

## **Título del comentario en formato de pregunta de investigación:**

¿En pacientes con lesión cerebral aguda, una estrategia de transfusión sanguínea liberal, en comparación con una estrategia restrictiva, mejora los resultados neurológicos a los 180 días?

### **Revisores:**

Dr. Felipe Carvajal Sánchez (1)

Dr. Nicolas Ciarocchi (2)

### **Instituciones:**

(1) Hospital Británico de Buenos Aires.

(2) Hospital Italiano de Buenos Aires.

### **Dirección para correspondencia:**

[felipecarvajalsanchez0507@gmail.com](mailto:felipecarvajalsanchez0507@gmail.com)

### **Referencia del Artículo Seleccionado:**

1. Taccone FS, Rynkowski Bittencourt C, Møller K, Lormans P, Quintana-Díaz M, Caricato A, et al. Restrictive vs Liberal Transfusion Strategy in Patients With Acute Brain Injury: The TRAIN Randomized Clinical Trial. JAMA [Internet]. 2024 Nov 19;332(19):1623–33. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2024.20424>

### **Resumen del Artículo**

#### **a) Justificación:**

El estudio TRICC, publicado hace más de 20 años, llevó a la adopción generalizada de umbrales restrictivos para la transfusión de sangre en pacientes críticos. Sin embargo, pocos pacientes neurocríticos fueron incluidos en ese estudio y los datos observacionales han relacionado niveles de hemoglobina por debajo de 9 g/dL con peores resultados en pacientes con traumatismo craneoencefálico (TCE) y hemorragia subaracnoidea (HSA). Los ensayos clínicos aleatorizados prospectivos en este contexto han arrojado resultados contradictorios, sin embargo, estos tenían diferencias metodológicas, incluyendo el diseño monocéntrico, umbrales de transfusión liberales más altos y la definición de resultado neurológico desfavorable. Más recientemente, HEMOTION demostró una reducción en el resultado neurológico desfavorable a los 6 meses en pacientes con TCE tratados según un umbral de transfusión liberal, aunque esto no alcanzó los criterios predefinidos para la significación estadística.

#### **b) Objetivos**

**P: Pacientes adultos con TEC moderado o severo (GCS 3-12) con anemia (Hb<10 g/dL).**

**I: Administración de 1 unidad de concentrado de glóbulos rojos cuando los niveles de hemoglobina eran <9 g/dL.**

**C: Administración de 1 unidad de concentrado de glóbulos rojos cuando los niveles de hemoglobina eran <7 g/dL.**

## **O: Principal variable de eficacia: La proporción de pacientes con resultado neurológico desfavorable a los 180 días (GOS-E 1-5)**

### **c) Diseño.**

Ensayo clínico aleatorizado, abierto, de grupos paralelos, multicéntrico. Realizado en 72 UCIs de 22 países. Los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente según una secuencia generada por computadora con tamaños de bloque variables y estratificados por centro, enfermedad y GCS en el momento de la aleatorización. El personal de la UCI no estaba enmascarado, pero la evaluación neurológica final fue realizada por proveedores que estaban ciegos a la asignación del tratamiento. El tamaño de la muestra se basó en las tasas estimadas de mortalidad y resultado neurológico desfavorable del 15% y 35%, respectivamente, y se calculó que se necesitarían 794 pacientes para alcanzar un poder estadístico del 85% a un  $\alpha$  de 0,05 para detectar una reducción en la tasa de resultado neurológico pobre a los 180 días del 50% al 39%. Esto se modificó dos veces con respecto al cálculo original del tamaño de la muestra debido a la lenta inscripción. Análisis por intención de tratar. El protocolo del ensayo se publicó a priori y los ajustes del tamaño de la muestra fueron aprobados por el comité de ética.

Se aleatorizaron 850 pacientes entre septiembre de 2017 y diciembre de 2022, de los cuales 30 pacientes fueron excluidos después de retirar el consentimiento, lo que resultó en una población de estudio de 820, de los cuales 397 fueron asignados a la estrategia liberal y 423 a la estrategia restrictiva.

**Población** Inclusión: Pacientes adultos (de 18 a 80 años) ingresados en la UCI con TCE, HSA o ICH con un GCS  $\leq 13$ , una estancia esperada en la UCI de  $>72$  horas y Hb  $\leq 9$  g/dL dentro de los 10 días posteriores a la lesión cerebral. Exclusiones: Las principales exclusiones fueron: Enfermedad neurológica previa GCS 3 con pupilas fijas dilatadas, muerte cerebral o muerte inminente Necesidad médica de corregir la anemia ICH debido a malformación arteriovenosa o tumor cerebral

**Demografía basal (liberal vs restrictivo):** Edad: 52 vs 51 años Sexo masculino: 54,9% vs 53,4% Antecedentes médicos: Diabetes: 6,3% vs 5,7% EPOC: 5,3% vs 5,2% Cáncer: 2,5% vs 3,5% Tipo de lesión cerebral: TCE: 60,5% vs 58,2% HSA: 21,7% vs 24,6% ICH: 17,9% vs 17,3%

**Puntuaciones clínicas y de Hb en la aleatorización:** GCS: 6 (3-8) vs 6 (3-8) Hb, g/dL: 8,5 vs 8,5 Monitorización de ICP dentro de las 48 horas: 70,6% vs 69,1% Ventilación mecánica: 90,7% vs 92,2% Terapia antiplaquetaria: 14,2% vs 13,9% Terapia anticoagulante: 7,6% vs 4,8%.

