriovenosa de oxígeno de 3,7 ml mostraban una menor mortalidad. Los resultados fueron similares con un índice de extracción de oxígeno del 29%, sin objetivar diferencias utilizando una saturación venosa del 71,5% como predictor (287).

Ozakin ha desarrollado una escala de puntuación combinada con valores de lactato, déficit de base y tensión arterial sistólica para predecir la necesidad de recibir una transfusión durante las 24 horas posteriores al ingreso en pacientes adultos con politraumatismo (288). El desarrollo de nuestra escala de puntuación tiene como objetivo optimizar la decisión transfusional, incorporando los parámetros que mostraron un impacto en el modelo y que reflejan la perfusión tisular como es el lactato y la saturación venosa, y el índice inotrópico que es un reflejo del estado hemodinámico del paciente. Es necesaria la validación de esta escala de puntuación en otras poblaciones.

#### 6.2.6 Efecto de las transfusiones

La transfusión solo será eficaz si consigue mejorar la evolución del paciente, pero el establecer una relación causa-efecto es compleja (118). Además, aunque la transfusión aumente el contenido de oxígeno en la sangre, el aumento de la cifra de la Hb no garantiza una mejoría, ya que la tolerancia a la anemia en los niños se basa en la entrega de oxígeno a los tejidos, la perfusión orgánica, la extracción de oxígeno y los mecanismos compensadores de la anemia.

Cuando la anemia es severa, el aumento de Hb con mejoría de la entrega de oxígeno tras la transfusión podría ejercer un papel beneficioso. Sin embargo, cuando la anemia es moderada o leve, estos beneficios pueden ser más difíciles de demostrar. Así mismo, las transfusiones aumentan el contenido de oxígeno en la sangre, pero como se ha comentado, esto no siempre se traduce en un aumento de la entrega de oxígeno a las células pudiendo incluso empeorarse tras la transfusión (289), debido a las modificaciones tras el almacenamiento, desregulaciones y alteraciones microvasculares (112) así como otras causas como la disfunción mitocondrial que se encuentra en la sepsis y la patología crítica (118).

Tras una transfusión de 10-15 ml/kg, la Hb se incrementa unos 2 g/dl (290,291), lo que concuerda con nuestros resultados. El objetivo de una transfusión tiene que ser mejorar la alteración que motivó la transfusión y no necesariamente alcanzar unas cifras de Hb normales para la edad. Las guías TAXI recomiendan alcanzar unos niveles de Hb postransfusionales entre 7 y 9,5 g/dl (158) y en el estudio TRIPICU de 8,5-9,5 g/dl (162). Nuestra Hb a las 2 y 6 horas de la transfusión estuvo alrededor 10 g/dl de Hb lo que coincide con otros trabajos (242).

Respecto a los parámetros hemodinámicos, en nuestro estudio encontramos una disminución de la frecuencia cardíaca y aumento de la tensión arterial tras la transfusión lo que concuerda con otros trabajos en pacientes críticos adultos y pediátricos (242,290) aunque esta mejoría hemodinámica no se ha corroborado en algunos metaanálisis (291).

En nuestro estudio, también se produjo una disminución del lactato y del índice de extracción en alguno de los momentos del seguimiento, aunque no en el análisis global. La saturación venosa aumentó 5 puntos, aunque no existió una diferencia estadísticamente significativa. No existieron diferencias en el cambio de estos parámetros entre las transfusiones de los dos periodos de estudio. La mejoría en estos parámetros de perfusión también ha sido descrita en otros estudios (291).

En un estudio randomizado en niños críticos se comparó el efecto de las transfusiones sobre diversos parámetros y las diferencias entre una estrategia transfusional liberal (< 10 g/dl) y otra restrictiva (Hb < 7 g/dl) (242). En ambos grupos, el gasto cardíaco, volumen sistólico y frecuencia cardíaca disminuyeron y aumentó la tensión arterial sistólica. El gasto cardíaco disminuyó un 9,9% en el grupo de la estrategia liberal, y un 24% en la

restrictiva. En estos pacientes la disminución del gasto cardiaco supuso una mejoría clínica ya que previamente estaba aumentada para compensar la anemia. El índice de perfusión aumentó un 10% en el grupo liberal y un 45% en el restrictivo. Los autores interpretaron que el efecto del flujo sanguíneo y la viscosidad sanguínea contribuyeron a este efecto. El lactato disminuyó en ambos tras la transfusión, pero más en el grupo restrictivo (un 32% frente a un 9,8%). No se encontró relación entre los cambios en el lactato, el gasto cardiaco y el índice de perfusión (242). Sin embargo, el valor de lactato puede alterarse por otras causas como el tratamiento con catecolaminas, hiperglucemia, fallo renal, hipocapnia o toxinas, por lo que son necesario más estudios para evaluar la utilidad del lactato como marcador transfusional.

Otros estudios en pacientes prematuros comparando una estrategia restrictiva y liberal, mostraron que en ambos grupos el transporte sistémico de oxígeno aumentó sin modificarse el consumo de oxígeno (292). El lactato también disminuyó en ambos grupos. En cambio, el gasto cardiaco y la extracción de oxígeno disminuyó solo en el grupo con menores valores de Hb, demostrando que, a diferencia del grupo con valores más elevados de Hb, las transfusiones produjeron beneficios fisiológicos al haber aumentado en estos pacientes su gasto cardiaco ante la anemia para mantener un adecuado transporte de oxígeno.

En un estudio observacional en pacientes en ECMO, las transfusiones no produjeron cambios significativos en los parámetros de oxigenación tisular. Solo un 5% de las transfusiones produjeron cambios mayores de un 5% en la saturación venosa de oxígeno y solo un 9% cambios de más de un 5% en la oximetría cerebral (293). En este estudio, el 70% de las transfusiones se hicieron con saturaciones venosas mixtas normales, cifra bastante mayor que la encontrada en nuestro estudio (32%).

Por tanto, el objetivo transfusional debe ser mejorar la alteración que motivó la indicación de transfusión, que salvo en pacientes con hemorragia, debería ser la alteración en la entrega y consumo de oxígeno.

### 6.2.7 Morbimortalidad asociada a transfusiones

En nuestro estudio, encontramos una asociación independiente entre las transfusiones y el tiempo de estancia y de ventilación mecánica. Aunque no se puede inferir una relación causal, también se ha objetivado asociación entre las transfusiones y la mortalidad. Esta relación entre transfusiones, morbimortalidad y aumento de la utilización de recursos coincide con lo descrito tanto en estudios pediátricos como en adultos, habiéndose encontrado relación con infecciones, tiempo de estancia, fallo multiorgánico, complicaciones respiratorias, trombosis, aloinmunización, fallo de injerto trasplantado y mortalidad (104,143,241,294). Hace dos décadas varios autores encontraron una relación entre las transfusiones y la morbimortalidad en adultos críticos (16,139,186). Bateman y colaboradores, describieron por primera vez en 2008 en un estudio prospectivo en 1000 pacientes pediátricos críticos, una asociación independiente entre las transfusiones y mortalidad (OR 11,6), aumentando el OR a 20 para mortalidad y/o parada cardiaca (11). También describieron una mayor asociación con infecciones nosocomiales (OR 1,9) y disfunción cardiaca y respiratoria (OR 2,1 y 1,5 respectivamente). En este análisis corregido, también encontraron un mayor tiempo de estancia y de ventilación mecánica para los transfundidos (11). Un año antes, Kneyber, en un estudio retrospectivo describió por primera vez una asociación independiente entre mortalidad y transfusiones en niños críticos (102), siendo las transfusiones la variable que más asociación mostraba, incluyendo el ajuste por otras variables como las escalas de gravedad. La mortalidad descrita fue del 16% frente al 2,6% y fue independiente de la Hb pretransfusional, aunque

sí existió relación con el número de transfusiones recibidas. Este autor también encontró una asociación independiente entre las transfusiones y los días de ventilación mecánica, la administración de fármacos vasoactivos y el tiempo de estancia en UCIP (134). Goodman en 2003, refirió en niños la relación entre las transfusiones con el aumento de utilización de recursos. En su estudio los pacientes transfundidos presentaron más días de ventilación mecánica, oxigenoterapia, necesidad de fármacos vasoactivos, días de estancia en la UCIP y días de ingreso hospitalario (295). Otros estudios posteriores han confirmado la relación entre las transfusiones y la morbimortalidad (104,137,143,296–298).

Los pacientes cardíacos, al ser una población con una alta tasa de transfusiones, pueden estar más expuestos a los riesgos de las transfusiones. Long encontró que los pacientes cardíacos más transfundidos (con cifras mayores de Hb postoperatorias, hematocrito mayor del 38% para no cianóticos y del 42% para cianóticos) presentaban mayor mortalidad y complicaciones (mayor tiempo de estancia, tiempo de ventilación mecánica y más días de tórax abierto) (266).

Los pacientes fallecidos recibieron un mayor número de transfusiones y de volumen de hematíes. En el estudio de Bateman, la mayoría de los fallecimientos se encontraron en pacientes que habían recibido 4 o más transfusiones, y no hubo un incremento de mortalidad en los que recibieron solo 1 o 2 transfusiones (11). Otros autores han encontrado resultados similares y relación entre el mayor volumen de hematíes con las infecciones (296). Las transfusiones en pacientes en ECMO también se han asociado a mayor tiempo de ventilación mecánica y mortalidad, aumentando el riesgo de mortalidad un 9-24% por cada 10 ml/kg transfundidos (299–301).

Factores como la no leucodepleción y la edad de la sangre almacenada se han asociado con la morbimortalidad en adultos. Sin embargo, la asociación de las transfusiones con el aumento de morbimortalidad se mantiene en los estudios en los que los hematíes están leucoreducidos (11,102). Estudios recientes randomizados en niños, como el estudio ABC-PICU publicado en 2021 (“The Age of Blood in Children in Pediatric Intensive Care Unit”) sobre 1500 pacientes, no han demostrado diferencias al utilizar sangre fresca (menor de 7 días de almacenamiento) frente a la estándar en cuanto a disfunción orgánica o mortalidad (128).

No se ha podido determinar las razones ni el mecanismo por los que las transfusiones aumentan la morbimortalidad pero probablemente los efectos inmunomoduladores de las transfusiones jueguen un papel importante (143).

En nuestra muestra, no se identificaron complicaciones directamente relacionadas con las transfusiones, lo que coincide con lo descrito previamente donde estas complicaciones son generalmente raras. Bateman describió un 0,5% de complicaciones como fiebre, hemólisis o reacción transfusional (11), Slonim un 1% (302), y Goodman no encontró ninguna reacción transfusional (295).

Las complicaciones asociadas a las transfusiones son más frecuentes en niños que en adultos y suponen el 8% de todas las complicaciones reportadas en la hemovigilancia recogida en documentos anuales como el SHOT (Serious hazards of transfusion) de Reino Unido (303). Las más frecuentes en niños incluyen la administración incorrecta del componente, así como reacciones febriles, alérgicas o de hipotensión, pudiendo producirse hasta 2 fallecimientos por cada 100.000 transfusiones (303). También existe el riesgo de sobrecarga circulatoria (principal causa de mortalidad asociada a

transfusiones en varios países) y de lesión pulmonar asociada a las transfusiones, habiéndose registrado un aumento en los últimos años y estimándose que la incidencia de estas y otras complicaciones está infradiagnosticada e infranotificada (304–306).

Este aumento de morbilidad asociada a las transfusiones respalda la necesidad de llevar a cabo medidas para disminuir las transfusiones no necesarias.

### **6.3 UTILIDAD DE UNA INTERVENCIÓN SOBRE EL MANEJO HEMATOLÓGICO DEL PACIENTE EN LA UCIP**

Nuestros resultados muestran que la implementación de un protocolo de manejo de la anemia en el niño en estado crítico, incluyendo una guía transfusional con umbrales restrictivos y la consideración de otros parámetros fisiológicos del paciente, así como un protocolo de administración de hierro intravenoso, es eficaz para reducir el número de transfusiones realizadas, el número de pacientes transfundidos y el umbral de hemoglobina al que se indica las transfusiones. Con la utilización de estos criterios los pacientes han tenido una evolución similar en cuanto a días de ventilación mecánica, días de estancia en la UCIP y mortalidad, con una tasa de anemia al alta menor respecto al periodo preintervención.

Los productos sanguíneos son un recurso indispensable en medicina pero con una disponibilidad limitada. Debido ello, y a los riesgos asociados si su indicación no es adecuada, se han puesto en marcha iniciativas para conseguir un manejo óptimo de las transfusiones (189).

Las estrategias de conservación de sangre se han implementado en los adultos, sobre todo en el ámbito quirúrgico, habiendo disminuido el número de transfusiones, los efectos

adversos y costes hospitalarios (307,308). Sin embargo, su implementación en el campo pediátrico está siendo más lenta (158).

Los niños sometidos a cirugía cardíaca son una de las poblaciones pediátricas que recibe más transfusiones, por delante de la patología oncológica. Es por ello que este grupo de pacientes merece una atención especial a la hora de desarrollar programas de PBM (178).

### 6.3.1 Pilar I. Estimulación de la eritropoyesis

La detección, evaluación y tratamiento de la anemia es un pilar fundamental en los programas de gestión de la sangre del paciente.

En los pacientes quirúrgicos, estas medidas deben comenzar en la evaluación prequirúrgica. La anemia prequirúrgica se asocia de forma independiente con una mayor morbimortalidad y necesidades transfusionales (225). Un 15% de los pacientes quirúrgicos de nuestra muestra presentaban anemia al ingreso, porcentaje similar a los publicados en otros países industrializados (201), reflejando que existe un margen de mejora en la implementación de estrategias PBM prequirúrgicas de nuestro centro, con una evaluación prequirúrgica que permita la detección con antelación suficiente de los pacientes con anemia y el tratamiento con hierro oral o intravenoso (177).

