



Universidad del  
**Rosario**

**Mortalidad en Pacientes Críticamente Enfermos con Umbrales de  
Transfusión Liberales versus Restrictivos: Una Revisión  
Sistemática y Meta-análisis de Ensayos Clínicos Aleatorizados con  
Análisis Secuencial de Ensayos**

Autor:

**Daniel Arturo Jiménez Franco**

Director

**David René Rodríguez Lima**

Trabajo presentado como requisito para optar por el  
título de especialista en Medicina de Emergencias

Bogotá - Colombia

2024 – 2025

Mortalidad en Pacientes Críticamente Enfermos con Umbrales de Transfusión Liberales versus Restrictivos: Una Revisión Sistemática y Meta-análisis de Ensayos Clínicos Aleatorizados con Análisis Secuencial de Ensayos

Autor:

Daniel Arturo Jiménez Franco MD<sup>1,2</sup> (ORCID 0009-0003-2118-155X)

Tutor:

David Rene Rodríguez Lima, MD PhD<sup>2,3</sup> (ORCID 0000-0002-7089-018X)

1. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia
2. Unidad de cuidado intensivo, Hospital Universitario Mayor-Méderi, Bogotá, Colombia
3. Grupo de Investigación Clínica, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Nombre del Programa

Universidad del Rosario

Bogotá - Colombia

2024 - 2025

## **Identificación del proyecto**

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: posgrados

Título de la investigación: Mortalidad en Pacientes Críticamente Enfermos con Umbrales de Transfusión Liberales versus Restrictivos: Una Revisión Sistemática y Meta-análisis de Ensayos Clínicos Aleatorizados con Análisis Secuencial de Ensayos

Instituciones participantes: no aplica

Tipo de investigación: revisión sistemática y meta análisis

Investigador principal: Daniel Jiménez

Investigadores asociados: Camilo Pérez

Asesor clínico o temático: David René Rodríguez Lima

Asesor metodológico: David René Rodríguez Lima

# 1 Contenido

<b>1. Introducción</b> .....	7
1.1 Planteamiento del problema .....	7
1.2 Justificación .....	7
<b>2. Marco Teórico</b> .....	7
<b>3. Pregunta de investigación</b> .....	8
<b>4. Objetivos</b> .....	8
4.1 Objetivo principal .....	8
4.2 Objetivos secundarios .....	8
<b>5. Formulación de hipótesis</b> .....	9
<b>6. Metodología</b> .....	9
6.1 Protocolo.....	9
6.2 Búsqueda de extracción de extracción de datos .....	9.
6.3 Selección de datos .....	9.
6.3.1 Criterios de inclusión: .....	9.
6.3.2 Criterios de exclusión:.....	9.
6.4 Selección de estudios y recopilacion de datos.....	10
6.5 Datos .....	10
6.6 Riesgo de cesgos individuales .....	10.
6.7 Análisis de riesgo de sesgos entre estudios .....	11.
<b>7. Aspectos éticos</b> .....	11
<b>8. Resultados</b> .....	12
- Métodos de resultados	
- Selección de estudios	
- Síntesis de resultados	
- Figura 1, Figura 2, Figura 3	
- Tabla 1, tabla 2	
-Figura 4, Figura 5, Figura 6	
<b>9. Conclusiones</b> .....	1219
<b>10. Administración del proyecto</b> .....	23

**11. Referencias..... 23**

## **RESUMEN**

El presente trabajo busca hacer la revisión más actual sobre los cambios en la mortalidad en cuidado intensivo con pacientes críticamente enfermos comparando umbrales transfusionales de hemoglobina para determinar la pertinencia de o no de dicha terapia.

## **ABSTRACT**

La anemia es una preocupación frecuente entre los pacientes críticamente enfermos. Aunque se asocia con un aumento de la mortalidad, la transfusión de glóbulos rojos (GR) en individuos sin sangrado activo no ha mostrado consistentemente beneficios clínicos. En cambio, las transfusiones conllevan riesgos notables, incluidos daño pulmonar, sobrecarga de líquidos, reacciones alérgicas o hemolíticas y aumento de los costos de atención médica. En consecuencia, los umbrales de transfusión siguen siendo controvertidos, con algunas guías que defienden un objetivo restrictivo de 7 g/dL en lugar de un enfoque más liberal de 9 g/dL. Sin embargo, la evidencia actual está limitada por cuestiones de validez externa e imprecisión en las estimaciones agrupadas.

## **1. Introducción**

### *1.1 Planteamiento del problema*

La anemia es una comorbilidad frecuente en los pacientes críticamente enfermos. La terapia transfusional es una terapia que mejora la perfusión tisular pues aumenta el transportador de oxígeno. Sin embargo, la transfusión es un trasplante de un tejido y en nuestro medio hay un gran déficit de unidades transfusionales. Determinar la utilidad de la terapia transfusional es el objetivo de este trabajo.

### *1.2 Justificación*

Desde los años 50's, es bien sabido que la terapia transfusional con umbrales de hemoglobina (Hb) menores a 7 mg/dl en una medida aceptable. (1) Valores de Hb normales o mayores a 11 mg/dl no requieren terapias transfusionales. Sin embargo, no el claro la utilidad de la terapia transfusional entre valores de 7 a 11. Con este trabajo buscamos determinar la utilidad de la terapia transfusional en distintos rangos de anemia: estrategia liberal vs restrictiva.

## **Marco Teórico**

La anemia es un problema común entre los pacientes críticamente enfermos [1]. Su corrección tiene como objetivo mejorar el equilibrio entre la entrega y el consumo de oxígeno, aumentando la capacidad de transporte de oxígeno a los tejidos [2]. Aunque la anemia se ha asociado con un aumento del riesgo de mortalidad en esta población [3], la transfusión de glóbulos rojos (GR) en pacientes anémicos sin sangrado activo no ha demostrado consistentemente beneficios clínicos claros [4]. Por el contrario, las transfusiones de GR conllevan múltiples riesgos, incluidos daño pulmonar, sobrecarga de líquidos, reacciones alérgicas o hemolíticas, complicaciones infecciosas y aumento de los costos de atención médica [5, 6].

Como resultado, las indicaciones y los objetivos de transfusión para los pacientes críticamente enfermos siguen siendo controvertidos [7]. Las guías de la Sociedad Europea de Medicina Intensiva (ESICM) recomiendan estrategias de transfusión restrictiva (umbral de 7 g/dL) en lugar de estrategias liberales (9 g/dL), con certeza moderada, ya que no se han identificado daños al utilizar umbrales restrictivos en la mayoría de los escenarios clínicos [8]. Sin embargo, la evidencia de los ensayos clínicos que comparan estas estrategias

en una población general de UCI está limitada por la validez externa limitada y la imprecisión en las estimaciones agrupadas de efectos [9].

Esta limitación ha llevado a una considerable variabilidad en las prácticas de transfusión, particularmente en contextos específicos donde los pacientes tienen una mayor susceptibilidad a la anemia, como el infarto de miocardio agudo, el destete de la ventilación mecánica, el shock séptico y la lesión cerebral aguda [7, 10]. Recientemente ha surgido evidencia más sólida, lo que contribuye a la incertidumbre persistente respecto a los objetivos óptimos de transfusión.