El tratamiento de la anemia y la estimulación de la eritropoyesis es fundamental también durante el periodo de ingreso, habiéndose objetivado una alta prevalencia e incidencia de anemia en nuestro estudio y en otras series (11).

La instauración de un protocolo de tratamiento con hierro intravenoso podría haber contribuido al menor porcentaje de pacientes con anemia al alta en nuestro estudio. Sin embargo, este efecto no puede ser evaluado adecuadamente con nuestros datos ya que no se incluyó un grupo control.

### 6.3.1.1 Tratamiento con hierro intravenoso

El tratamiento con hierro intravenoso se utiliza con relativa frecuencia en las unidades de críticos de adultos (69). En niños en estado crítico todavía ha sido poco evaluado. Algunas guías de PBM como la del paciente pediátrico cardiaco quirúrgico recomiendan valorar su uso preoperatorio (177,178). El nuestro es el primer estudio exploratorio sobre el tratamiento de hierro intravenoso en el paciente pediátrico crítico, aportando información preliminar sobre la eficacia de este tratamiento, comparando tres dosificaciones y evaluando la seguridad del fármaco.

El diagnóstico del déficit de hierro es un reto en el paciente crítico debido a la presencia de inflamación que puede invalidar algunos marcadores del déficit de hierro como la ferritina que en estos pacientes se comporta como un reactante de fase aguda. Por este motivo, se ha sugerido que en el paciente crítico o perioperatorio el umbral de ferritina utilizado para definir el déficit de hierro debe ser más elevado, dando valor a otros marcadores como el índice de saturación de transferrina (63,64,309–312), que fue el parámetro más alterado en nuestro estudio. Otros parámetros más recientes como la hepcidina han demostrado su eficacia para guiar el tratamiento de la anemia en algunos estudios en pacientes críticos adultos, aunque por el momento no están disponibles en la mayoría de centros clínicos (53,62,313).

Nuestros resultados muestran un efecto positivo del tratamiento con hierro intravenoso sobre la Hb con normalización del IST, coincidiendo con lo encontrado en otros estudios con mejoría de la Hb, la anemia y el pronóstico (62,70,75,76,79,81,82,314,315).

El impacto del tratamiento con hierro intravenoso sobre las transfusiones es todavía controvertido (70,316). En nuestro estudio y en otros trabajos pediátricos, la mayoría de las transfusiones se realizan en las primeras 48 horas de ingreso en la UCIP (11), por lo que no sería de esperar que tratamientos que mejoran la eritropoyesis como el hierro

tengan un impacto importante en reducir las mismas, dado que requieren más tiempo para mejorar la anemia. Sin embargo, el tratamiento con hierro y con agentes estimuladores de la eritropoyesis podría tener un impacto considerable en la optimización de la anemia del paciente crítico durante su estancia y al alta y en reducir transfusiones tardías. No obstante, es necesario realizar estudios específicos para confirmar estas hipótesis.

Con la dosis estándar de hierro sacarosa de 3 mg/kg a días alternos, la mayoría de nuestros pacientes precisaron al menos 2 semanas para completar el tratamiento. Este periodo de tiempo es muy prolongado para pacientes en la UCIP por lo que muchos no llegaron a completar el tratamiento por interrumpirse o discontinuarse (podrían mejorar e irse de alta sin recibir más dosis de tratamiento o empeorar, ser intervenidos, sufrir una infección, etc.). Ante esta situación y al encontrar estudios en los que se empleaban dosis más elevadas de este fármaco con igual seguridad (72,75,77), se aumentó la dosis a 5 y 7 mg/kg con el propósito de mejorar la adherencia al tratamiento reduciendo su duración. Nuestros resultados mostraron que con la dosis de 7 mg/kg el tratamiento se completó más frecuentemente resultando en una mayor reposición del déficit de hierro. El uso de otras formulaciones como el hierro carboximaltosa que permitan reponer el déficit de hierro con un menor número de dosis y en menor tiempo podrían también contribuir a una optimización del tratamiento en los pacientes críticos.

Uno de los principales motivos de la infrautilización del tratamiento con hierro intravenoso es la creencia inadecuada de que el tratamiento produce importantes efectos adversos graves y aumento de infecciones. Sin embargo, en la práctica no se han encontrado efectos adversos graves, infección o aumento de la mortalidad (71,84). No obstante, el tratamiento con hierro debe monitorizarse y discontinuarse si aparecen signos de sobrecarga de hierro, y en los pacientes con bacteriemia activa podría ser prudente no utilizarlo o suspenderlo hasta la negativización del hemocultivo (72).

Las formulaciones actuales de hierro intravenoso son seguras, con una tasa de reacciones anafilácticas muy baja (84). En nuestro estudio hubo una tasa muy baja de efectos adversos (1,3% de las 616 infusiones), siendo reacciones adversas leves como náuseas, vómitos o reacción febril, sin objetivarse ninguna reacción grave y sin observarse un incremento de reacciones con las dosificaciones de mayor cantidad.

### 6.3.2 Pilar II. Minimización de las pérdidas de sangre

El niño es más vulnerable a las pérdidas sanguíneas, porque pérdidas de menor volumen producen mayor hipotensión e hipoperfusión tisular que en los adultos o niños más mayores. En numerosas ocasiones estas pérdidas son infraestimadas e incorrectamente manejadas. El volumen sanguíneo y las pérdidas sanguíneas tolerables deben ser calculadas según el peso del paciente, especialmente en los pacientes con peso menor de 20 kg, para poder realizar con anticipación un manejo adecuado de las pérdidas sanguíneas (201).

Es de gran importancia realizar medidas como un buen manejo de la hemostasia y control de la anticoagulación, utilizando tratamientos dirigidos como el tromboelastograma (317,318).

Las pérdidas sanguíneas iatrogénicas son un factor importante y prevenible de anemia en el paciente pediátrico crítico (44,45). La disminución de las extracciones para analíticas rutinarias no esenciales y el uso de micromuestras y sistemas cerrados puede contribuir a disminuir las pérdidas sanguíneas innecesarias y su impacto en la anemia y evolución de los pacientes (203). Está en duda si la utilización de monitores no invasivos del nivel de Hb puede recomendarse como indicador único de transfusiones, aunque estas mediciones muestran una adecuada correlación y su uso podría asociarse con una disminución de las extracciones innecesarias (118,319).

Los pacientes más graves y aquellos con tratamientos invasivos como el ECMO son sometidos a mayores extracciones de sangre. En un estudio reciente en niños con ECMO, una estrategia de disminución de los análisis de laboratorio innecesarios, supuso una reducción del 52% de éstos, así como de los costes y de la anemia iatrogénica, sin peores datos de evolución, presentando el grupo intervención menores tasas de transfusión, tiempo de estancia y mortalidad (320). Estas estrategias también han sido útiles en la población adulta crítica, dando valor al impacto que tienen las pérdidas iatrogénicas en los pacientes y demostrando que el uso de tubos de menor volumen puede contribuir a disminuir las transfusiones (321).

Aunque no fue un objetivo prioritario ni se llevaron a cabo medidas específicas, en el protocolo de manejo de la anemia de nuestro centro se indicó que era necesario disminuir las extracciones no necesarias y utilizar micromuestras siempre que fuese posible. En nuestro estudio no se recogió el volumen total de extracciones de sangre durante el ingreso, sino el máximo volumen semanal del ingreso, por lo que los datos obtenidos no permiten valorar de forma adecuada si hubo una disminución en la extracción de sangre a los pacientes. Sin embargo, el volumen máximo semanal de extracciones fue similar en ambos periodos por lo que hay margen de mejora en esta estrategia, pudiendo servir de base de futuras iniciativas en nuestro servicio.

### 6.3.3 Pilar III. Umbrales restrictivos y transfusión guiada por objetivos

Se ha demostrado, tanto en niños como en adultos, que una política restrictiva no se asocia a peor evolución clínica, pudiendo incluso mejorar la misma y disminuir los riesgos asociados a la transfusión (162,322). Sin embargo, pese a contar con evidencia a favor de la estrategia transfusional restrictiva desde hace dos décadas (162,186), en muchos de los

centros no se ha llevado a cabo aún la adopción de las mejores prácticas basadas en la evidencia científica (109,323).

Aunque los programas de PBM y las estrategias dirigidas a modificar la política transfusional han demostrado su utilidad (188), se han identificado diversas barreras que dificultan la implementación de las recomendaciones, como las prácticas ya establecidas, la reticencia a la aceptación de las recomendaciones, la autonomía en la decisión transfusional o la falta de tiempo y recursos (324).

Con la aplicación de estrategias transfusionales, se podrían reducir las transfusiones de forma significativa como muestra el estudio TRIPICU que logró una reducción del 44% de transfusiones (162).

En las unidades de críticos, se ha demostrado que las intervenciones mediante la instauración de protocolos y guías podrían mejorar la práctica clínica (325,326).

En el segundo periodo de nuestro estudio, se realizaron un 30,5% menos de transfusiones, con una disminución de pacientes transfundidos del 19% al 12%. La Hb pretransfusional en el segundo periodo se situó en 7,5 g/dl en los pacientes estables y sin sangrados graves, acercándose a las recomendaciones actuales de 7 g/dl, y suponiendo una mejoría global de 1 g/dl respecto al primer periodo (158). Para los pacientes cardiopatas, también se objetivó una mejoría global con un umbral en 8,3 g/dl, siendo de 7,5 g/dl (media de 8 g/dl) en los pacientes estables, cifras también cercanas a las recomendadas (176,178). También se redujo el porcentaje de transfusiones indicadas con Hb > 7 g/dl (69% en el segundo periodo frente al 86% en el primer periodo).

Resultados similares a los nuestros se han obtenido en otros centros pediátricos al establecer estrategias de implementación de guías transfusionales basadas en la evidencia.

En el estudio neonatal de Baer et al (327), aumentó la adherencia a las guías

transfusionales de un 65% a un 90%. En el estudio multicéntrico de Hanson en 5 UCIP americanas, tras un proyecto que incluía medidas educativas, herramientas a pie de cama, recordatorios en tiempo real y retroalimentación de las decisiones transfusionales, se produjo una disminución del número de transfusiones, así como una reducción de las transfusiones no adecuadas del 81% al 74% (328).

El uso de otras estrategias como ayudas cognitivas, campañas de marketing y programas de simulación pueden también contribuir a mejorar la práctica transfusional en el paciente pediátrico (329–331).

Adoptar umbrales más restrictivos de Hb es esencial pero no debe ser el único objetivo en el cambio de la política transfusional. A pesar de que los estudios aleatorizados se han enfocado en los umbrales de Hb restrictivos o liberales, recientemente ha tomado protagonismo el concepto de transfusión dirigida por objetivos, ya que cada paciente necesitará un umbral distinto de Hb según su respuesta fisiológica a la anemia, siendo el umbral adecuado aquel en el que los requerimientos de oxígeno superen la capacidad compensatoria del organismo. Aunque no hay evidencia para utilizar unos marcadores o umbrales fisiológicos concretos, la literatura reciente recomienda utilizar un conjunto de ellos según el estado del paciente, como puede ser el lactato, el índice de extracción, la saturación venosa o la oximetría (241,332,333).

Con la instauración del protocolo en nuestra unidad, se recalcó la idoneidad de la evaluación de estos marcadores, formando parte algunos de ellos como el lactato, la saturación venosa y la necesidad inotrópica del modelo de la escala de puntuación. En el segundo periodo, se aumentó la evaluación de la saturación venosa y el índice de extracción ya que el 72% de las ocasiones en las que el paciente tenía canalizada una

arteria se extrajeron además unos gases venosos para poder evaluar estos parámetros, suponiendo un incremento del 22%.

Como parte de una adecuada práctica transfusional, también es importante pautar un adecuado volumen de hematíes para evitar tanto la infratransfusión como la sobretransfusión, siendo esto más frecuente en el paciente pediátrico (el 68% de los niños podrían ser sobretransfundidos) (169).

En general, el volumen de transfusiones suele ser de 10-15 ml/kg, lo que va en línea con la práctica transfusional de nuestro centro (100,102) y sin haber establecido otras directrices para el periodo postintervención. Se ha descrito la utilización de este mismo volumen a pesar de diferentes Hb basales pretransfusionales (255), lo que traduce que en la mayoría de las ocasiones no se suele ajustar el volumen por la Hb pretransfusional ni la Hb objetivo (169,334). Esta práctica puede conllevar a que el paciente sea sobretransfundido o que no se consiga el objetivo de Hb adecuado y que reciba un mayor número de transfusiones y sea expuesto a más riesgos. Calcular el volumen según unas cifras de Hb objetivo puede contribuir a optimizar la práctica transfusional (255), habiéndose identificado como otro punto de mejora en nuestra UCIP. Además, para disminuir los riesgos en el paciente y evitar complicaciones como la aloinmunización, se deberían utilizar fracciones de un mismo concentrado de hematíes para exponer a los pacientes a los menos donantes posibles (169), práctica que estaba establecida en nuestro centro antes de la realización de este estudio por lo que no fue un objetivo de nuestro protocolo.

Respecto a la evolución de los pacientes, el indicar las transfusiones con un nivel de Hb más restrictivo no se asoció con una peor evolución, ya que no hubo diferencias

significativas en la mortalidad, tiempo de estancia o duración de la ventilación mecánica. Estos hallazgos coinciden con los encontrados en otros estudios (148,206,207,213,215,255,267,268). En estos estudios no se objetivó una mayor disfunción multiorgánica, tiempo de estancia ni mortalidad, encontrando incluso en alguno de ellos mejor evolución de los pacientes con umbrales restrictivos en cuanto a mortalidad o tiempo de estancia (250,322).