En consecuencia, realizamos una revisión sistemática y un meta-análisis que abarca una población general de UCI y realizamos un Análisis Secuencial de Ensayos (TSA) para determinar si el efecto observado de las estrategias de transfusión restrictiva versus liberal sobre el riesgo de mortalidad es lo suficientemente preciso como para que sea poco probable que se altere sustancialmente con futuros estudios en pacientes críticamente enfermos

### **Pregunta de investigación**

¿Existe diferencia en mortalidad buscando metas de Hb entre 7 y 9 mg/dl, vs valores de 9 a 11 md/dl en pacientes críticamente enfermos en cuidado intensivo?

### **Objetivos**

#### *4.1 Objetivo principal*

Determinar si hay de si hay diferencia en mortalidad a 30 días comparando la estrategia conservadora de terapia transfusional (Hb entre 7 y 9 mg/dl) vs una estrategia liberal (valores de Hb entre 9 y 11 mg/dl)

#### *4.2 Objetivos secundarios: comparando la estrategia liberal vs conservadora en terapia transfusional en cuidado intensivo, determinar:*

1. Diferencia en mortalidad a 90 días
2. Diferencia en mortalidad a 180 días

3. Diferencias en estancia en cuidado intensivo
4. Diferencias en estancia hospitalaria
5. Diferencias en tasa de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)
6. Diferencias en tasa de requerimiento de terapia de reemplazo renal

## **Formulación de hipótesis**

Por estudio previos y leyendo de manera individual los estudios, no hay diferencia en la mortalidad cuando se compara la terapia restrictiva vs la terapia transfusional en pacientes de cuidado intensivo con anemia.

## **Metodología**

### **Protocolo**

Este meta-análisis siguió las directrices establecidas en los Elementos Preferidos para la Presentación de Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis (PRISMA)[11]. El protocolo fue registrado en el Registro Internacional Prospectivo de Revisiones Sistemáticas (PROSPERO) en diciembre de 2024 (CDR42024589225).

### **Estrategia de búsqueda y extracción de datos**

Se implementó una estrategia de búsqueda exhaustiva a través de las bases de datos PubMed, EMBASE y la Literatura de Ciencias de la Salud de América Latina y el Caribe (LILACS), que abarca el período desde enero de 1995 hasta octubre de 2024. La extracción de datos y la evaluación de la elegibilidad fueron estandarizadas y realizadas de manera independiente por dos revisores (J.F.D.A. y R.L.D.R.). En caso de desacuerdos, se incluyó un tercer evaluador (P.V.C.A.). Los títulos y resúmenes fueron evaluados independientemente por duplicado utilizando la herramienta Rayyan [12], y posteriormente se recuperaron las versiones completas de los estudios relevantes. No se aplicaron restricciones de idioma. La estrategia de búsqueda completa, incluidos los términos utilizados, está detallada en el protocolo registrado en PROSPERO (número de registro 589225)

### **Selección de estudios y criterios de inclusión**

La selección e inclusión de estudios se basó en la estrategia PICOS, como se describe a continuación:

- **Tipo de pacientes:** Se incluyeron estudios con pacientes adultos en cuidados críticos diagnosticados con anemia. Se excluyeron pacientes menores de 18 años, personas embarazadas o aquellas con limitaciones de esfuerzo terapéutico.

- **Intervenciones:** Transfusión restrictiva de GR con un objetivo de valor de hemoglobina entre 7 y 9 g/dL.
- **Comparación:** Transfusión liberal de GR con un objetivo de hemoglobina mayor a 9 g/dL.
- **Resultados:** Se incluyeron estudios que evaluaron la mortalidad a 28 a 30 días como resultado primario. Como resultados secundarios, fueron evaluados la mortalidad a 90 y 180 días, tasa de distrés respiratorio agudo, de requerimiento de terapia de reemplazo renal, así como estancia hospitalaria y estancia en cuidado intensivo.
- **Tipo de estudio:** únicamente se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados. Se excluyeron estudios con protocolos de transfusión estandarizados, como la optimización preoperatoria en cirugías mayores, cirugía ortopédica o cirugía cardiovascular.

### **Selección de estudios y proceso de recopilación de datos**

Todos los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión, se recopiló la información en hojas individuales de extracción para facilitar la comparación. Cualquier desacuerdo respecto a la inclusión, calidad del estudio, suficiencia de los datos o la clasificación final de los estudios incluidos se resolvió mediante consenso entre los autores.

### **Datos**

La extracción de datos primaria fue realizada independientemente por dos evaluadores, quienes registraron sus hallazgos utilizando formularios estandarizados de reporte (J.F.D.A. y R.L.D.R.). En casos de desacuerdo, se consultó a un tercer evaluador para lograr un consenso (P.V.C.A.). Los datos extraídos incluyeron los autores, título, año de publicación, población del estudio, criterios de inclusión y exclusión, número de participantes, objetivo de transfusión restrictiva, objetivo de transfusión liberal, resultado primario y resultados secundarios.

### **Riesgo de sesgo en estudios individuales**

La evaluación del riesgo de sesgo se realizó utilizando la Herramienta de Riesgo de Sesgo 2 de Cochrane (RoB 2), que se centra en cinco dominios: aleatorización, intervención, datos faltantes de resultados, medición de resultados y reporte de resultados[13]. En consecuencia, el riesgo de sesgo se categorizó individualmente para cada resultado como bajo, alto o incierto. La evaluación del grado de evidencia también se realizó de acuerdo con las recomendaciones del grupo de trabajo de Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) utilizando el software GRADEpro (v.3.0; Universidad McMaster)

### **Análisis del riesgo de sesgo entre los estudios**

El sesgo de publicación se evaluó gráficamente utilizando el diagrama de embudo y la regresión lineal de Egger.

### **Aspectos éticos**

No aplica. La revisión sistemática y meta análisis son análisis secundarios de datos previamente publicados en la literatura médica, por lo que no va en contra de ningún aspecto ético profesional.

#### *7.1 Equipo de investigación*

Breve trayectoria y rol de cada investigador

#### *7.2 Categoría de la investigación*

Según resolución No 008430 de 1993: corresponde a una investigación sin riesgo

#### *7.3 Población sujeta de investigación*

Pacientes incluidos en los ensayos clínicos aleatorizados. Pacientes en cuidado intensivo con anemia que no hayan sido transfundidos de manera previa.

#### *7.4 Proceso de obtención de consentimiento informado*

No aplica

#### *7.5 Uso de datos personales*

No aplica

#### *7.6 Riesgos y Beneficios*

No aplican riesgos

Puede justificar no transfundir innecesariamente a pacientes críticamente enfermos

### 7.7 Titularidad de la información

No aplica

### 7.8 Criterios que se tendrá en cuenta para definir la autoría de los productos de investigación

No aplica

## Métodos y resultados

### Análisis de subgrupos y Análisis Secuencial de Ensayos

La robustez de los resultados principales se evaluó utilizando el TSA realizado en R Studio con el paquete estadístico RTSA. El efecto estimado se evaluó utilizando la razón de momios (RM) obtenida del diagrama de bosque, y la evidencia acumulada se comparó con los límites de monitoreo secuencial de ensayos. Para este análisis, se empleó un modelo de efectos aleatorios, asumiendo un poder del 80%, un error tipo I del 5% y un umbral de significancia clínica definido por una RM de 0.80. Al aplicar el TSA, determinamos si la evidencia acumulada alcanzó el tamaño de muestra necesario para sacar conclusiones firmes o si serían necesarios más estudios o si serían fútiles para confirmar el efecto observado.