Algunos autores se han planteado si una política transfusional más restrictiva se asociaría a mayores tasas de anemia al alta y a largo plazo (158,219,233,240), pudiendo tener repercusiones negativas como en el neurodesarrollo, siendo especialmente importante en algunas poblaciones como los pacientes cardiacos que ya presentan alto riesgo de alteraciones cognitivas (7-9,335,336). Este aumento de anemia al alta no se ha producido en nuestro estudio y requiere de evaluaciones futuras, pudiendo ser clave el no poner el foco únicamente en el umbral transfusional sino en un abordaje de la anemia del paciente crítico desde una estrategia global que incluya una adecuada prevención, diagnóstico y tratamiento de la misma.

Los resultados obtenidos tras la intervención son favorables y han contribuido a cambiar y a mejorar la práctica transfusional de nuestra UCIP. Sin embargo, en el segundo periodo los datos indican que aún hay margen de mejora para poder adoptar las recomendaciones y contribuir a la mejor evolución de los pacientes y su seguridad.

## 7. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Nuestro estudio presenta una serie de limitaciones.

El nuestro es un estudio unicéntrico por lo que limita la generalización de los resultados, aunque nuestra unidad se asemeja a otras UCIP españolas, europeas y norteamericanas, con un grupo heterogéneo de pacientes que incluyen cirugía cardíaca.

Al ser un estudio observacional, puede solo sugerir asociaciones y no establecer causalidad. Por otra parte, la decisión final de la indicación transfusional puede conllevar criterios subjetivos (como la presencia de ventilación mecánica o inotrópicos, mayor gravedad del paciente) que llevan a sesgos por indicación. Aunque los análisis de regresión logística minimizan estos sesgos, solamente los estudios randomizados pueden garantizar su ausencia. Además, podría ser que, aunque los análisis de regresión logística se han corregido por factores importantes como la edad, la gravedad, la patología de base y el motivo de ingreso, se hayan dejado fuera otros factores que pudiesen haber influido en la decisión transfusional.

Los eventos y transfusiones ocurridos fuera de la unidad de cuidados intensivos, tanto preingreso como durante el mismo, como por ejemplo las intervenciones en el quirófano donde la decisión de transfundir viene determinada por otros especialistas no se han tenido en cuenta en el estudio.

En este estudio se han incluido pacientes en ECMO, que son frecuentemente excluidos de otros estudios.

Además, los motivos transfusionales pueden no haber sido evaluados correctamente a través de la historia del paciente y de la interrogación a los clínicos, pudiendo haber sesgos de memoria o haber contestado con justificaciones distintas que las realmente tenidas en cuenta cuando se indicó la transfusión. También, durante el segundo periodo

ha podido haber sesgos relacionados con el conocimiento por parte de los clínicos de que se estaba realizando un estudio de recogida de la práctica transfusional.

Además, podría haber diferencias en cuanto al criterio clínico para considerar a un paciente como inestable. Los criterios utilizados en el protocolo transfusional se basaron en los utilizados en el estudio TRIPICU, pero podrían haber sido utilizados de forma diferente según el criterio clínico individual.

No se ha tenido en cuenta la relación temporal entre las transfusiones y los eventos durante el ingreso, lo que ha podido influir en algunos casos en el establecimiento de las relaciones causa-efecto aunque la mayoría de las transfusiones se realizaron en los primeros días de ingreso. Además, los pacientes que han recibido un mayor número de transfusiones han podido tener un mayor impacto en los resultados.

Por otra parte, el diseño pre-post del estudio de intervención no permite demostrar que la mejoría en la práctica transfusional se deba solo a las intervenciones realizadas.

Por último, el subestudio del tratamiento con hierro intravenoso es un estudio unicéntrico con una mayoría de pacientes cardíacos lo que también limita su generalización. No se ha realizado una comparación entre pacientes tratados y no tratados con hierro intravenoso, y debido a su carácter observacional no permite evaluar su impacto en la disminución del número de transfusiones.

### **El estudio también cuenta con varias fortalezas.**

La recogida de datos fue prospectiva lo que disminuye los sesgos de información y el porcentaje de datos perdidos fue muy bajo. La recogida e introducción de los datos para su análisis se llevó a cabo por una única persona, lo que disminuye las discrepancias.

La recogida de datos consecutiva durante un año entero preintervención y otro año postintervención resulta en una población de casos heterogénea, con menos probabilidad

de sesgo de selección y de influencia estacional. El seguimiento de los pacientes se realizó durante todo el ingreso hasta el alta con independencia de la duración del mismo.

El estudio añade evidencia a la escasa literatura en la población pediátrica crítica sobre anemia y transfusión, donde solo existe un estudio randomizado con un número considerable de pacientes sobre la utilización de políticas transfusionales restrictivas o liberales.

El desarrollo de una escala de puntuación para guiar la transfusión en los pacientes con Hb entre los límites recomendados es un concepto novedoso del que no hay referencias previas.

El estudio sobre el hierro intravenoso es el primero que evalúa su eficacia y seguridad en una población concreta de niños críticos, comparando la utilidad de tres dosis diferentes.



## 8. PERSPECTIVAS DE FUTURO

Los resultados de este estudio sirven de base para ampliar la investigación en el campo de la anemia y transfusiones en el niño en estado crítico.

Por una parte, este estudio ha servido de base para la realización de un estudio europeo actualmente en marcha del que la doctoranda es investigadora principal sobre las indicaciones transfusionales en el paciente pediátrico crítico. Cuenta con la participación de 44 centros europeos y los resultados arrojarán evidencia sobre la práctica transfusional real en el niño en estado crítico, sirviendo de base para la realización de estudios randomizados y de mejora de la práctica clínica.

Por otra parte, se ha planteado la utilización de la escala de puntuación transfusional en otras UCIP españolas, para estudiar la validez de su generalización.

Los resultados sobre las prácticas transfusionales en nuestro centro han puesto en evidencia que todavía hay margen de mejora en aspectos como el umbral de Hb o las transfusiones no adecuadamente indicadas por lo que se plantearán medidas para mejorar estos datos, así como evaluar el efecto a largo plazo de la instauración de la intervención descrita en el estudio. Además, se han identificado otros ámbitos de mejora como la disminución del número de extracciones innecesarias por lo que se realizarán medidas específicas para ello y se evaluarán los resultados.

Respecto al tratamiento con hierro intravenoso, el estudio preliminar realizado en nuestro centro muestra resultados positivos pero es necesario ampliar el estudio a otras UCIP. Además, se ha comenzado a explorar el tratamiento con otras formulaciones de hierro intravenoso como el hierro carboximaltosa, para comparar su utilidad y seguridad frente al hierro sacarosa.

La determinación de otros marcadores del metabolismo del hierro como la hepcidina que pudieran guiar el diagnóstico y tratamiento del déficit de hierro es todavía experimental

en la mayoría de los centros. Se ha realizado una determinación preliminar de este parámetro en algunos pacientes, así como del nivel de eritropoyetina, para ampliar la línea investigadora lo que permitirá contar con evidencia novedosa sobre el déficit de hierro en el paciente crítico.

## 9. CONCLUSIONES

1. La anemia es muy frecuente en los niños críticamente enfermos, afectando a dos tercios de los pacientes ingresados en nuestra UCIP. Más del 50% fueron dados de alta con anemia.
2. La patología cardíaca y una puntuación PRISM al ingreso mayor de 5 fueron los factores asociados de forma independiente con el desarrollo de anemia durante el ingreso en la UCIP. La edad mayor de un año, la existencia de anemia al ingreso, la Hb mínima menor de 10 g/dl y la disfunción hematológica se asociaron con el riesgo de anemia al alta de la UCIP
3. Los pacientes con anemia tienen una estancia más prolongada en la UCIP. La anemia se asoció a un ingreso en la UCIP mayor de 7 días.
4. Las transfusiones de hematíes son muy frecuentes en los niños en estado crítico, transfundiéndose a casi el 20% de los pacientes ingresados en la UCIP. La mayoría de las transfusiones se realizan en las primeras 48 horas y son indicadas por el nivel de la hemoglobina. El valor de hemoglobina pretransfusional fue mayor de lo recomendado y un porcentaje elevado de transfusiones no estuvieron bien indicadas.
5. Los factores que se relacionaron de forma independiente con recibir una transfusión fueron la edad menor a 12 meses, la anemia al ingreso, una hemoglobina menor a 10 g/dl, la disfunción multiorgánica y un mayor volumen de extracción de sangre.

6. Las transfusiones se asociaron de forma independiente a infecciones nosocomiales, mayor duración de la ventilación mecánica, del ingreso en la UCIP y la mortalidad. No se describieron efectos adversos graves relacionados con las transfusiones.
  
7. La implementación de un protocolo de manejo de la anemia con el desarrollo de una escala de puntuación para indicación transfusional y la promoción de alternativas consiguió una mejoría en la práctica transfusional con una mayor adherencia a las recomendaciones, disminuyendo las transfusiones realizadas por encima de umbrales no recomendados, sin existir cambio en la evolución clínica de los pacientes.
  
8. El tratamiento con hierro sacarosa intravenoso es seguro y dosis de 7 mg/kg permiten una mayor reposición del déficit en un periodo más corto de tiempo.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Del Cacho BR, Del Castillo YM. Anemias. Clasificación y diagnóstico. *Pediatr Integr*. 2021;25(5):214–221.
2. Hernández A. Anemias en la infancia y adolescencia. Clasificación y diagnóstico. *Pediatr Integral*. 2012; XVI(5):357-365.
3. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. World Health Organization. 2011. [Internet]. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/85839>
4. Tahmasebi H, Higgins V, Bohn MK, Hall A, Adeli K. CALIPER Hematology Reference Standards (I). *Am J Clin Pathol*. 2020;154(3):330–341.
5. Sundararajan S, Rabe H. Prevention of iron deficiency anemia in infants and toddlers. *Pediatr Res*. 2021;89(1):63-73.
6. Pala E, Erguven M, Guven S, Erdogan M, Balta T. Psychomotor development in children with iron deficiency and iron-deficiency anemia. *Food Nutr Bull*. 2010; 31(3):431-435.
7. Radlowski EC, Johnson RW. Perinatal iron deficiency and neurocognitive development. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:585.
8. Yager JY, Hartfield DS. Neurologic manifestations of iron deficiency in childhood. *Pediatr Neurol*. 2002;27(2):85-92.
9. Ji X, Cui N, Liu J. Neurocognitive Function Is Associated With Serum Iron Status in Early Adolescents. *Biol Res Nurs*. 2017;19(3):269-277.
10. Kohli-Kumar M. Screening for anemia in children: AAP recommendations--a critique. *Pediatrics*. 2001;108(3):E56.
11. Bateman ST, Lacroix J, Boven K, Forbes P, Barton R, Thomas NJ, et al. Anemia, blood loss, and blood transfusions in North American children in the intensive care

- unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(1):26–33.
12. Jutras C, Sauthier M, Tucci M, Trottier H, Lacroix J, Robitaille N, et al. Prevalence and determinants of anemia at discharge in pediatric intensive care survivors. *Transfusion.* 2023;63(5):973-981.
  13. Allnut B, Stanworth S, Ray S. Prevalence of anaemia in patients discharged from the paediatric intensive care unit. *Transfus Med.* 2020;30(6):513–514.
  14. Demaret P, Valla F V., Behal H, Mimouni Y, Baudalet JB, Karam O, et al. Anemia at Discharge From the PICU: A Bicenter Descriptive Study. *Pediatr Crit Care Med.* 2019;20(9):e400–e409.
  15. Demaret P, Karam O, Tucci M, Lacroix J, Behal H, Duhamel A, et al. Anemia at pediatric intensive care unit discharge: prevalence and risk markers. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):107.
  16. 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(12):1499-1507.
  17. Zhou D, Deng LJ, Ling YF, Tang ML. Preoperative Hemoglobin Level, Oxygen Saturation and Postoperative Outcomes in Children With Cyanotic Congenital Heart Disease: A Propensity-Score Matching Analysis. *Front Pediatr.* 2022;9:762241.
  18. Meyer HM, Torborg A, Cronje L, Thomas J, Bhattay A, Diedericks J, et al. The association between preoperative anemia and postoperative morbidity in pediatric surgical patients: A secondary analysis of a prospective observational cohort study. *Paediatr Anaesth.* 2020;30(7):759–765.
  19. Safdar OY, Alhasan KA, Shalaby MA, Khathlan N, Al Rezgan SA, Albanna AS, et al. Short-term outcome associated with disease severity and electrolyte abnormalities among critically ill children with acute kidney injury. *BMC Nephrol.*