### Selección de estudios

La búsqueda primaria identificó 71 estudios. Se excluyeron 54 artículos debido a duplicados o por no cumplir con los criterios de inclusión. Además, 3 estudios fueron excluidos porque no se pudo obtener la base de datos original para la extracción de datos. Finalmente, se incluyeron 13 ensayos clínicos aleatorizados para revisión y análisis final [14–26] (Figura 1).

### Características de los estudios

Un total de 13,705 pacientes fueron incluidos en el meta-análisis, con 6,855 en el grupo de transfusión liberal y 6,850 en el grupo de transfusión restrictiva. Las características generales de los estudios incluidos se resumen en la Tabla 1. Entre los 13 estudios, 5 se realizaron en pacientes con condiciones cardiovasculares [16, 18, 21, 23, 25], 2 en pacientes con shock séptico [17, 20], 3 en pacientes de UCI médica [14, 15, 19], 1 en pacientes con quemaduras [22], y 2 en pacientes con lesiones cerebrales agudas [24, 26]. De estos, 7 estudios utilizaron un objetivo de hemoglobina liberal entre 9 y 10 g/dL, mientras que 6 estudios utilizaron un objetivo superior a 10 g/dL. Las características generales de los estudios incluidos se resumen en la Tabla 1.

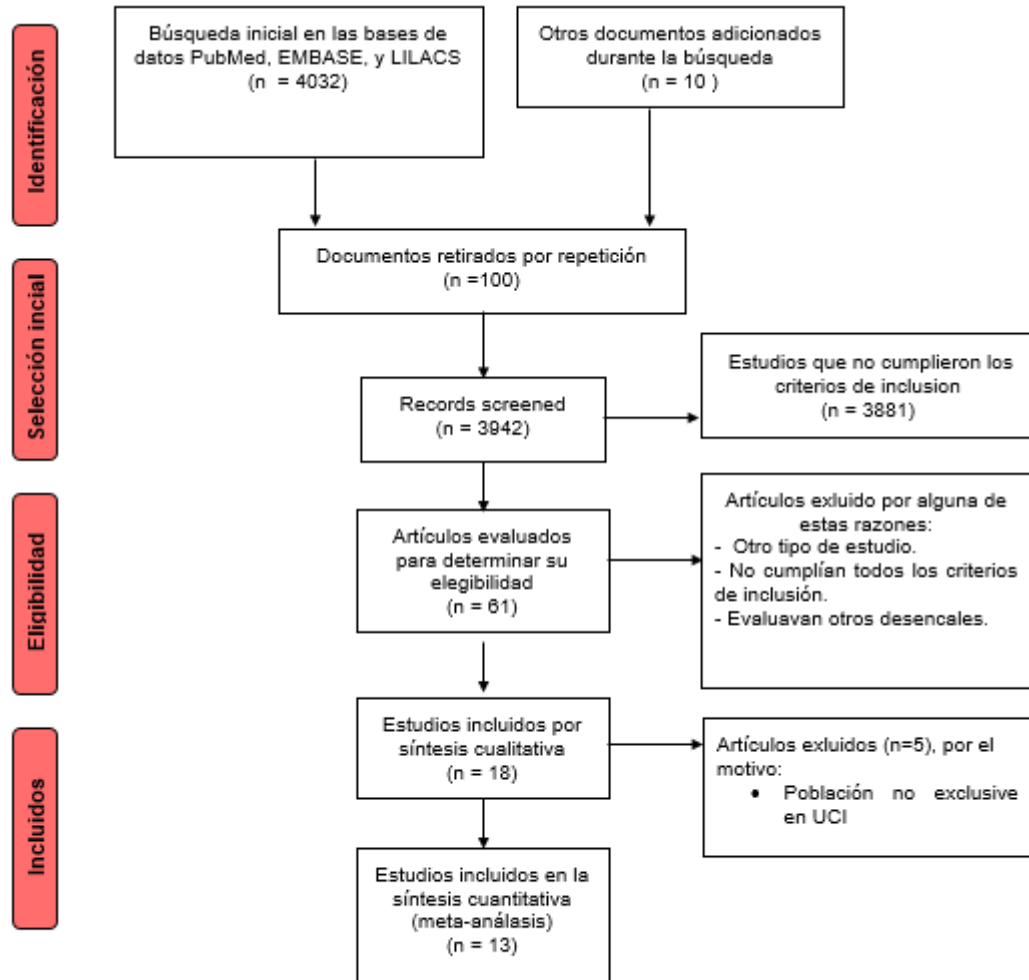


Figura 1. Flujoograma de la selección de estudios

### Síntesis de los resultados

El resultado primario de mortalidad a 30 días fue reportado por 12 estudios, y el meta-análisis no mostró diferencias significativas entre los grupos (RM 1.02; IC del 95% 0.83–1.25;  $P=0.03$ ,  $I^2=49\%$ ). El resultado de mortalidad a 90 días fue reportado por 3 estudios, y este análisis tampoco reveló diferencias significativas entre los grupos (RM 1.40; IC del 95% 0.35–5.55;  $P=0.03$ ,  $I^2=72\%$ ). El resultado de mortalidad a 180 días fue evaluado por 3 estudios, mostrando que no había diferencias significativas entre los grupos (RM 0.93; IC del 95% 0.19–4.69;  $P=0.10$ ,  $I^2=57\%$ ) (Figura 2).

La duración de la estancia hospitalaria fue reportada en 4 estudios y no mostró diferencias significativas entre los grupos (Diferencia Media Estandarizada [DME] -0.05; IC del 95% -0.24 a 0.14;  $P=0.05$ ,  $I^2=62\%$ ). De manera similar, la duración de la estancia en la UCI fue reportada por 3 estudios y no reveló diferencias significativas entre los grupos (DME -0.04; IC del 95% -0.36 a 0.27;  $P=0.12$ ,  $I^2=53\%$ ) (Figura 2)

N°	Estudio	Año	Tamaño de muestra	Población	Umbral restrictivo	n =	Umbral liberal	n=	Mortalidad a 28/30 días
1	Hébert, et al	1995	69	UCI médica	7-9 g/dL	33	10-12 g/dL	36	17 (24,6%)
2	Hébert, et al	1999	838	UCI médica	7-9 g/dL	418	10-12 g/dL	420	176 (21%)
3	Hebert, et al	2001	357	Cardiovascular	7-9 g/dL	160	10-12 g/dL	197	81 (22,6%)
4	Bergamin, et al	2017	300	Choque séptico	<7 g/dL	151	<9 g/dL	149	151 (50,3%)
5	Carson, et al	2013	110	Cardiovascular	<8 g/dL	55	<10 g/dL	55	8 (7,27%)
6	Walsh, et al	2013	100	UCI médica	7-9 g/dL	51	9-11 g/dL	49	28 (28%)
7	Holst, et al	2014	998	Choque séptico	<=7 g/dL	502	<9 g/dL	436	343 (34,36%)
8	Mazer, et al	2017	4856	Cardiovascular	<=7.5 g/dL	2427	<= 9.5 g/dL	2429	161 (3,31%)
9	Palmieri, et al	2017	345	Quemados	7 g/dL	168	>=10 g/dL	177	31 (8,98%)
10	Ducrocq, et al	2021	666	Cardiovascular	8-10 g/dL	342	>11 g/dL	324	44 (6,60%)
11	Turgeon, et al	2024	736	Lesión cerebral aguda	<=7 g/dL	371	<10 g/dL	371	NA
12	Carson, et al	2020	3504	Cardiovascular	7-8 g/dL	1749	9-10 g/dL	1755	299 (8,53%)
13	Taccone, et al	2024	820	Lesión cerebral aguda	<7 g/dL	423	<9 g/dL	397	176 (21,46%)

Tabla 1. Características generales de los estudios incluidos. Los datos se presentan como No. (%), No./Número total (%), porcentaje o media (DE), a menos que se indique lo contrario.