- 2019;20(1):89.
20. Purcell LN, Prin M, Sincavage J, Kadyaudzu C, Phillips MR, Charles A. Outcomes following Intensive Care Unit Admission in a Pediatric Cohort in Malawi. *J Trop Pediatr.* 2020;66(6):621–629.
  21. Wei CC, Zhang ST, Tan G, Zhang SH, Liu M. Impact of anemia on in-hospital complications after ischemic stroke. *Eur J Neurol.* 2018;25(5):768-774.
  22. Ai Y, Zhao SR, Zhou G, Ma X, Liu J. Hemoglobin status associated with performance IQ but not verbal IQ in Chinese preschool children. *Pediatr Int.* 2012;54(5):669-675.
  23. Patel R, Sabat S, Kanekar S. Imaging Manifestations of Neurologic Complications in Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016;30(4):733-756.
  24. Liodakis E, Bergeron SG, Zukor DJ, Huk OL, Epure LM, Antoniou J. Perioperative Complications and Length of Stay After Revision Total Hip and Knee Arthroplasties: An Analysis of the NSQIP Database. *J Arthroplasty.* 2015; 30(11):1868-1871.
  25. Hare GMT, Tsui AKY, Ozawa S, Shander A. Anaemia: Can we define haemoglobin thresholds for impaired oxygen homeostasis and suggest new strategies for treatment? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013;27(1):85-98.
  26. Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: A systematic review of the literature. *Anesthesiology.* 2010;113(2):482-495.
  27. Shander A, Javidroozi M, Ozawa S, Hare GMT. What is really dangerous: Anaemia or transfusion?. *Br J Anaesth.* 2011;107 Suppl 1:i41-59.
  28. Molnar Z, Nemeth M. Monitoring of tissue oxygenation: An everyday clinical challenge. *Front Med (Lausanne).* 2018;4:247.
  29. Steinbicker AU, Muckenthaler MU. Out of balance-systemic iron homeostasis in

- iron-related disorders. *Nutrients*. 2013;5(8):3034–3061.
30. Halperin ML, Cheema-Dhadli S, Lin SH, Kamel KS. Properties permitting the renal cortex to be the oxygen sensor for the release of erythropoietin: clinical implications. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(5):1049-1053.
  31. Szlyk PC, King C, Jennings DB, Cain SM, Chapler CK. The role of aortic chemoreceptors during acute anemia. *Can J Physiol Pharmacol*. 1984;62(5):519-523.
  32. Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) pathway. *Sci STKE*. 2007;2007(407):cm8.
  33. Van Bommel J, Siegemund M, Henny CP, Ince C. Heart, kidney, and intestine have different tolerances for anemia. *Transl Res*. 2008;151(2):110-117.
  34. Van Bommel J, Trouwborst A, Schwarte L, Siegemund M, Ince C, Henny CP. Intestinal and cerebral oxygenation during severe isovolemic hemodilution and subsequent hyperoxic ventilation in a pig model. *Anesthesiology*. 2002;97(3):660-670.
  35. Meier J, Gombotz H. Pillar III-Optimisation of anaemia tolerance. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2013;27(1):111-119.
  36. Li M, Bertout JA, Ratcliffe SJ, Eckenhoff MF, Simon MC, Floyd TF. Acute anemia elicits cognitive dysfunction and evidence of cerebral cellular hypoxia in older rats with systemic hypertension. *Anesthesiology*. 2010;113(4):845-858.
  37. El Hasnaoui-Saadani R, Pichon A, Marchant D, Olivier P, Launay T, Quidu P, et al. Cerebral adaptations to chronic anemia in a model of erythropoietin- deficient mice exposed to hypoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;296(3):R801-811.
  38. Deem S, Hedges RG, McKinney S, Polissar NL, Alberts MK, Swenson ER.

- Mechanisms of improvement in pulmonary gas exchange during isovolemic hemodilution. *J Appl Physiol* (1985). 1999;87(1):132-141.
39. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M, et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA*. 1998;279(3):217-221.
  40. Sladen RN. The oxyhemoglobin dissociation curve. *Int Anesthesiol Clin*. 1981;19(3):39-70.
  41. Astin R, Puthuchear Z. Anaemia secondary to critical illness: An unexplained phenomenon. *Extrem Physiol Med*. 2014;3(1):4.
  42. Asare K. Anemia of critical illness. *Pharmacotherapy*. 2008;28(10):1267-1282.
  43. Sloniewsky D. Anemia and Transfusion in Critically Ill Pediatric Patients. A Review of Etiology, Management, and Outcomes. *Crit Care Clin*. 2013;29(2):301–317.
  44. François T, Sauthier M, Charlier J, Dessureault J, Tucci M, Harrington K, et al. Impact of Blood Sampling on Anemia in PICU: A Prospective Cohort Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2022;23(6):435-443.
  45. Valentine SL, Bateman ST. Identifying factors to minimize phlebotomy-induced blood loss in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(1):22-27.
  46. Prakash D. Anemia in the ICU. Anemia of Chronic Disease Versus Anemia of Acute Illness. *Crit Care Clin*. 2012;28(3):333–343.
  47. Warner MA, Shore-Lesserson L, Shander A, Patel SY, Perelman SI, Guinn NR. Perioperative anemia: Prevention, diagnosis, and management throughout the spectrum of perioperative care. *Anesth Analg*. 2020;130(5):1364–1380.
  48. Spinelli E, Bartlett RH. Anemia and transfusion in critical care: Physiology and

- management. *J Intensive Care Med.* 2016;31(5):295–306.
49. Muñoz M, Romero A, Morales M, Campos A, García-Erce JA, Ramírez G. Iron metabolism, inflammation and anemia in critically ill patients. A cross-sectional study. *Nutr Hosp.* 2005;20(2):115–120.
  50. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med.* 2020;287(2):153–170.
  51. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood.* 2019;133(1):30–39.
  52. Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet.* 2021;397(10270):233–248.
  53. Wang CY, Babitt JL. Hepcidin regulation in the anemia of inflammation. *Curr Opin Hematol.* 2016;23(3):189–197.
  54. Lasocki S, Pène F, Ait-Oufella H, Aubron C, Ausset S, Buffet P, et al. Management and prevention of anemia (acute bleeding excluded) in adult critical care patients. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):97.
  55. Georgieff MK, Krebs NF, Cusick SE. The Benefits and Risks of Iron Supplementation in Pregnancy and Childhood. *Annu Rev Nutr.* 2019;39:121-146.
  56. Mattiello V, Schmutz M, Hengartner H, von der Weid N, Renella R. Diagnosis and management of iron deficiency in children with or without anemia: consensus recommendations of the SPOG Pediatric Hematology Working Group. *Eur J Pediatr.* 2020;179(4):527–545.
  57. World Health Organization. WHO Guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. 2020. [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124>.
  58. Ong C, Han WM, Wong JJM, Lee JH. Nutrition biomarkers and clinical outcomes in critically ill children: A critical appraisal of the literature. *Clin Nutr.*

- 2014;33(2):191-197.
59. Sermini CG, Acevedo MJ, Arredondo M. Biomarkers of metabolism and iron nutrition. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(4):690–698.
  60. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 2017;72(2):233–247.
  61. Di Pinto D, Paz M, Adragna M, López L. Clinical usefulness of the reticulocyte hemoglobin equivalent in children on hemodialysis. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(6):411–417.
  62. Lasocki S, Asfar P, Jaber S, Ferrandiere M, Kerforne T, Asehnoune K, et al. Impact of treating iron deficiency, diagnosed according to hepcidin quantification, on outcomes after a prolonged ICU stay compared to standard care: a multicenter, randomized, single-blinded trial. *Crit Care*. 2021;25(1):62.
  63. Gómez-Ramírez S, Bisbe E, Shander A, Spahn DR, Muñoz M. Management of Perioperative Iron Deficiency Anemia. *Acta Haematol*. 2019;142(1):21–29.
  64. Miles LF, Richards T. Hematinic and Iron Optimization in Peri-operative Anemia and Iron Deficiency. *Curr Anesthesiol Rep*. 2022;12(1):65–77.
  65. Al-Naseem A, Sallam A, Choudhury S, Thachil J. Iron deficiency without anaemia: A diagnosis that matters. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(2):107-113.
  66. Soppi ET. Iron deficiency without anemia – a clinical challenge. *Clin Case Rep*. 2018;6(6):1082-1086.
  67. Soppi E. Iron Deficiency Without Anemia – Common, Important, Neglected. *Clin Case Rep*. 2019;5:2–7.
  68. Clénin German E. The treatment of iron deficiency without anaemia (in otherwise healthy persons). *Swiss Med Wkly*. 2017;147:w14434.

69. Geneen LJ, Kimber C, Doree C, Stanworth S, Shah A. Efficacy and Safety of Intravenous Iron Therapy for Treating Anaemia in Critically ill Adults: A Rapid Systematic Review With Meta-Analysis. *Transfus Med Rev.* 2022;36(2):97-106.
70. The IRONMAN Investigators, Litton E, Baker S, Erber WN, Farmer S, Ferrier J, et al. Intravenous iron or placebo for anaemia in intensive care: the IRONMAN multicentre randomized blinded trial: A randomized trial of IV iron in critical illness. *Intensive Care Med.* 2016;42(11):1715-1722.
71. Shah A, Chester-Jones M, Dutton SJ, Marian IR, Barber VS, Griffith DM, et al. Intravenous iron to treat anaemia following critical care: a multicentre feasibility randomised trial. *Br J Anaesth.* 2022;128(2):272–282.
72. Goyal A, Zheng Y, Albenberg LG, Stoner NL, Hart L, Alkhouri R, et al. Anemia in Children With Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper by the IBD Committee of the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(4):563-582.
73. Butragueño L, Nieto M, Gómez A, Calderón B, Campos R, Hernández A, et al. Tratamiento de la anemia y prácticas transfusionales en las Unidades de Cuidados Intensivos pediátricos españolas En: Libro de ponencias y comunicaciones. 36 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos. 2022. [Internet]. Disponible en:  
<https://intranet.pacificomeetings.com/amsysweb/faces/publicacionOnlineLIBRO.xhtml?id=712>
74. Shah A, Fisher SA, Wong H, Roy NB, McKechnie S, Doree C, et al. Safety and efficacy of iron therapy on reducing red blood cell transfusion requirements and treating anaemia in critically ill adults: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Crit Care.* 2019;49:162-171.

75. Kaneva K, Chow E, Rosenfield CG, Kelly MJ. Intravenous Iron Sucrose for Children with Iron Deficiency Anemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017;39(5):e259–e262.
76. Sabe R, Vatsayan A, Mahran A, Khalili AS, Ahuja S, Sferra TJ. Safety and Efficacy of Intravenous Iron Sucrose for Iron-Deficiency Anemia in Children and Adolescents With Inflammatory Bowel Disease. *Glob Pediatr Health.* 2019;6:2333794X19870981.
77. National Blood Authority Australia. Patient blood management guidelines: Module 6 neonatal and pediatrics. 2016. [Internet]. Disponible en: [https://blood.gov.au/system/files/14523\\_NBA-Module-6-Neonat\\_Paediatrics\\_internals\\_5\\_updated\\_14\\_May\\_2020.pdf](https://blood.gov.au/system/files/14523_NBA-Module-6-Neonat_Paediatrics_internals_5_updated_14_May_2020.pdf)
78. Boucher AA, Pfeiffer A, Bedel A, Young J, McGann PT. Utilization trends and safety of intravenous iron replacement in pediatric specialty care: A large retrospective cohort study. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(6):e26995.
79. Plummer ES, Crary SE, Mccavit TL, Buchanan GR. Intravenous low molecular weight iron dextran in children with iron deficiency anemia unresponsive to oral iron. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(11):1747-1752.
80. Carman N, Muir R, Lewindon P. Ferric carboxymaltose in the treatment of iron deficiency in pediatric inflammatory bowel disease. *Transl Pediatr.* 2019;8(1):28-34.
81. Ozsahin H, Schaepi M, Bernimoulin M, Allard M, Guidard C, van den Ouweland F. Intravenous ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia or iron deficiency without anemia after poor response to oral iron treatment: Benefits and risks in a cohort of 144 children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer.* 2020 ;67(10):e28614.

82. Powers JM, Shamoun M, McCavit TL, Adix L, Buchanan GR. Intravenous Ferric Carboxymaltose in Children with Iron Deficiency Anemia Who Respond Poorly to Oral Iron. *J Pediatr.* 2017;180:212-216.
83. Cococcioni L, Pensabene L, El-Khouly S, Chadokufa S, McCartney S, Saliakellis E, et al. Ferric carboxymaltose treatment for iron deficiency anemia in children with inflammatory bowel disease: Efficacy and risk of hypophosphatemia. *Dig Liver Dis.* 2021;53(7):830-834.
84. Arastu AH, Elstrott BK, Martens KL, Cohen JL, Oakes MH, Rub ZT, Aslan JJ, DeLoughery TG SJ. Analysis of Adverse Events and Intravenous Iron Infusion Formulations in Adults With and Without Prior Infusion Reactions. *JAMA Netw Open.* 2022;5(3):e224488.
85. Heming N, Lettéron P, Driss F, Millot S, El Benna J, Tourret J, et al. Efficacy and toxicity of intravenous iron in a mouse model of critical care anemia. *Crit Care Med.* 2012;40(7):2141–2148.
86. Lasocki S, Piednoir P, Couffignal C, Rineau E, Dufour G, Lefebvre T, et al. Does IV Iron Induce Plasma Oxidative Stress in Critically Ill Patients? A Comparison with Healthy Volunteers. *Crit Care Med.* 2016;44(3):521–530.
87. Golonka R, Yeoh BS, Vijay-Kumar M. The Iron Tug-of-War between Bacterial Siderophores and Innate Immunity. *J Innate Immun.* 2019;11(3):249–262.
88. Chacón Aguilar R, Escorial Briso-Montiano M, Sopetrán Rey García M, García Sanz C, Rupérez Lucas M, López-Herce Cid J. Tratamiento con eritropoyetina en niños críticamente enfermos. *An Pediatr.* 2004;61(5):398–402.
89. Jacobs BR, Lyons K, Brill R. Erythropoietin therapy in children with bronchiolitis and anemia. *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4(1):44–48.
90. Litton E, Latham P, Inman J, Luo J, Allan P. Safety and efficacy of erythropoiesis-

- stimulating agents in critically ill patients admitted to the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2019;45(9):1190-1199.
91. Lasocki S, Kimmoun A, Chanques G, Velly L, Pène F. Treating critically ill anaemic patients with erythropoietin: why not?. *Intensive Care Med.* 2020;46(9):1794–1795.
92. Sistema nacional para la seguridad transfusional. Actividad de Centros y Servicios de Transfusión informe 2020. [Internet]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/publicaciones/docs/Informe\\_Actividad2020.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/publicaciones/docs/Informe_Actividad2020.pdf)
93. The Joint Commission, American Medical Association. Proceedings from the National Summit on Overuse. 2012. [Internet]. Disponible en: [https://www.parsemus.org/wp-content/uploads/2015/06/AMA-National\\_Summit\\_Overuse.pdf](https://www.parsemus.org/wp-content/uploads/2015/06/AMA-National_Summit_Overuse.pdf)
94. Carson JL, Stanworth SJ, Guyatt G, Valentine S, Dennis J, Bakhtary S, et al. Red Blood Cell Transfusion: 2023 AABB International Guidelines. *Jama.* 2023;330(19):1892-1902.
95. Barr PJ, Donnelly M, Cardwell CR, Parker M, Morris K, Bailie KEM. The appropriateness of red blood cell use and the extent of overtransfusion: Right decision? Right amount? *Transfusion.* 2011;51(8):1684-1694.
96. Hibbs SP, Nielsen ND, Brunskill S, Doree C, Yazer MH, Kaufman RM, et al. The Impact of Electronic Decision Support on Transfusion Practice: A Systematic Review. *Transfus Med Rev.* 2015;29(1):14-23.
97. Bosch MA, Contreras E, Madoz P, Ortiz P, Pereira A, Pujol MM. The epidemiology of blood component transfusion in Catalonia, Northeastern Spain. *Transfusion.* 2011;51(1):105-116.

98. Nellis ME, Goel R, Hendrickson JE, Birch R, Patel RM, Karafin MS, et al. Transfusion practices in a large cohort of hospitalized children. *Transfusion*. 2021;61(7):2042–2053.
99. Dallman MD, Liu X, Harris AD, Hess JR, Edelman BB, Murphy DJ, et al. Changes in transfusion practice over time in the PICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2013; 14(9):843-850.
100. Demaret P, Tucci M, Ducruet T, Trottier H, Lacroix J. Red blood cell transfusion in critically ill children (CME). *Transfusion*. 2014;54(2):365-375.
101. Valentine SL, Lightdale JR, Tran CM, Jiang H, Sloan SR, Kleinman ME, et al. Assessment of hemoglobin threshold for packed RBC transfusion in a medical-surgical PICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(2):e89-94.
102. Kneyber MCJ, Hersi MI, Twisk JWR, Markhorst DG, Plötz FB. Red blood cell transfusion in critically ill children is independently associated with increased mortality. *Intensive Care Med*. 2007;33(8):1414-1422.
103. Goel R, Josephson CD, Patel EU, Petersen MR, Packman Z, Gehrie E, et al. Individual- and hospital-level correlates of red blood cell, platelet, and plasma transfusions among hospitalized children and neonates: a nationally representative study in the United States. *Transfusion*. 2020;60(8):1700-1712.
104. Salvin JW, Scheurer MA, Laussen PC, Wypij D, Polito A, Bacha EA, et al. Blood transfusion after pediatric cardiac surgery is associated with prolonged hospital stay. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(1):204-210.
105. Székely A, Cserép Z, Sági E, Breuer T, Nagy CA, Vargha P, et al. Risks and Predictors of Blood Transfusion in Pediatric Patients Undergoing Open Heart Operations. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(1):187-197.
106. Fabra C, Infante S, Miras I, Pretus S, Santiago MJ, Fernández SN, et al.

- Hematologic disorders in children with continuous renal replacement therapies. *ASAIO J.* 2018;64(3):375–381.
107. Santiago MJ, Gómez C, Magaña I, Muñoz V, Saiz P, Sánchez A, et al. Hematological complications in children subjected to extracorporeal membrane oxygenation. *Med Intensiva.* 2019;43(5):281–289.
  108. Delgado-Corcoran C, Wolpert KH, Lucas K, Bodily S, Presson AP, Bratton SL. Hematocrit Levels, Blood Testing, and Blood Transfusion in Infants after Heart Surgery. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(11):1055-1063.
  109. Du Pont-Thibodeau G, Harrington K, Lacroix J. Anemia and red blood cell transfusion in critically ill cardiac patients. *Ann Intensive Care.* 2014;4:16.
  110. Mazine A, Rached-D'Astous S, Ducruet T, Lacroix J, Poirier N. Blood Transfusions After Pediatric Cardiac Operations: A North American Multicenter Prospective Study. *Ann Thorac Surg.* 2015;100(2):671-677.
  111. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Kuhn L, et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2014;311(13):1317-1326.
  112. Markham C, Hovmand P, Doctor A. Transfusion Decision Making in Pediatric Critical Illness. *Pediatr Clin North Am.* 2017;64(5):991-1015.
  113. Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet.* 1996;348(9034):1055-1060.
  114. Lieberman JA, Weiskopf RB, Kelley SD, Feiner J, Noorani M, Leung J, et al. Critical oxygen delivery in conscious humans is less than 7.3 ml O<sub>2</sub> · kg<sup>-1</sup> · min<sup>-1</sup>. *Anesthesiology.* 2000;92(2):407-413.
  115. Fontana JL, Welborn L, Mongan PD, Sturm P, Martin G, Bunger R. Oxygen

- consumption and cardiovascular function in children during profound intraoperative normovolemic hemodilution. *Anesth Analg*. 1995;80(2):219-225.
116. Madjdpour C, Spahn DR, Weiskopf RB. Anemia and perioperative red blood cell transfusion: A matter of tolerance. *Crit Care Med*. 2006;34(5 Suppl):S102-108.
  117. Loor G, Rajeswaran J, Li L, Sabik JF, Blackstone EH, McCrae KR, et al. The least of 3 evils: Exposure to red blood cell transfusion, anemia, or both? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(6):1480-1487.e6.
  118. Doctor A, Cholette JM, Remy KE, Argent A, Carson JL, Valentine SL, et al. Recommendations on RBC transfusion in general critically ill children based on hemoglobin and/or physiologic thresholds from the pediatric critical care transfusion and Anemia expertise initiative. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(9S Suppl 1):S98-S113.
  119. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet*. 2002;360(9328):219-223.
  120. Luk 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(2):151-156.
  121. Hovav T, Yedgar S, Manny N, Barshtein G. Alteration of red cell aggregability and shape during blood storage. *Transfusion*. 1999;39(3):277-281.
  122. Frenzel T, Van Aken H, Westphal M. Our own blood is still the best thing to have in our veins. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2008;21(5):657-263.
  123. Gauvin F, Spinella PC, Lacroix J, Choker G, Ducruet T, Karam O, et al. Association between length of storage of transfused red blood cells and multiple organ dysfunction syndrome in pediatric intensive care patients. *Transfusion*.

- 2010;50(9):1902-1913.
124. Cholette JM, Pietropaoli AP, Henrichs KF, Alfieris GM, Powers KS, Phipps R, et al. Longer RBC Storage Duration Is Associated With Increased Postoperative Infections in Pediatric Cardiac Surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(3):227-235.
  125. Yamada C, Edelson M, Lee A, Saifee NH, Bahar B, Delaney M. Transfusion-associated hyperkalemia in pediatric population: Prevalence, risk factors, survival, infusion rate, and RBC unit features. *Transfusion*. 2021;61(4):1093-1101.
  126. Martí-Carvajal AJ, Simancas-Racines D, Peña-González BS. Prolonged storage of packed red blood cells for blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD009330.
  127. Burke M, Sinha P, Luban NLC, Posnack NG. Transfusion-Associated Hyperkalemic Cardiac Arrest in Neonatal, Infant, and Pediatric Patients. *Front Pediatr*. 2021;9:765306.
  128. Spinella PC, Tucci M, Fergusson DA, Lacroix J, Hébert PC, Leteurtre S, et al. Effect of Fresh vs Standard-issue Red Blood Cell Transfusions on Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Critically Ill Pediatric Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(22):2179-2190.
  129. Cabrales P, Martini J, Intaglietta M, Tsai AG. Blood viscosity maintains microvascular conditions during normovolemic anemia independent of blood oxygen-carrying capacity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(2):H581-590.
  130. Doctor A, Stamler JS. Nitric oxide transport in blood: A third gas in the respiratory cycle. *Compr Physiol*. 2011;1(1):541-568.
  131. Salpeter SR, Buckley JS, Chatterjee S. Impact of more restrictive blood transfusion

- strategies on clinical outcomes: A meta-analysis and systematic review. *Am J Med.* 2014;127(2):124-131.e3.
132. Ferraris VA, Davenport DL, Saha SP, Austin PC, Zwischenberger JB. Surgical outcomes and transfusion of minimal amounts of blood in the operating room. *Arch Surg.* 2012;147(1):49-55.
133. White M, Barron J, Gornbein J, Lin JA. Are red blood cell transfusions associated with nosocomial infections in pediatric intensive care units? *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11(4):464-468.
134. Kneyber MC, Grotenhuis F, Berger RF, Ebels TW, Burgerhof JG, Albers MJ. Transfusion of leukocyte-depleted red blood cells is independently associated with increased morbidity after paediatric cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(3):298-305.
135. Willems A, Van Lerberghe C, Gonsette K, De Villé A, Melot C, Hardy JF, et al. The indication for perioperative red blood cell transfusions is a predictive risk factor for severe postoperative morbidity and mortality in children undergoing cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(6):1050-1057.
136. Iyengar A, Scipione CN, Sheth P, Ohye RG, Riegger L, Bove EL, et al. Association of complications with blood transfusions in pediatric cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(3):910-916.
137. Kipps AK, Wypij D, Thiagarajan RR, Bacha EA, Newburger JW. Blood transfusion is associated with prolonged duration of mechanical ventilation in infants undergoing reparative cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med.* 2011; *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12(1):52-56.
138. Costello JM, Graham DA, Morrow DF, Morrow J, Potter-Bynoe G, Sandora TJ, et al. Risk Factors for Surgical Site Infection After Cardiac Surgery in Children. *Ann*

- Thorac Surg. 2010;89(6):1833-1841.
139. 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 practice in the United States. *Crit Care Med.* 2004;32(1):39-52.
  140. Tucci M, Karam O, Toledano BJ, Robitaille N, Cousineau J, Thibault L, et al. Length of storage and in vitro immunomodulation induced by prestorage leukoreduced red blood cells. *Transfusion.* 2009;49(11):2326-2334.
  141. Kriebardis AG, Antonelou MH, Stamoulis KE, Economou-Petersen E, Margaritis LH, Papassideri IS. RBC-derived vesicles during storage: Ultrastructure, protein composition, oxidation, and signaling components. *Transfusion.* 2008;48(9):1943-1953.
  142. Sweeney J, Kouttab N, Kurtis J. Stored red blood cell supernatant facilitates thrombin generation. *Transfusion.* 2009;49(8):1569-1579.
  143. Muszynski JA, Spinella PC, Cholette JM, Acker JP, Hall MW, Juffermans NP, et al. Transfusion-related immunomodulation: review of the literature and implications for pediatric critical illness. *Transfusion.* 2017;57(1):195-206.
  144. Remy KE, Hall MW, Cholette J, Juffermans NP, Nicol K, Doctor A, et al. Mechanisms of red blood cell transfusion-related immunomodulation. *Transfusion.* 2018;58(3):804-815.
  145. Keown PA, De Scamps B. Improved renal allograft survival after blood transfusion: a nonspecific, erythrocyte-mediated immunoregulatory process?. *Lancet.* 1979;1(8106):20-22.
  146. Belizaire RM, Prakash PS, Richter JR, Robinson BR, Edwards MJ, Caldwell CC, et al. Microparticles from stored red blood cells activate neutrophils and cause lung injury after hemorrhage and resuscitation. *J Am Coll Surg.* 2012;214(4):648-655;

- discussion 656-657.
147. Silliman CC, Moore EE, Kelher MR, Khan SY, Gellar L, Elzi DJ. Identification of lipids that accumulate during the routine storage of prestorage leukoreduced red blood cells and cause acute lung injury. *Transfusion*. 2011;51(12):2549-2554.
  148. Vlaar APJ, Binnekade JM, Prins D, Van Stein D, Hofstra JJ, Schultz MJ, et al. Risk factors and outcome of transfusion-related acute lung injury in the critically ill: A nested case-control study. *Crit Care Med*. 2010;38(3):771-778.
  149. Gajic O, Rana R, Winters JL, Yilmaz M, Mendez JL, Rickman OB, et al. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: Prospective nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(9):886-891.
  150. Madrazo-González Z, García-Barrasa A, Rodríguez-Lorenzo L, Rafecas-Renau A, Alonso-Fernández G. Anemia and transfusion therapy: an update. *Med intensiva*. 2011;35(1):32-40.
  151. Vlaar APJ, Cornet AD, Hofstra JJ, Porcelijn L, Beishuizen A, Kulik W, et al. The effect of blood transfusion on pulmonary permeability in cardiac surgery patients: A prospective multicenter cohort study. *Transfusion*. 2012;52(1):82-90.
  152. Lackritz EM, Campbell CC, Ruebush TK, Hightower AW, Wakube W, Were JBO. Effect of blood transfusion on survival among children in a Kenyan hospital. *Lancet*. 1992;340(8818):524-528.
  153. Lackritz EM, Hightower AW, Zucker JR, Ruebush TK, Onudi CO, Steketee RW, et al. Longitudinal evaluation of severely anemic children in Kenya. *AIDS*. 1997; 11(12):1487-1494.
  154. English M, Ahmed M, Ngando C, Berkley J, Ross A. Blood transfusion for severe anaemia in children in a Kenyan hospital. *Lancet*. 2002;359(9305):494-495.
  155. Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA. Mortality and morbidity in patients

- with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion*. 2002;42(7):812-818.
156. Shander A, Javidroozi M, Naqvi S, Aregbeyen O, Çaylan M, Demir S, et al. An update on mortality and morbidity in patients with very low postoperative hemoglobin levels who decline blood transfusion (CME). *Transfusion*. 2014; ;54(10 Pt 2):2688-2695.
157. Lacroix J, Tucci M, Pont-Thibodeau G Du. Red blood cell transfusion decision making in critically ill children. 2015;27(3):286-291.
158. Valentine SL, Bembea MM, Muszynski JA, Cholette JM, Doctor A, Spinella PC, et al. Consensus recommendations for RBC transfusion practice in critically ill children from the pediatric critical care transfusion and Anemia expertise initiative. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(9):884-898.
159. Vlaar AP, Oczkowski S, de Bruin S, Wijnberge M, Antonelli M, Aubron C, 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(4):673-696.
160. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Hall J, Belley-Cote E, Connolly K, et al. Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2133-2144.
161. Raasveld SJ, De Bruin S, Reuland MC, Van Den Oord C, Schenk J, Aubron C, et al. Red Blood Cell Transfusion in the Intensive Care Unit. *Jama*. 2023;330(19):1852–1861.
162. 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(16):1609-1619.