Entre los resultados secundarios evaluados, el riesgo de requerir diálisis fue reportado por 4 estudios, demostrando que no hubo diferencias significativas entre los grupos (RM 0.86; IC del 95% 0.35–2.11; P=0.04, I<sup>2</sup>=63%). La incidencia de SDRA, reportada por 3 estudios,

también mostró que no había diferencias significativas (RM 0.65; IC del 95% 0.07–6.12; P=0.05, I<sup>2</sup>=66%) (Material Suplementario, Figura S1). Finalmente, el número de unidades de GR transfundidas fue reportado por 7 estudios y fue significativamente menor en el grupo de estrategia de transfusión restrictiva (DME -0.47; IC del 95% -0.91 a -0.03; P<0.01, I<sup>2</sup>=98%) (Figura 2).

### Riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo se evaluó utilizando la herramienta RoB-2 (Figura 3), mostrando que la mayoría de los estudios fueron clasificados como teniendo un bajo riesgo global de sesgo. Sin embargo, todos los estudios fueron considerados con un alto riesgo de sesgo en los dominios de sesgo de desempeño y detección. En consecuencia, se realizó un análisis de sensibilidad para evaluar la contribución individual de cada estudio a la estimación global del efecto. El grado de evidencia se muestra en la figura 3

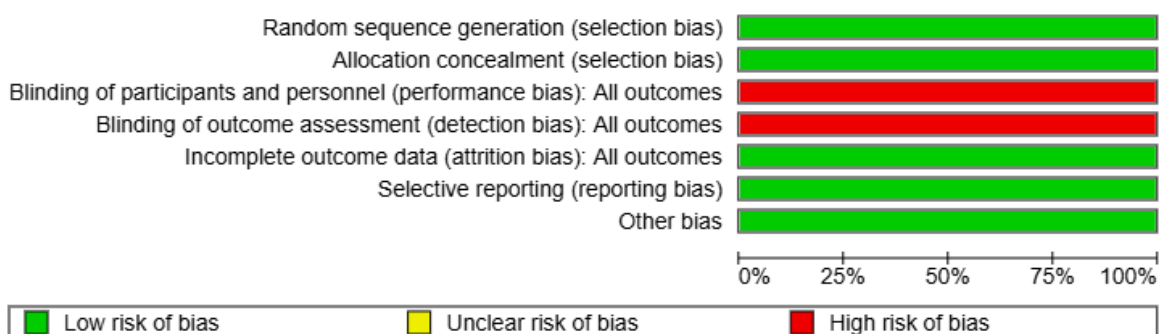
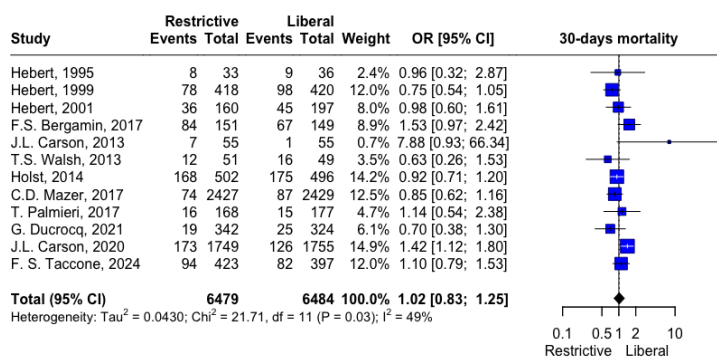
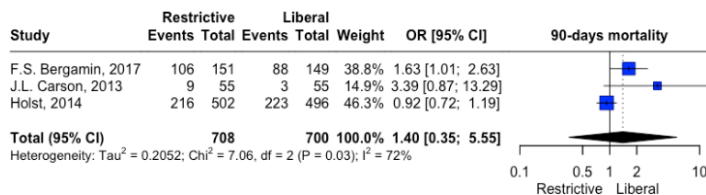


Figura 3. Distribución del riesgo de sesgos (en inglés).