163. Duan ZX, Chen DX, Yang BZ, Zhang XQ. Transfusion Strategies for Pediatric Cardiac Surgery: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Pediatr Cardiol.* 2021;42(6):1241-1251.
164. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368-1377.
165. De Oliveira CF, De Oliveira DSF, Gottschald AFC, Moura JDG, Costa GA, Ventura AC, et al. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: An outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med.* 2008;34(6):1065-1075.
166. ProCESS Investigators; Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1683-1693.
167. Vallet B, Robin E, Lebuffe G. Venous oxygen saturation as a physiologic transfusion trigger. *Crit Care.* 2010;14(2):213.
168. Ronco JJ, Fenwick JC, Tweeddale MG, Wiggs BR, Phang PT, Cooper DJ, et al. Identification of the Critical Oxygen Delivery for Anaerobic Metabolism in Critically Ill Septic and Nonseptic Humans. *JAMA.* 1993;270(14):1724-1730.
169. New H V., Berryman J, Bolton-Maggs PHB, Cantwell C, Chalmers EA, Davies T, et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *Br J Haematol.* 2016;175(5):784-828.
170. Kietai S, Ahmed A, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. *Eur J Anaesthesiol.* 2023;40(4):226-304.

171. Canadian Blood Service. Clinical guide to transfusion. Neonatal and pediatric transfusion. 2017. [Internet]. Disponible en: <https://professionaleducation.blood.ca/en/transfusion/clinical-guide/neonatal-and-pediatric-transfusion>.
172. Demaret P, Emeriaud G, Hassan NE, Kneyber MCJ, Valentine SL, Bateman ST, et al. Recommendations on RBC transfusions in critically ill children with acute respiratory failure from the pediatric critical care transfusion and anemia expertise initiative. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(9):S114–120.
173. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Consensus Recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(5):428-439.
174. Karam O, Russell RT, Stricker P, Vogel AM, Bateman ST, Valentine SL, et al. Recommendations on RBC transfusion in critically ill children with nonlife-threatening bleeding or hemorrhagic shock from the pediatric critical care transfusion and Anemia expertise initiative. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(9):S127–132.
175. Tasker RC, Turgeon AF, Spinella PC. Recommendations on RBC transfusion in critically ill children with acute brain injury from the pediatric critical care transfusion and anemia expertise initiative. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(9):S133–136.
176. Cholette JM, Willems A, Valentine SL, Bateman ST, Schwartz SM. Recommendations on RBC transfusion in infants and children with acquired and congenital heart disease from the pediatric critical care transfusion and Anemia expertise initiative. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(9S Suppl 1):S137-S148.

177. Cholette JM, Faraoni D, Goobie SM, Ferraris V, Hassan N. Patient blood management in pediatric cardiac surgery: A review. *Anesth Analg.* 2018;127(4):1002-1016.
178. Faraoni D, Meier J, New H V., Van der Linden PJ, Hunt BJ. Patient Blood Management for Neonates and Children Undergoing Cardiac Surgery: 2019 NATA Guidelines. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(12):3249-3263.
179. Steiner ME, Zantek ND, Stanworth SJ, Parker RI, Valentine SL, Lehmann LE, et al. Recommendations on RBC transfusion support in children with hematologic and oncologic diagnoses from the pediatric critical care transfusion and anemia expertise initiative. *Pediatr Crit Care Med.* 2018;19(9S Suppl 1):S149-S156.
180. Bembea MM, Cheifetz IM, Fortenberry JD, Bunchman TE, Valentine SL, Bateman ST, et al. Recommendations on the indications for RBC transfusion for the critically ill child receiving support from extracorporeal membrane oxygenation, ventricular assist, and renal replacement therapy devices from the pediatric critical care transfusion and Anemia Expertise Initiative. *Pediatr Crit Care Med.* 2018;19(9S Suppl 1):S157-S162.
181. Wittenmeier E, Piekarski F SA. Blood Product Transfusions for Children in the Perioperative Period and for Critically Ill Children. *Dtsch Arztebl Int.* 2024;121(2):58–65.
182. Silen W, Frost EAM. Surgery before and after the discovery of anesthesia. En: Eger EI II, Saidman LJ, Westhorpe RN, editores. *The Wondrous Story of Anesthesia.* New York: Springer; 2014. p. 163–83.
183. Spence RK, Erhard J. History of patient blood management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013;27(1):11-15.
184. Colomina MJ, Guilabert P. Transfusión según cifras de hemoglobina o de acuerdo

- con objetivos terapéuticos. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2016;63(2):65-68.
185. NIH Consensus Statement available on perioperative red cell transfusion. *Am J Public Health.* 1988;78(12):1588.
  186. 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. *N Engl J Med.* 1999;340(6):409-417.
  187. Shander A, Hardy JF, Ozawa S, Farmer SL, Hofmann A, Frank SM, et al. A Global Definition of Patient Blood Management. *Anesth Analg.* 2022;135(3):476-488.
  188. Garcia-Casnovas A, Bisbe E, Colomina MJ, Arbona C, Varela J. Estrategias de gestión y política sanitaria para el desarrollo del Patient Blood Management en los sistemas de salud en España. *J Healthc Qual Res.* 2020;35(5):319-327.
  189. World Health Organization. The urgent need to implement patient blood management: policy brief 2021. [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240035744>.
  190. Sociedad Española de Directivos de la Salud (SEDISA). Posicionamiento SEDISA. Eficiencia y calidad en el ámbito sanitario: una apuesta a favor de las prácticas de valor. Qué hacer y no hacer: propuesta right care para la eficiencia y calidad sanitarias. 2019. [Internet]. Disponible en: <https://sedisa.net/wp-content/uploads/2019/05/Posicionamiento-SEDISA-Qu%C3%A9-hacer-y-no-hacer.pdf>
  191. National Blood Authority. Patient Blood Management Guidelines. 2008. [Internet]. Disponible en: <http://www.blood.gov.au/pbm-guidelines>.
  192. Muñoz M, Acheson AG, Bisbe E, Butcher A, Gómez-Ramírez S, Khalafallah AA, et al. An international consensus statement on the management of postoperative anaemia after major surgical procedures. *Anaesthesia.* 2018;73(11):1418-1431.

193. Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, García-Erce JA, Llau J V., et al. The 2013 Seville Consensus Document on alternatives to allogenic blood transfusion. An update on the Seville Document. *Med Intensiva*. 2013;37(4):259-283.
194. Althoff FC, Neb H, Herrmann E, Trentino KM, Vernich L, Füllenbach C, et al. Multimodal Patient Blood Management Program Based on a Three-pillar Strategy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2019;269(5):794-804.
195. Sadana D, Pratzler A, Scher LJ, Saag HS, Adler N, Volpicelli FM, et al. Promoting high-value practice by reducing unnecessary transfusions with a patient blood management program. *JAMA Intern Med*. 2018;178(1):116-122.
196. Farmer SL, Trentino K, Hofmann A, Semmens JB, Mukhtar SA, Prosser G, et al. A Programmatic Approach to Patient Blood Management – Reducing Transfusions and Improving Patient Outcomes. *Open Anesthesiol J*. 2015;9:6-16.
197. World Health Organization. Sixty-Third World Health Assembly. Availability, safety and quality of blood products. 2010. [Internet]. Disponible en: <http://apps.who.int/%0Agb/ebwha/pdf files/wha63/a63 r12-en.pdf>.
198. European commission. Building national programmes of patient blood management (PBM) in the EU - a guide for health authorities. 2017. [Internet]. Disponible en: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/5ec54745-1a8c-11e7-808e-01aa75ed71a1/language-en>.
199. European commission. Supporting Patient Blood Management (PBM) in the EU: A Practical Implementation Guide for Hospitals. 2017. . [Internet]. Disponible en: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/93e1bbbf-1a8b-11e7-808e-01aa75ed71a1/language-en>
200. Bisbe E, Garcia-Casanovas A, Illa C, Varela J, Basora M, Barquero M, et al.

- Maturity Assessment model for Patient Blood Management to assist hospitals in improving patients' safety and outcomes. The MAPBM project. *Blood Transfus.* 2021;19(3):205-215.
201. Goobie SM, Gallagher T, Gross I, Shander A. Society for the advancement of blood management administrative and clinical standards for patient blood management programs. 4th edition (pediatric version). *Paediatr Anaesth.* 2019;29(3):231-236.
  202. Isbister JP. The three-pillar matrix of patient blood management—An overview. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013;27(1):69-84.
  203. François T, Charlier J, Balandier S, Pincivy A, Tucci M, Lacroix J, et al. Strategies to Reduce Diagnostic Blood Loss and Anemia in Hospitalized Patients: A Scoping Review. *Pediatr Crit Care Med.* 2023;24(1):e44-e53.
  204. Graciano AL, Balko JA, Rahn DS, Ahmad N, Giroir BP. The Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score (P-MODS): Development and validation of an objective scale to measure the severity of multiple organ dysfunction in critically ill children. *Crit Care Med.* 2005;33(7):1484-1491.
  205. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: An updated pediatric risk of mortality score. *Crit Care Med.* 1996;24(5):743-752.
  206. Leteurtre S, Duhamel A, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F. Paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score. *Lancet.* 2006;367(9514):897.
  207. Rao PS. Management of congenital heart disease: State of the art—part ii—cyanotic heart defects. *Children (Basel).* 2019;6(4):54.
  208. Santos-Martínez LE, Cortés-Ruiz JR, Vázquez-Tecpanecatl O, Ordoñez-Reyna A Q-PJ. Variabilidad de la hemoglobina y hematocrito determinados en equipo de gases sanguíneos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2022;60(4):363–370.

209. Jutras C, Charlier J, François T, Du Pont-Thibodeau G. Anemia in Pediatric Critical Care. *Int J Clin Transfus Med.* 2020;8:23-33.
210. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(1):2-8.
211. Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, Pasquali SK, Donohue JE, Yu S, et al. Vasoactive-inotropic score is associated with outcome after infant cardiac surgery: An analysis from the pediatric cardiac critical care consortium and virtual PICU system registries. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(6):529-537.
212. Surve RM, Muthuchellappan R, Rao GSU, Philip M. The effect of blood transfusion on central venous oxygen saturation in critically ill patients admitted to a neurointensive care unit. *Transfus Med.* 2016;26(5):343-348.
213. Zeroual N, Samarani G, Gallais J, Culas G, Saour M, Mourad M, et al. ScvO<sub>2</sub> changes after red-blood-cell transfusion for anaemia in cardiothoracic and vascular ICU patients: an observational study. *Vox Sang.* 2018;113(2):136-142.
214. Mantadakis E. Advances in Pediatric Intravenous Iron Therapy. *Pediatric Blood and Cancer.* 2016;63(1):11-16.
215. Hassan NE, Reischman DE, Fitzgerald RK, Faustino EVS. Hemoglobin levels across the pediatric critical care spectrum: A point prevalence study. *Pediatr Crit Care Med.* 2018;19(5):e227-e234.
216. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: A systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Heal.* 2013;1(1):e16-25.