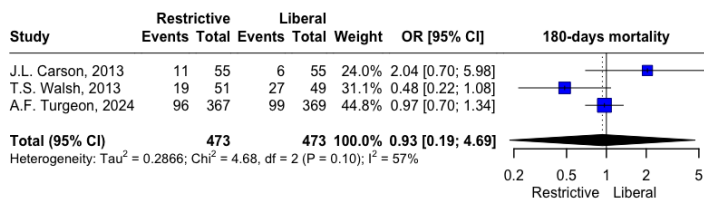
### A. Mortalidad a 28 - 30 días



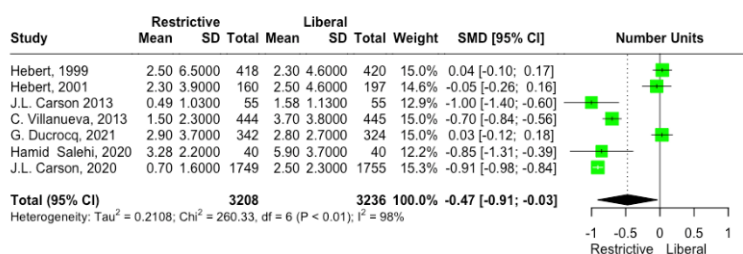
### B. Mortalidad a 90 días



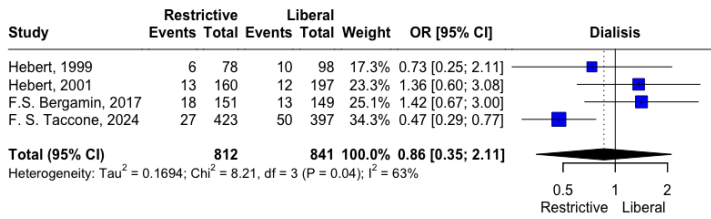
### C. Mortalidad a 180 días



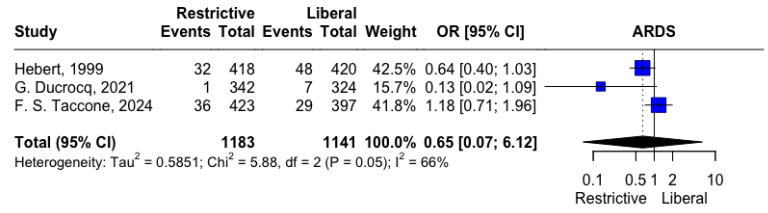
### D. Mortalidad a 90 días



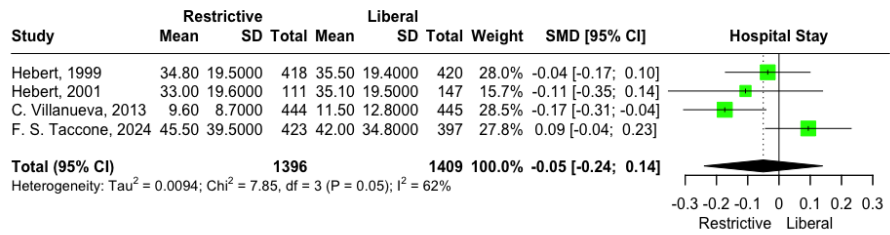
### E. Diálisis



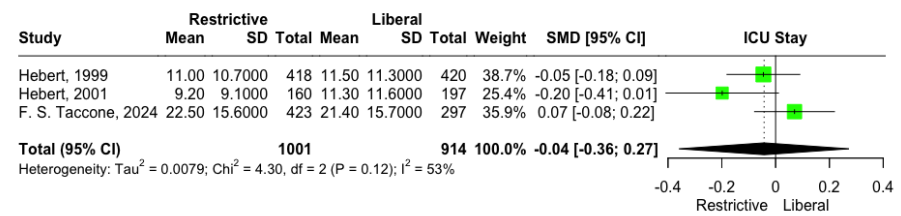
### F. SDRA



### G. Estancia hospitalaria



### H. Estancia en UCI



**Figura 2.** Forest plot para el desenlace principal y secundarios. A Mortalidad a 28/30 días. B. Mortalidad a 90 días. C. Mortalidad a 180 días. D. Número de unidades de glóbulos rojos (RBC) transfundidos. E. Diálisis. F. SDRA. G. Estancia hospitalaria. H. Estancia en UCI.

### Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad para evaluar la contribución individual de cada estudio a la estimación global del efecto, y ningún estudio individual demostró un impacto estadísticamente significativo en los resultados, del cual puede analizarse el impacto al retirar cada uno de los ensayos clínicos, sin mayor repercusión en los resultados, tal como se aprecia en la figura 4.

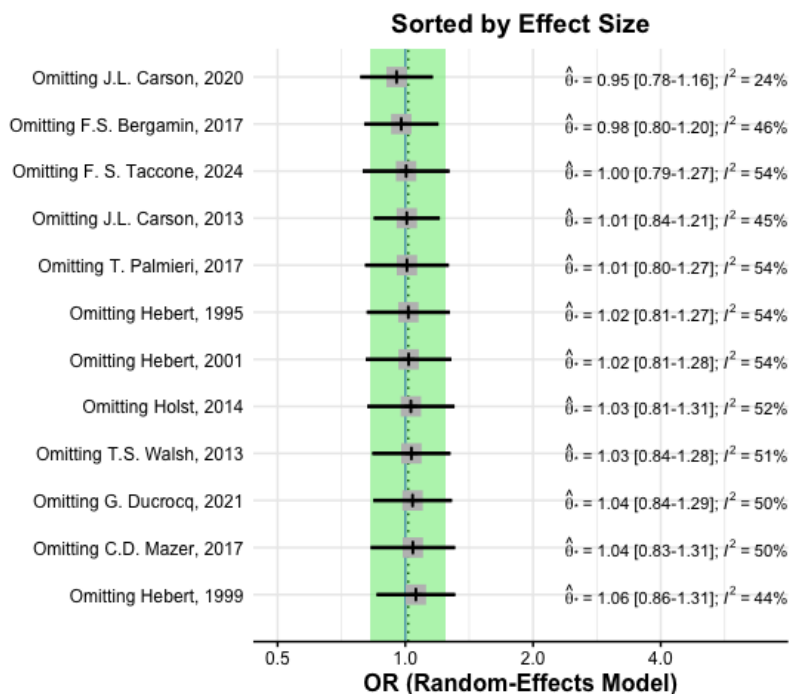


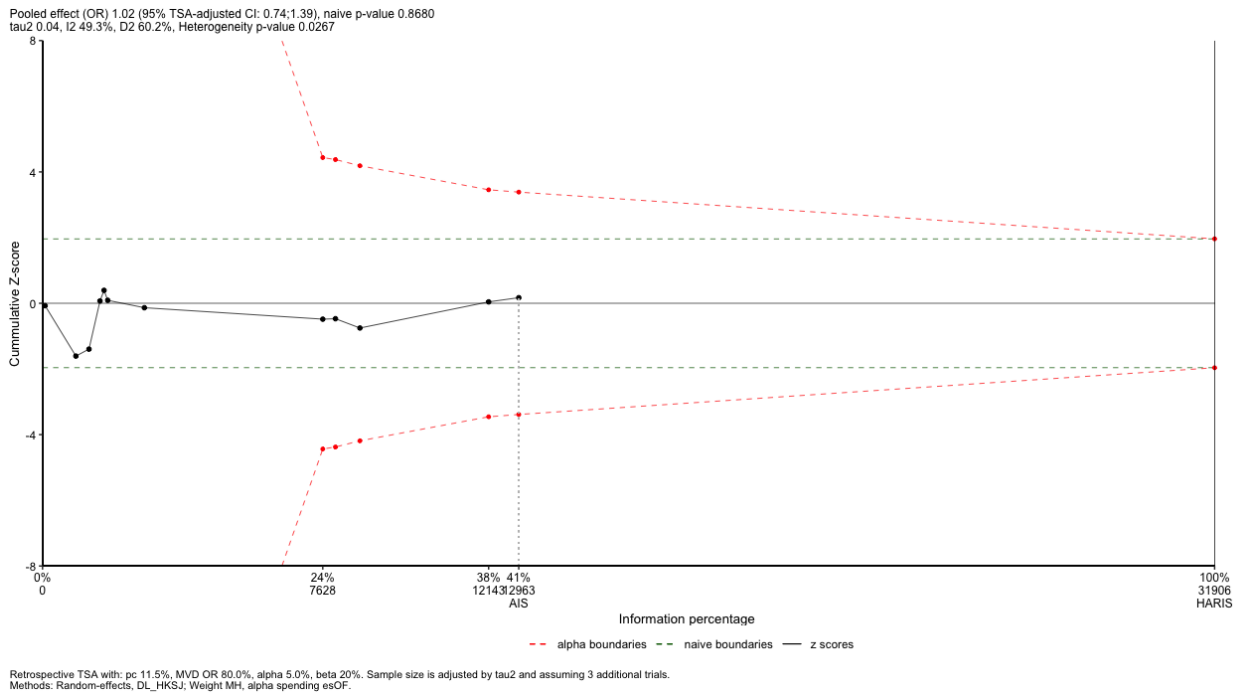
Figure 4. Análisis de sensibilidad (en inglés)

### Análisis Secuencial de Ensayos (TSA)

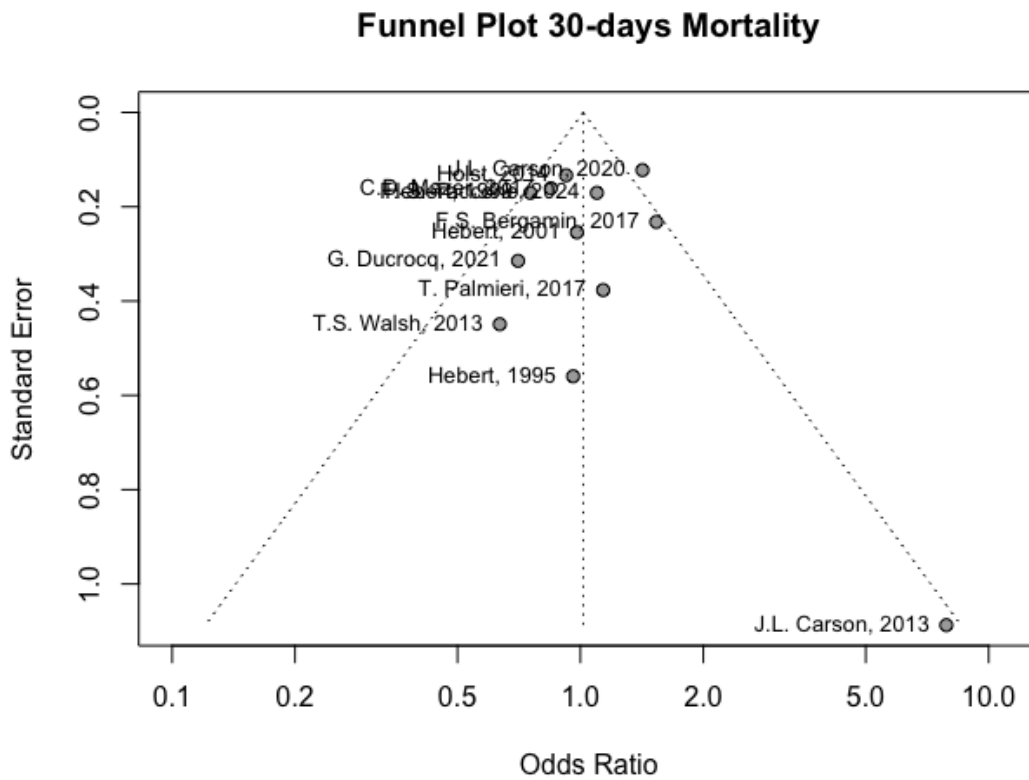
Se realizó TSA para evaluar el peso de los hallazgos en el resultado de mortalidad a 30 días, utilizando una RM de 1.02 derivada del meta-análisis primario. Este análisis indicó que los resultados no fueron robustos, ya que el puntaje Z acumulado se mantuvo en la región no significativa (RM ajustada por TSA 0.74–1.39; P=0.8680) (Figura 5). Además, el tamaño total de la muestra analizada representó solo el 41% de los 31,906 participantes requeridos, que serían necesarios para lograr un poder estadístico del 90% para detectar un efecto significativo en la mortalidad a 30 días.

### Sesgo de publicación

No se detectó evidencia de sesgo de publicación según la inspección visual del diagrama de embudo, que mostró una distribución simétrica de los puntos (Figura 6).



**Figure 5.** Análisis Secuencial de Ensayos (Trial sequential analysis)



**Figure 6.** Funnel Plot para mortalidad a 28 – 30 días

## DISCUSION Y CONCLUSIONES

En este meta-análisis, el uso de estrategias de transfusión restrictiva (7–9 g/dL) en comparación con estrategias liberales (>9 g/dL) en pacientes críticamente enfermos no mostró una reducción significativa en la mortalidad a 30 días (RM 1.02; IC del 95% 0.83–1.25;  $P=0.03$ ,  $I^2=49\%$ ). Tras realizar el TSA, la línea de puntaje Z acumulado permaneció en la zona de no significancia y no alcanzó el tamaño de muestra requerido para refutar o confirmar la hipótesis. Por lo tanto, los resultados son inconclusos, y no es posible predecir dónde podría caer la línea Z acumulada en ensayos futuros. Sin embargo, aunque se necesitan más estudios para descartar definitivamente cualquier efecto, es probable que, si dicho efecto existe, sea demasiado pequeño para ser clínicamente significativo. En general, nuestros hallazgos resaltan la ausencia de daño asociado con el uso de estrategias de transfusión restrictiva y subrayan el potencial para reducir los costos y los eventos adversos asociados con el aumento del número de unidades de GR requeridas bajo una estrategia de transfusión liberal.

En pacientes críticamente enfermos, la hipoxia se caracteriza por un suministro inadecuado de oxígeno para satisfacer las demandas metabólicas[27]. La duración del tiempo que un paciente permanece en un estado hipóxico, denominado "deuda de oxígeno", se ha asociado con malos resultados en esta población [28, 29]. Teóricamente, la anemia en pacientes críticamente enfermos — al reducir la capacidad de transporte de oxígeno — puede promover la hipoxia y comprometer la función orgánica en individuos vulnerables [30]. La mayoría de los estudios que evalúan el impacto de las estrategias de transfusión sobre el riesgo de mortalidad han utilizado un umbral de transfusión restrictiva (7–9 g/dL) como el grupo de intervención, que requiere demostrar un beneficio o la ausencia de daño en comparación con umbrales más liberales [31]. Sin embargo, meta-análisis previos [8, 9, 32], incluido el nuestro, no han identificado un aumento en el riesgo de resultados adversos con estrategias restrictivas, lo que sugiere que el riesgo de mortalidad probablemente no aumenta, y que otros resultados relacionados con la seguridad y los costos podrían mejorarse.

El cuerpo de evidencia sobre este tema ha crecido considerablemente en los últimos 50 años, aunque con resultados inconclusos [33]. Los meta-análisis tradicionales pueden evaluar el tamaño del efecto agrupado de una intervención sobre un resultado específico, pero tienen limitaciones para determinar si el tamaño de la muestra y el poder estadístico son suficientes para aceptar o rechazar la hipótesis del estudio [34]. El TSA es un método basado en frecuencias que, al estar basado en los umbrales aceptados de error tipo I y tipo II, evalúa si los resultados del meta-análisis son lo suficientemente robustos como para no verse afectados por estudios posteriores [35]. Este enfoque permite confirmar o rechazar la estimación del efecto agrupado y aclara si se ha alcanzado el tamaño de muestra requerido para sacar conclusiones definitivas [36].

En nuestro estudio, preestablecimos un OR de 0.80 como umbral para la significancia clínica de la mortalidad a 30 días. Suponiendo un poder del 80% y una tasa de error tipo I del 5%, no fue posible demostrar la ausencia de un efecto debido a un tamaño de muestra insuficiente.

Estos hallazgos sugieren que en caso de que haya algún beneficio en términos de reducción de la mortalidad a 30 días en el grupo de transfusión restrictiva, es probable que sea demasiado pequeño para ser clínicamente significativo y, por lo tanto, no justifica realizar más estudios utilizando el mismo diseño metodológico para confirmarlo. Este enfoque sugiere que deben incorporarse y evaluarse criterios adicionales, más allá de confiar únicamente en los niveles de hemoglobina, en los estudios clínicos para demostrar el impacto de corregir la hipoxia anémica en pacientes críticamente enfermos sin sangrado activo [30].