217. Thomas J, Jensen L, Nahirniak S, Gibney RTN. Anemia and blood transfusion practices in the critically ill: A prospective cohort review. *Heart Lung*. 2010 ;39(3):217-225.
218. Ngo QN, Matsui DM, Singh RN, Zelcer S, Kornecki A. Anemia among pediatric critical care survivors: Prevalence and resolution. *Crit Care Res Pract*. 2013:2013:684361.
219. Maji M, Bhat N, Mandal S, Negi G. Prevalence of anaemia among paediatric critical care survivor and impact of transfusion strategy on it: A study from North India. *Iraqi J Hematol*. 2020;(9):97–100.
220. Walsh TS, Saleh EED, Lee RJ, McClelland DB. The prevalence and characteristics of anaemia at discharge home after intensive care. *Intensive Care Med*. 2006;32(8):1206-1213.
221. Armano R, Gauvin F, Ducruet T, Lacroix J. Determinants of red blood cell transfusions in a pediatric critical care unit: A prospective, descriptive epidemiological study. *Crit Care Med*. 2005;33(11):2637-2644.
222. Hajjar LA, Auler JOC, Santos L, Galas F. Blood transfusion in critically ill patients: State of the art. *Clinics (Sao Paulo)*. 2007;62(4):507-524.
223. García-Roa M, Del Carmen Vicente-Ayuso M, Bobes AM, Pedraza AC, González-Fernández A, Martín MP, et al. Red blood cell storage time & transfusion: Current practice, concerns & future perspectives. *Blood Transfus*. 2017;15(3):222-231.
224. Hayden SJ, Albert TJ, Watkins TR, Swenson ER. Anemia in critical illness: Insights into etiology, consequences, and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(10):1049-1057.
225. Faraoni D, Dinardo JA, Goobie SM. Relationship between preoperative anemia and in-hospital mortality in children undergoing noncardiac surgery. *Anesth*

- Analg. 2016;123(6):1582-1587.
226. Bateman AP, McArdle F, Walsh TS. Time course of anemia during six months follow up following intensive care discharge and factors associated with impaired recovery of erythropoiesis. *Crit Care Med.* 2009; ;37(6):1906-1912.
  227. Lasocki S, Chudeau N, Papet T, Tartiere D, Roquilly A, Carlier L, et al. Prevalence of iron deficiency on ICU discharge and its relation with fatigue: A multicenter prospective study. *Crit Care.* 2014;18(5):542.
  228. Edwards JD, Houtrow AJ, Vasilevskis EE, Rehm RS, Markovitz BP, Graham RJ, et al. Chronic conditions among children admitted to U.S. pediatric intensive care units: Their prevalence and impact on risk for mortality and prolonged length of stay. *Crit Care Med.* 2012;40(7):2196-2203.
  229. Namachivayam P, Shann F, Shekerdemian L, Taylor A, Van Sloten I, Delzoppo C, et al. Three decades of pediatric intensive care: Who was admitted, what happened in intensive care, and what happened afterward. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11(5):549-555.
  230. Perenc L, Przysada G, Trzeciak J. Cerebral Palsy in Children as a Risk Factor for Malnutrition. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(4):224-232.
  231. Burns JP, Sellers DE, Meyer EC, Lewis-Newby M, Truog RD. Epidemiology of death in the PICU at Five U.S. teaching hospitals. *Crit Care Med.* 2014;42(9):2101-2108.
  232. Pinto NP, Rhinesmith EW, Kim TY, Ladner PH, Pollack MM. Long-Term Function after Pediatric Critical Illness: Results from the Survivor Outcomes Study. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(3):e122-e130.
  233. Walsh TS, Lee RJ, Maciver CR, Garrioch M, MacKirdy F, Binning AR, et al. Anemia during and at discharge from intensive care: The impact of restrictive

- blood transfusion practice. *Intensive Care Med.* 2006;32(1):100-109.
234. Larson LM, Kubes JN, Ramírez-Luzuriaga MJ, Khishen S, H. Shankar A, Prado EL. Effects of increased hemoglobin on child growth, development, and disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1450(1):83-104.
235. Wormsbecker A, Sekhon MS, Griesdale DE, Wiskar K, Rush B. The association between anemia and neurological outcome in hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest. *Resuscitation.* 2017;112:11-16.
236. Kanuri G, Sawhney R, Varghese J, Britto M, Shet A. Iron deficiency anemia coexists with cancer related anemia and adversely impacts quality of life. *PLoS One.* 2016;11(9):e0163817.
237. Abaci SH, Alagoz S, Salihoglu A, Yalin SF, Gulcicek S, Altiparmak MR, et al. Assessment of Anemia and Quality of Life in Patients with Renal Transplantation. *Transplant Proc.* 2015;47(10):2875-2880.
238. Switzer T, Naraine N, Chamlati R, Lau W, McVey MJ, Zaarour C, et al. Association between preoperative hemoglobin levels after iron supplementation and perioperative blood transfusion requirements in children undergoing scoliosis surgery. *Paediatr Anaesth.* 2020;30(10):1077-1082.
239. Du Pont-Thibodeau G, Tucci M, Ducruet T, Lacroix J. Survey on stated transfusion practices in PICUs. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(5):409-416.
240. Jutras C, La KA, Gerardis G, Richard R, Pont-Thibodeau G Du. Anemia after Pediatric Congenital Heart Surgery. *J Pediatr Intensive Care.* 2021;11(4):308-315.
241. Downey LA, Goobie SM. Perioperative Pediatric Erythrocyte Transfusions: Incorporating Hemoglobin Thresholds and Physiologic Parameters in Decision-making. *Anesthesiology.* 2022;137(5):604-619.
242. Akyildiz B, Tekerek NU, Pamukcu O, Dursun A, Karakukcu M, Narin N, et al.

- Comprehensive analysis of liberal and restrictive transfusion strategies in pediatric intensive care unit. *J Trop Pediatr.* 2018;64(2):118-125.
243. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, et al. Liberal or Restrictive Transfusion in High-Risk Patients after Hip Surgery. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2453-2462.
244. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FRBG, Nakamura RE, Silva CMP, Santos MH, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: The TRACS randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304(14):1559-1567.
245. Hébert PC, Yetisir E, Martin C, Blajchman MA, Wells G, Marshall J, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med.* 2001;29(2):227-234.
246. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368(1):11-21.
247. 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(10):2354-2363.
248. Carson JL, Carless PA, Hébert PC. Outcomes using lower vs higher hemoglobin thresholds for red blood cell transfusion. *JAMA.* 2013;309(1):83-84.
249. Holst LB, Petersen MW, Haase N, Perner A, Wetterslev J. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: Systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ.* 2015;350:h1354.
250. De Gast-Bakker DH, De Wilde RBP, Hazekamp MG, Sojak V, Zwaginga JJ, Wolterbeek R, et al. Safety and effects of two red blood cell transfusion strategies

- in pediatric cardiac surgery patients: A randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2013;39(11):2011-2019.
251. Cholette JM, Rubenstein JS, Alfieris GM, Powers KS, Eaton M, Lerner NB. Children with single-ventricle physiology do not benefit from higher hemoglobin levels post cavopulmonary connection: Results of a prospective, randomized, controlled trial of a restrictive versus liberal red-cell transfusion strategy. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12(1):39-45.
252. Kirpalani H, Bell EF, Hintz SR, Tan S, Schmidt B, Chaudhary AS, et al. Higher or Lower Hemoglobin Transfusion Thresholds for Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2639-2651.
253. Franz AR, Engel C, Bassler D, Rüdiger M, Thome UH, Maier RF, et al. Effects of liberal vs restrictive transfusion thresholds on survival and neurocognitive outcomes in extremely low-birth-weight infants: The ETTNO randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(6):560-570.
254. Karam O, Tucci M, Ducruet T, Hume HA, Lacroix J, Gauvin F. Red blood cell transfusion thresholds in pediatric patients with sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12(5):512-518.
255. Laverdière C, Gauvin F, Hébert PC, Infante-Rivard C, Hume H, Toledano BJ, et al. Survey on transfusion practices of pediatric intensivists. *Pediatr Crit Care Med.* 2002;3(4):335-340.
256. Nahum E, Ben-Ari J, Schonfeld T. Blood transfusion policy among European pediatric intensive care physicians. *J Intensive Care Med.* 2004;19(1):38-43.
257. Roseff SD, Luban NLC, Manno CS. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. *Transfusion.* 2002;42(11):1398-1413.
258. Willems A, Harrington K, Lacroix J, Biarent D, Joffe AR, Wensley D, et al.

- Comparison of two red-cell transfusion strategies after pediatric cardiac surgery: A subgroup analysis. *Crit Care Med.* 2010;38(2):649-656.
259. Chkhaidze M, Metreveli I, Tsintsadze A. Comparison of two RBC transfusion strategies in pediatric cardiac surgery patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2014;20:94.
260. Cholette JM, Swartz MF, Rubenstein J, Henrichs KF, Wang H, Powers KS, et al. Outcomes Using a Conservative Versus Liberal Red Blood Cell Transfusion Strategy in Infants Requiring Cardiac Operation. *Ann Thorac Surg.* 2017;103(1):206-214.
261. Machovec KA, Jooste EH. Pediatric Transfusion Algorithms: Coming to a Cardiac Operating Room Near You. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(7):2017-2029.
262. Wypij D, Jonas RA, Bellinger DC, Del Nido PJ, Mayer JE, Bacha EA, et al. The effect of hematocrit during hypothermic cardiopulmonary bypass in infant heart surgery: Results from the combined Boston hematocrit trials. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(2):355-360.
263. Newburger JW, Jonas RA, Soul J, Kussman BD, Bellinger DC, Laussen PC, et al. Randomized trial of hematocrit 25% versus 35% during hypothermic cardiopulmonary bypass in infant heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(2):347-354.
264. Jonas RA, Wypij D, Roth SJ, Bellinger DC, Visconti KJ, Du Plessis AJ, et al. The influence of hemodilution on outcome after hypothermic cardiopulmonary bypass: Results of a randomized trial in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(6):1765-1774.
265. Naguib AN, Winch PD, Tobias JD, Simsic J, Hersey D, Nicol K, et al. A single-center strategy to minimize blood transfusion in neonates and children undergoing cardiac surgery. *Paediatr Anaesth.* 2015;25(5):477-486.

266. Long JB, Engorn BM, Hill KD, Feng L, Chiswell K, Jacobs ML, et al. Postoperative Hematocrit and Adverse Outcomes in Pediatric Cardiac Surgery Patients: A Cross-Sectional Study from the Society of Thoracic Surgeons and Congenital Cardiac Anesthesia Society Database Collaboration. *Anesth Analg*. 2021;133(5):1077-1088.
267. van Sint Jan N, Ferre A FJC. Generalidades de fisiología de la oxigenación extracorpórea (ECMO): entendiendo desde la comparación. *REV MED CLIN CONDES*. 2024;35(1):30–38.
268. Karam O, Nellis ME. Transfusion management for children supported by extracorporeal membrane oxygenation. *Transfusion*. 2021;61(3):660-664.
269. Qin CX, Yesantharao L V., Merkel KR, Goswami DK, Garcia A V., Whitman GJR, et al. Blood utilization and clinical outcomes in extracorporeal membrane oxygenation patients. *Anesth Analg*. 2020;131(3):901-908.
270. Bembea MM, Annich G, Rycus P, Oldenburg G, Berkowitz I, Pronovost P. Variability in anticoagulation management of patients on extracorporeal membrane oxygenation: An international survey. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(2):e77-84.
271. Agerstrand CL, Burkart KM, Abrams DC, Bacchetta MD, Brodie D. Blood conservation in extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(2):590-595.
272. Voelker MT, Busch T, Bercker S, Fichtner F, Kaisers UX, Laudi S. Restrictive transfusion practice during extracorporeal membrane oxygenation therapy for severe acute respiratory distress syndrome. *Artif Organs*. 2015;39(4):374-378.
273. Carson JL, Stanworth SJ, Dennis JA, Trivella M, Roubinian N, Fergusson DA, et al. Transfusion thresholds for guiding red blood cell transfusion. *Cochrane*

- Database Syst Rev. 2021;12(12):CD002042.
274. Gould SA, Rice CL, Moss GS. The physiologic basis of the use of blood and blood products. *Surg Annu.* 1984;16:13-38.
  275. Arynov A, Kaidarova D KB. Alternative blood transfusion triggers: a narrative review. *BMC Anesth.* 2024;23;24(1):7.
  276. Tomic Mahecic T, Dünser M, Meier J. RBC Transfusion Triggers: Is There Anything New?. *Transfus Med Hemother.* 2020;47(5):361-368.
  277. O'Farrell R, Ghannam M, McCluskey M, Beattie S, Karkouti K. Oxygen extraction ratio (OER) and blood transfusion in cardiac surgery. *Can J Anesth.* 2006;53:26342.
  278. Sehgal LR, Zebala LP, Takagi I, Curran RD, Votapka T V., Caprini JA. Evaluation of oxygen extraction ratio as a physiologic transfusion trigger in coronary artery bypass graft surgery patients. *Transfusion.* 2001;41(5):591-595.
  279. Nasser B, Tageldein M, Al Mesned A, Kabbani M. Effects of blood transfusion on oxygen extraction ratio and central venous saturation in children after cardiac surgery. *Ann Saudi Med.* 2017;37(1):31-37.
  280. Themelin N, Biston P, Massart J, Lelubre C, Piagnerelli M. Effects of red blood cell transfusion on global oxygenation in anemic critically ill patients. *Transfusion.* 2021;61(4):1071-1079.
  281. Balegar V KK, Low GK, Nanan RK. Regional tissue oxygenation and conventional indicators of red blood cell transfusion in anaemic preterm infants. *EClinicalMedicine.* 2022;46:101365.
  282. Chock VY, Smith E, Tan S, Ball MB, Das A, Hintz SR, et al. Early brain and abdominal oxygenation in extremely low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2022;92(4):1034-1041.

283. Liu L, Qiang Z, Zhang J, Ren Y, Zhao X, Fu W, et al. Effect of hemoglobin content on cerebral oxygen saturation during surgery for scoliosis in pediatric patients. *BMC Anesthesiol.* 2021;21(1):165.
284. Crispin P, Forwood K. Near Infrared Spectroscopy in Anemia Detection and Management: A Systematic Review. *Transfus Med Rev.* 2021;35(1):22-28.
285. Takahashi D, Matsui M, Shigematsu R, Sato T, Miyaji R, Sakai M, et al. Effect of transfusion on the venous blood lactate level in very low-birthweight infants. *Pediatr Int.* 2009;51(3):321-325.
286. Tran A, Matar M, Lampron J, Steyerberg E, Taljaard M, Vaillancourt C. Early identification of patients requiring massive transfusion, embolization or hemostatic surgery for traumatic hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018;84(3):505-516.
287. Fogagnolo A, Taccone FS, Vincent JL, Benetto G, Cavalcante E, Marangoni E, et al. Using arterial-venous oxygen difference to guide red blood cell transfusion strategy. *Crit Care.* 2020;24(1):160.
288. Ozakin E, Yazlamaz NO, Kaya FB, Canakci ME, Bilgin M. Lactate and base deficit combination score for predicting blood transfusion need in blunt multi-trauma patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2022;28(5):599-606.
289. Faraoni D, DiNardo JA. Commentary: Red blood cells transfusion in patients undergoing congenital cardiac surgery: Still far from physiology-based practice. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2024;167(2):e24-e26.
290. Saugel B, Klein M, Hapfelmeier A, Phillip V, Schultheiss C, Meidert AS, et al. Effects of red blood cell transfusion on hemodynamic parameters: A prospective study in intensive care unit patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2013;21:21.