Este meta-análisis tiene varias limitaciones. Primero, aunque incluimos todos los ensayos clínicos que compararon estrategias de transfusión restrictivas y liberales en pacientes críticamente enfermos, el número total de pacientes y eventos no alcanzó el tamaño de muestra requerido. Segundo, la heterogeneidad inicial entre los estudios fue moderada; sin embargo, los análisis de sensibilidad indicaron que ningún estudio contribuyó sustancialmente a esta heterogeneidad. Aun así, es probable que haya heterogeneidad clínica debido a la inclusión de una población general de UCI, lo que podría limitar la validez externa de los resultados, particularmente para las poblaciones vulnerables a la hipoxia. Por último, el umbral de la estrategia liberal no fue el mismo para todos los grupos, lo que podría generar limitación en la interpretación.

### **Conclusiones**

En conclusión, nuestro meta-análisis no demostró una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad a 30 días al comparar las estrategias de transfusión restrictivas versus liberales en una población general de UCI (OR 1.02; IC del 95% 0.83–1.25; P=0.03, I<sup>2</sup>=49%). Además, el TSA sugiere que estos hallazgos no son robustos ni concluyentes, lo que indica la necesidad de estudios adicionales para alcanzar suficiente poder estadístico. La conclusión se ve en la figura 7 según los niveles de recomendación GRADE.

### **Abreviaturas**

ARDS/SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda;

CI: Intervalo de confianza;

ESICM: Sociedad Europea de Medicina Intensiva;

GRADE: Software de evaluación de recomendaciones, desarrollo y evaluación;

UCI: Unidad de cuidados intensivos;

LILACS: Literatura de Ciencias de la Salud de América Latina y el Caribe;

OR: Odds Ratio (Razón de probabilidades);

PICOS: Población, Intervención, Comparación, Resultados, Diseño del estudio;

PRISMA: Elementos preferidos para la presentación de revisiones sistemáticas y meta-análisis;

# PROSPERO: Registro prospectivo internacional de revisiones sistemáticas;

Resumen de los hallazgos:

## ESTRATEGIA DE TRANSFUSIÓN LIBERAL COMPARADA CON LA ESTRATEGIA LIBERAL PARA ANEMIA EN PACIENTES EN CUIDADO INTENSIVO

Selección de pacientes: ANEMIA EN CUIDADO INTENSIVO

Configuración:

Intervención: ESTRATEGIA DE TRANSFUSIÓN RESTRICTIVA

Comparación: ESTRATEGIA DE TRANSFUSIÓN liberal

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con la ESTRATEGIA DE TRANSFUSIÓN LIBERAL	Riesgo con la ESTRATEGIA DE TRANSFUSIÓN RESTRICTIVA				
MORTALIDAD A 30 DÍAS seguimiento: media de 30 días	115 por 1000	<b>117 por 1000</b> (97 a 140)	<b>OR 1.02</b> (0.83 to 1.25)	12963 (12 ECAs)	⊕⊕⊕⊕ Alto	
MORTALIDAD A 90 DÍAS seguimiento: 90 días	463 por 1000	<b>547 por 1000</b> (232 a 827)	<b>OR 1.40</b> (0.35 a 5.55)	1408 (3 ECAs)	⊕⊕⊕⊕ Alto	
MORTALIDAD A 180 DÍAS seguimiento: 180 días	279 por 1000	<b>265 por 1000</b> (69 a 645)	<b>OR 0.93</b> (0.19 a 4.69)	946 (3 ECAs)	⊕⊕⊕⊕ Alto	
TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL seguimiento: 180 días	101 por 1000	<b>88 por 1000</b> (38 a 192)	<b>OR 0.86</b> (0.35 a 2.11)	1653 (4 ECAs)	⊕⊕⊕⊕ Alto	
SINDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO (SDRA) seguimiento: 180 días	74 por 1000	<b>49 por 1000</b> (6 a 327)	<b>OR 0.65</b> (0.07 a 6.12)	2324 (3 ECAs)	⊕⊕⊕⊕ Alto	
UNIDADES DE GLÓBULOS ROJOS TRANSFUNDIDOS (RBC) seguimiento: 30 días	7 por 1000	<b>-3 por 1000</b> (-6 a -0)	<b>SMD -0.47</b> (-0.91 a -0.03)	6444 (7 ECAs)	⊕⊕⊕⊕ Alto	

\*El riesgo in el grupo de intervención (y su intervalo de confianza al 95%) está basado en el riesgo asumido en el grupo de comparación y el efecto relativo de la intervención (y su IC al 95%).

CI: intervalo de confianza; OR: odds ratio

---

**ESTRATEGIA DE TRANSFUSIÓN LIBERAL COMPARADA CON LA ESTRATEGIA LIBERAL PARA ANEMIA EN PACIENTES EN CUIDADO INTENSIVO**


---

**Selección de pacientes:** ANEMIA EN CUIDADO INTENSIVO

**Configuración:**

**Intervención:** ESTRATEGIA DE TRANSFUSIÓN RESTRICTIVA

**Comparación:** ESTRATEGIA DE TRANSFUSIÓN liberal

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con la ESTRATEGIA DE TRANSFUSIÓN LIBERAL	Riesgo con la ESTRATEGIA DE TRANSFUSIÓN RESTRICTIVA				

**GRADE Grupo de trabajo de grados de evidencia**

**Alta certeza:** estamos muy confiados de que el efecto real está real cerca del efecto estimado.

**Certeza moderada:** estamos moderadamente confiados en el efecto estimado: es probable que el efecto real esté cerca del efecto estimado, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

**Baja certeza:** nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

**Muy baja certeza:** tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

---

**Figure 7.** Evaluación del grado de evidencia

RBC: Glóbulos rojos;

RoB 2: Herramienta de riesgo de sesgo Cochrane 2;

SMD: Diferencia de medias estandarizada;

TSA: Análisis secuencial de ensayos.

### **Aprobación ética y consentimiento para participar**

No aplica.

### **Consentimiento para la publicación**

No aplica.

### **Disponibilidad de los datos y materiales**

Los conjuntos de datos utilizados y/o analizados durante el estudio actual están disponibles del autor correspondiente a solicitud razonable.

### **Declaración de conflictos de interés**

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

### **Financiamiento**

Los autores no recibieron apoyo financiero para la investigación, autoría y/o publicación de este artículo.

### **Contribuciones de los autores**

Diseño: Todos los autores.

Revisión de literatura: Todos los autores.

Adquisición de datos: Todos los autores.

Análisis estadístico: Todos los autores.

Interpretación de los datos: Todos los autores.

Redacción del manuscrito: Todos los autores.