291. Dos Santos EC, Orbegozo D, Mongkolpun W, Galfo V, Nan W, Gouvêa Bogossian E, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Effects of Transfusion on Hemodynamic and Oxygenation Variables. *Crit Care Med.* 2020;48(2):241-248.
292. Fredrickson LK, Bell EF, Cress GA, Johnson KJ, Zimmerman MB, Mahoney LT, et al. Acute physiological effects of packed red blood cell transfusion in preterm infants with different degrees of anaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(4):F249-253.
293. Fiser RT, Irby K, Ward RM, Tang X, McKamie W, Prodhan P, et al. RBC transfusion in pediatric patients supported with extracorporeal membrane oxygenation: Is there an impact on tissue oxygenation?. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(9):806-813.
294. Faraoni D, Emani S, Halpin E, Bernier R, Emani SM, DiNardo JA, et al. Relationship Between Transfusion of Blood Products and the Incidence of Thrombotic Complications in Neonates and Infants Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31(6):1943-1948.
295. Goodman AM, Pollack MM, Patel KM, Luban NLC. Pediatric red blood cell transfusions increase resource use. *J Pediatr.* 2003;142(2):123–127.
296. Goobie SM, DiNardo JA, Faraoni D. Relationship between transfusion volume and outcomes in children undergoing noncardiac surgery. *Transfusion.* 2016;56(10):2487-2494.
297. Howard-Quijano K, Schwarzenberger JC, Scovotti JC, Alejos A, Ngo J, Gornbein J, et al. Increased red blood cell transfusions are associated with worsening outcomes in pediatric heart transplant patients. *Anesth Analg.* 2013;116(6):1295-1308.
298. Nacoti M, Cazzaniga S, Lorusso F, Naldi L, Brambillasca P, Benigni A, et al. The

- impact of perioperative transfusion of blood products on survival after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2012;16(4):357-366.
299. O'Halloran CP, Alexander PMA, Andren KG, Mecklosky J, Salvin JW, Larsen S, et al. RBC exposure in pediatric extracorporeal membrane oxygenation: Epidemiology and factors associated with large blood transfusion volume. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(8):767-774.
300. Muszynski JA, Reeder RW, Hall MW, Berg RA, Shanley TP, Newth CJL, et al. RBC Transfusion Practice in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *Crit Care Med*. 2018;46(6):e552-e559.
301. Smith AH, Hardison DC, Bridges BC, Pietsch JB. Red blood cell transfusion volume and mortality among patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion*. 2013;28(1):54-60.
302. Slonim AD, Joseph JG, Turenne WM, Sharangpani A, Luban NLC. Blood transfusions in children: A multi-institutional analysis of practices and complications. *Transfusion*. 2008;48(1):73-80.
303. S Narayan (Ed) D Poles et al. on behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group. The 2022 Annual SHOT Report . [Internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.57911/WZ85-3885>.
304. Serious Hazards of Transfusion (SHOT). Transfusion-Associated Circulatory Overload (TACO) Cumulative Data [Internet]. Disponible en: <https://www.shotuk.org/resources/current-resources/data-drawers/transfusion-associated-circulatory-overload-taco-data-drawer/>
305. Smith CM. CE: Recognizing Transfusion-Associated Circulatory Overload. *Am J Nurs*. 2023;1123(11):34–41.
306. Jaworski K, Maślanka K, Kosior DA. Transfusion-related acute lung injury: A

- dangerous and underdiagnosed noncardiogenic pulmonary edema. *Cardiol J*. 2013;20(4):337-344.
307. Spahn DR, Muñoz M, Klein AA, Levy JH, Zacharowski K. Patient blood management: Effectiveness and future potential. *Anesthesiology*. 2020;133(1):212-222.
308. Franchini M, Marano G, Veropalumbo E, Masiello F, Pati I, Candura F, et al. Patient Blood Management: A revolutionary approach to transfusion medicine. *Blood Transfus*. 2019;17(3):191-195.
309. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, S. P. Lam C, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*. 2017;92(10):1068-1078.
310. Dignass A, Farrag K, Stein J. Limitations of Serum Ferritin in Diagnosing Iron Deficiency in Inflammatory Conditions. *Int J Chronic Dis*. 2018;2018:9394060.
311. Cleland JGF. Defining iron deficiency in patients with heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2024;21(1):1–2.
312. Savarese G, von Haehling S, Butler J, Cleland JGF, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2023;44(1):14-27.
313. Litton E, Baker S, Erber W, Farmer S, Ferrier J, French C, et al. Hepcidin predicts response to IV iron therapy in patients admitted to the intensive care unit: A nested cohort study. *J Intensive Care*. 2018;6:60.
314. Mantadakis E. Intravenous iron: Safe and underutilized in children. *Pediatric Blood and Cancer*. 2018;65(6):e27016.
315. Roganovic J. Parenteral iron therapy in children with iron deficiency anemia: A single-institution experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2024;71(4):e30866.

316. Shokri H, Ali I. Intravenous iron supplementation treats anemia and reduces blood transfusion requirements in patients undergoing coronary artery bypass grafting - A prospective randomized trial. *Ann Card Anaesth.* 2022;25(2):141-147.
317. Durila M, Jonas J, Durilova M, Rygl M, Skrivan J, Vymazal T. Thromboelastometry as an Alternative Method for Coagulation Assessment in Pediatric Patients Undergoing Invasive Procedures: A Pilot Study. *Eur J Pediatr Surg.* 2019;29(3):298-301.
318. Karanjkar A, Kapoor PM, Sharan S, Bhardwaj V, Malik V, Hasija S, et al. A Prospective Randomized Clinical Trial of Efficacy of Algorithm-Based Point of Care Guided Hemostatic Therapy in Cyanotic Congenital Heart Disease Surgical Patients. *J Card Crit Care.* 2019;3(1):8-16.
319. Phillips MR, Khoury AL, Bortsov A V., Marzinsky A, Short KA, Cairns BA, et al. A noninvasive hemoglobin monitor in the pediatric intensive care unit. *J Surg Res.* 2015;195(1):257-262.
320. Welty M, Bolick BN. Eliminate Unnecessary Laboratory Work to Mitigate Iatrogenic Anemia and Reduce Cost for Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Extra Corpor Technol.* 2022;54(2):123-127.
321. Siegal DM, Belley-Côté EP, Lee SF, Hill S, D'Aragon F, Zarychanski R, et al. Small-Volume Blood Collection Tubes to Reduce Transfusions in Intensive Care: The STRATUS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;330(19):1872-1881.
322. Steffen KM, Tucci M, Doctor A, Reeder R, Caro JJ, Muszynski JA, et al. The Impact of Restrictive Transfusion Practices on Hemodynamically Stable Critically Ill Children Without Heart Disease: A Secondary Analysis of the Age of Blood in Children in the PICU Trial. *Pediatr Crit Care Med.* 2023;24(2):84-92.
323. Murphy DJ, Needham DM, Netzer G, Zeger SL, Colantuoni E, Ness P, et al. RBC

- transfusion practices among critically ill patients: Has evidence changed practice?  
Crit Care Med. 2013;41(10):2344-2353.
324. Steffen KM, Spinella PC, Holdsworth LM, Ford MA, Lee GM, Asch SM, et al. Factors Influencing Implementation of Blood Transfusion Recommendations in Pediatric Critical Care Units. *Front Pediatr.* 2021;9:800461.
325. Sinuff T, Muscedere J, Adhikari NKJ, Stelfox HT, Dodek P, Heyland DK, et al. Knowledge translation interventions for critically ill patients: A systematic review. *Crit Care Med.* 2013;41(11):2627-2640.
326. Stricker PA, Fiadjoe JE, Kilbaugh TJ, Pruitt EY, Taylor JA, Bartlett SP, et al. Effect of transfusion guidelines on postoperative transfusion in children undergoing craniofacial reconstruction surgery. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(6):e357-362.
327. Baer VL, Henry E, Lambert DK, Stoddard RA, Wiedmeier SE, Eggert LD, et al. Implementing a program to improve compliance with neonatal intensive care unit transfusion guidelines was accompanied by a reduction in transfusion rate: A pre-post analysis within a multihospital health care system. *Transfusion.* 2011;51(2):264-269.
328. Hanson SJ, Owen EB, McDonald MJ, Woods KJ, Montgomery VL. Standardized Implementation of Evidence-based Guidelines to Decrease Blood Transfusions in Pediatric Intensive Care Units. *Pediatr Qual Saf.* 2019;4(3):e165.
329. Piekarski F, Noone S, Engelhardt T, Hellmich M, Wittenmeier E, Quintao V, et al. Evaluation of a Pre-Filled Table and a Flowchart-Based Algorithm as Cognitive Aids to Reduce Deviations in Dose Calculation for Intraoperative Red Blood Cell Transfusions in Children—An International Web-Based Simulation. *Children.* 2023;10(5):815.

330. Delaney M, Roberts J, Mazor R, Townsend-McCall D, Saiffee NH, Pagano MB, et al. Bleeding emergencies in neonatal and paediatric patients: improving the quality of care using simulation. *Transfus Med.* 2018;28(6):405-412.
331. Badke CM, Borrowman JA, Haymond S, Rychlik K, Malakooti MR. 7 Is the New 8: Improving Adherence to Restrictive PRBC Transfusions in the Pediatric ICU. *J Healthc Qual.* 2020;42(1):19-26.
332. Leal-Noval SR, Puppo-Moreno AM, Escoreca-Ortega A. Adverse effect of RBCs transfusion: New transfusion indicators are needed!. *Crit Care Med.* 2018;46(5):e478.
333. 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(17):2553-2559.
334. Morris KP, Naqvi N, Davies P, Smith M, Lee PW. A new formula for blood transfusion volume in the critically ill. *Arch Dis Child.* 2005;90(7):724-728.
335. Snookes SH, Gunn JK, Eldridge BJ, Donath SM, Hunt RW, Galea MP, et al. A systematic review of motor and cognitive outcomes after early surgery for congenital heart disease. *Pediatrics.* 2010;125(4):e818-827.
336. Schaefer C, von Rhein M, Knirsch W, Huber R, Natalucci G, Caflisch J, et al. Neurodevelopmental outcome, psychological adjustment, and quality of life in adolescents with congenital heart disease. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(12):1143-1149.



# 11. ANEXO. PUBLICACIONES Y PRESENTACIONES A CONGRESOS

## **Artículos publicados en relación con la tesis:**

1. Butragueño-Laiseca L, de la Mata Navazo S, Sánchez Galindo AC, Santiago Lozano MJ. Intravenous iron for critically ill children. Comparison of three dose regimens. *Pediatr Blood Cancer*. 2024;71(1):e30734.
2. Butragueño-Laiseca L, de la Mata Navazo S, Sánchez Galindo AC, Santiago Lozano MJ. Reply to: Comment on: Intravenous iron for critically ill children. Comparison of three dose regimens. *Pediatr Blood Cancer*. 2024;71(5):e30930.

## **Presentaciones a congresos:**

1. Butragueño-Laiseca L, De La Mata S, Fernández SN, Mencía S, Del Castillo J, López J, González R, Urbano J, Santiago MJ. Red blood cells transfusion rate reduction after implementing a transfusion score in a pediatric intensive care unit. 9th Congress of the European Academy of Paediatric Societies, EAPS. 10-12 Octubre de 2022. Barcelona.
2. De la Mata Navazo S, Butragueño Laiseca M, Paul M, Toledano J, Zapata C, Fernández Lafever SN, Sánchez Galindo A, Santiago Lozano MJ. Eficacia y seguridad del hierro intravenoso a dosis estándar y superiores para el tratamiento de la anemia en pacientes críticos pediátricos. 36 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos, SECIP. 12 a 15 de junio de 2022. Sevilla.

3. Butragueño-Laiseca L, Torres L, Ocampo E, Manrique G, Sánchez AC, Santiago MJ. Red blood cell transfusions in a pediatric intensive care unit. 32nd Annual Meeting of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care, ESPNIC. Junio de 2021.
4. Butragueño-Laiseca L, Ocampo E, Torres L, Fernández SN, Sánchez AC, Santiago MJ. Anemia in critically ill children. 32nd Annual Meeting of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care, ESPNIC. Junio de 2021.
5. Butragueño-Laiseca L, Slocker M, Sánchez AC, López-Herce J, Mencía S, Urbano J, Santiago MJ. Intravenous iron administration in critically ill children with anemia. 10th Congress of the World Federation of Pediatric Intensive & Critical Care Societies (WFPICCS 2020). Diciembre 1-4 de 2020.
6. Butragueño-Laiseca L, Santiago MJ, Cabrerizo M, Pérez G, González E, Zamora L, Slocker M, Sánchez AC. Implantación de un protocolo de administración de hierro intravenoso para el tratamiento de la anemia en pacientes críticos pediátricos. 34 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos, SECIP. Mayo de 2019. San Sebastián.