### **Agradecimientos**

Hospital Universitario Mayor-Méderi

## **Administración del proyecto**

### *8.1 Presupuesto*

<b>RUBROS</b>	<b>FUENTE DE FINANCIACIÓN</b>	<b>TOTAL</b>
Relacione los gastos que ud puede tener, ejemplo investigadores, asesor, insumos, y otras	\$ 300.000,00	\$ 300.000
	\$ 0,00	\$ 0,00
	\$ 0,00	\$ 0,00
	\$ 0,00	\$ 0,00
<b>TOTAL</b>	<b>\$ 300.000,00</b>	<b>\$ 300.000</b>

## Referencias

1. Warner MA, Hanson AC, Frank RD, Schulte PJ, Go RS, Storlie CB, Kor DJ (2020) Prevalence of and Recovery From Anemia Following Hospitalization for Critical Illness Among Adults. *JAMA Netw Open* 3:e2017843–e2017843
2. McKenna HT, Murray AJ, Martin DS (2020) Human adaptation to hypoxia in critical illness. *J Appl Physiol* 129:656–663
3. Lin I-H, Liao P-Y, Wong L-T, Chan M-C, Wu C-L, Chao W-C (2023) Anaemia in the first week may be associated with long-term mortality among critically ill patients: propensity score-based analyses. *BMC Emerg Med* 23:32
4. Carson JL, Stanworth SJ, Alexander JH, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi DJ, Goodman SG, Rao S V, Doree C, Hébert PC (2018) Clinical trials evaluating red blood cell transfusion thresholds: An updated systematic review and with additional focus on patients with cardiovascular disease. *Am Heart J* 200:96–101
5. Blet A, McNeil JB, Josse J, et al (2022) Association between in-ICU red blood cells transfusion and 1-year mortality in ICU survivors. *Crit Care* 26:307
6. Trentino KM, Farmer SL, Swain SG, et al (2015) Increased hospital costs associated with red blood cell transfusion. *Transfusion (Paris)* 55:1082–1089
7. Willems SA, Kranenburg FJ, Le Cessie S, Marang- van de Mheen PJ, Kesecioglu J, van der Bom JG, Arbous MS (2020) Variation in red cell transfusion practice in the intensive care unit – An international survey. *J Crit Care* 55:140–144
8. Vlaar AP, Oczkowski S, de Bruin S, et al (2020) Transfusion strategies in non-bleeding critically ill adults: a clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 46:673–696
9. Zhang W, Zheng Y, Yu K, Gu J (2020) Liberal Transfusion versus Restrictive Transfusion and Outcomes in Critically Ill Adults: A Meta-Analysis. *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 48:60–68
10. Guglielmi A, Graziano F, Bogossian EG, Turgeon AF, Taccone FS, Citerio G, Investigators the C-TP and (2024) Haemoglobin values, transfusion practices, and long-term outcomes in critically ill patients with traumatic brain injury: a secondary analysis of CENTER-TBI. *Crit Care* 28:199
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al (2021) The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 372:n71
12. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A (2016) Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 5:210
13. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al (2019) RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 366:l4898
14. Hébert PC, Wells G, Marshall J, et al (1995) Transfusion Requirements in Critical Care: A Pilot Study. *JAMA* 273:1439–1444

15. C HP, George W, A BM, John M, Claudio M, Giuseppe P, Martin T, Irwin S, Elizabeth Y, null null (2024) A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial of Transfusion Requirements in Critical Care. *New England Journal of Medicine* 340:409–417
16. Hébert P, Yetisir E, Martin C, Blajchman M, Wells G, Marshall J, Tweeddale M, Pagliarello G, Schweitzer I (2001) Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med* 29:227–234
17. Bergamin FS, Almeida JP, Landoni G, et al (2017) Liberal Versus Restrictive Transfusion Strategy in Critically Ill Oncologic Patients: The Transfusion Requirements in Critically Ill Oncologic Patients Randomized Controlled Trial\*. *Crit Care Med* 45:
18. Carson J, Brooks M, Abbott J, et al (2013) Liberal Versus Restrictive Transfusion Thresholds For Patients With Symptomatic Coronary Artery Disease. *Am Heart J* 165:964-971.e1
19. Walsh T, Boyd J, Watson D, et al (2013) Restrictive Versus Liberal Transfusion Strategies for Older Mechanically Ventilated Critically Ill Patients: A Randomized Pilot Trial. *Crit Care Med*. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318291cce4>
20. Holst L, Haase N, Wetterslev J, et al (2014) Lower versus Higher Hemoglobin Threshold for Transfusion in Septic Shock. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406617>
21. David MC, P WR, A FD, et al (2024) Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. *New England Journal of Medicine* 377:2133–2144
22. Palmieri TL, Holmes JHI V, Arnoldo B, et al (2017) Transfusion Requirement in Burn Care Evaluation (TRIBE): A Multicenter Randomized Prospective Trial of Blood Transfusion in Major Burn Injury. *Ann Surg* 266:
23. Sato T, Terada R, Ikeda T (2021) Effect of Restrictive or Liberal Blood Transfusion on Major Cardiovascular Events in Patients With Acute Myocardial Infarction and Anemia. *JAMA* 325:2505
24. F TA, A FD, Lucy C, et al (2024) Liberal or Restrictive Transfusion Strategy in Patients with Traumatic Brain Injury. *New England Journal of Medicine* 391:722–735
25. L CJ, Mori BM, C HP, et al (2023) Restrictive or Liberal Transfusion Strategy in Myocardial Infarction and Anemia. *New England Journal of Medicine* 389:2446–2456
26. Taccone FS, Rynkowski Bittencourt C, Møller K, et al (2024) Restrictive vs Liberal Transfusion Strategy in Patients With Acute Brain Injury: The TRAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 332:1623–1633
27. Siggaard-Andersen O, Fogh-Andersen N, Gothgen IH, Larsen VH (1995) Oxygen status of arterial and mixed venous blood. *Crit Care Med* 23:
28. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB (1992) Role of Oxygen Debt in the Development of Organ Failure Sepsis, and Death in High-Risk Surgical Patients. *Chest* 102:208–215

29. Perez-Garzon M, Poveda-Henao C, Bastidas-Goyes A, Robayo-Amortegui H (2023) Oxygen Debt as Predictor of Mortality and Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Severe COVID-19 Patients: A Retrospective Study. *J Intensive Care Med* 39:358–367
30. Bunn H (2022) Oxygen Delivery in the Treatment of Anemia. *New England Journal of Medicine* 387:2362–2365
31. Trentino KM, Farmer SL, Leahy MF, Sanfilippo FM, Isbister JP, Mayberry R, Hofmann A, Shander A, French C, Murray K (2020) Systematic reviews and meta-analyses comparing mortality in restrictive and liberal haemoglobin thresholds for red cell transfusion: an overview of systematic reviews. *BMC Med* 18:154
32. Braïk R, Jebali S, Blot P-L, Egbeola J, James A, Constantin J-M (2024) Liberal versus restrictive transfusion strategies in acute myocardial infarction: a systematic review and comparative frequentist and Bayesian meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intensive Care* 14:150
33. Yadav S, Hussein G, Liu B, et al (2024) A Contemporary Review of Blood Transfusion in Critically Ill Patients. *Medicina (B Aires)* 60:1247
34. De Cassai A, Tassone M, Geraldini F, Sergi M, Sella N, Boscolo A, Munari M (2021) Explanation of trial sequential analysis: using a post-hoc analysis of meta-analyses published in *Korean Journal of Anesthesiology*. *Korean J Anesthesiol* 74:383–393
35. Riberholt CG, Olsen MH, Milan JB, et al (2024) Major mistakes or errors in the use of trial sequential analysis in systematic reviews or meta-analyses – the METSA systematic review. *BMC Med Res Methodol* 24:196
36. Claire R, Glud C, Berlin I, Coleman T, Leonardi-Bee J (2020) Using Trial Sequential Analysis for estimating the sample sizes of further trials: example using smoking cessation intervention. *BMC Med Res Methodol* 20:284