**Manejo común a ambos grupos** Hemoglobina medida diariamente Los umbrales de transfusión se mantuvieron durante un máximo de 28 días después de la aleatorización o hasta el alta hospitalaria o la muerte, lo que ocurriera primero.

### **RESULTADOS:**

**Principal variable de eficacia:** La proporción de pacientes con resultado neurológico desfavorable a los 180 días (GOS-E 1-5) fue significativamente menor en el grupo liberal, en comparación con el grupo restrictivo. 62,6% vs 72,6% (RR 0,86; IC del 95% 0,78 a 0,95)

**Variables de eficacia secundarias:** No hubo diferencias en ninguna de las variables secundarias entre los grupos. Mortalidad a 28 días: 20,7% vs 22,5% Fallo orgánico: 78,6% vs 77,5% Duración de la estancia en la UCI: 21,4 días vs 22,5 días

**Resultados de seguridad:** Hubo menos eventos de isquemia cerebral en el grupo liberal, en comparación con el grupo restrictivo: 8,8% vs 13,5% (RR 0,65; IC del 95% 0,44 a 0,97) No hubo otras diferencias en los eventos adversos graves entre los grupos.

**Conclusiones de los autores** "Los pacientes con anemia y lesión cerebral aguda asignados al azar a una estrategia liberal de transfusión de glóbulos rojos a un umbral de hemoglobina de 9 g/dL tuvieron una menor probabilidad de resultado neurológico desfavorable a los 180 días que los pacientes asignados al azar a una estrategia de transfusión restrictiva a un umbral de hemoglobina de 7 g/dL".

### **COMENTARIO CRÍTICO:**

**Fortalezas** Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico en diversos países y continentes. La validez externa se ve reforzada aún más por el diseño pragmático del estudio, que incluye un desencadenante y una intervención relativamente sencillos y generalizables a una amplia gama de entornos asistenciales, incluidos los centros no terciarios y los países de ingresos bajos y medios. El cegamiento de los evaluadores de resultados a la intervención asignada reduce el potencial de sesgo de detección. La aleatorización central con bloques variables aseguró la ocultación de la asignación. La demografía basal, incluido el mecanismo de la lesión cerebral, el GCS de presentación y la hemoglobina basal, estuvo bien equilibrada entre los grupos. La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento de acuerdo con su grupo de aleatorización, hubo pocas violaciones del protocolo y hubo una baja tasa de deserción. Una separación adecuada de la hemoglobina medida y el volumen de transfusión entre los grupos a lo largo del ensayo mejora la validez interna. El umbral liberal de 9 g/dl puede ser crucial para proporcionar una oxigenación adecuada del tejido cerebral a la vez que se evitan los riesgos teóricos de la transfusión, que no se encontraron en el análisis de seguridad, pero que fueron evidentes en algunos estudios que apuntaban a objetivos de hemoglobina más altos. La captura de tasas reducidas de infarto cerebral en el grupo restrictivo es un mecanismo teórico por el cual los resultados neurológicos pueden modificarse mediante objetivos de transfusión liberales. La elección de la medida de resultado fue centrada en el paciente.

### **Limitaciones.**

La inscripción fue lenta y requirió dos ajustes del tamaño de la muestra durante la ejecución del estudio.

El personal de la UCI no estaba ciego a la asignación del tratamiento, lo que podría introducir un sesgo de rendimiento. Esto es especialmente relevante ya que la neuroprognosis no estaba protocolizada y no se registraron las tasas de retiro de terapias de soporte orgánico.

No se sabe si los pacientes recibieron transfusiones antes de la aleatorización, aunque podría esperarse que esto sesgara hacia el nulo y este fue un estudio positivo.

El rango de enfermedades neurocríticas incluidas en este estudio y el uso de un marcador no específico de oxigenación tisular (como la hemoglobina sérica) parecen amplios y contrastan con la tendencia más amplia hacia la identificación de la heterogeneidad de los efectos del tratamiento y la medicina de precisión en general. Sin embargo, las mejoras en los resultados neurológicos a través de una variedad de patologías parecen consistentes en el análisis de subgrupos.

Se recomienda cierta cautela en la interpretación de las tasas reducidas de infarto cerebral debido a la falta de protocolo y el potencial de sesgo de detección en un estudio no cegado. Lo mismo ocurre con la detección de tromboembolismo venoso (TEV), cuya incidencia real puede haber sido subestimada.

La tasa de mortalidad fue más alta en este estudio en comparación con estudios similares sobre este tema.

### **Calidad metodológica:**

RECOMENDACIÓN A FAVOR, NIVEL DE EVIDENCIA ALTO. (Sistema GRADE).

Se redujeron puntos por ser estudio abierto, sin embargo se respetó el ciego de los evaluados del resultado final, preciso, consistente en los análisis de subgrupo.

### **Respuesta a la pregunta de investigación:**

Un estudio aleatorizado, multicéntrico y de gran envergadura con excelente generalizabilidad, que demuestra mejoras en los resultados neurológicos para los sobrevivientes de una variedad de lesiones cerebrales agudas.

Existen algunas limitaciones y preguntas sin respuesta, que, en vista de la escasez de sangre y el dogma de las prácticas de transfusión restrictiva en pacientes críticamente enfermos, pueden ser una barrera para su implementación.

En vista de esto y de HEMOTION, sugerimos adoptar un umbral de transfusión más liberal en la lesión cerebral aguda.

### **Bibliografía:**

RaasveldSJ,deBruinS,ReulandMC,etal;InPUT Study Group. Red blood cell transfusion in the intensive care unit. *JAMA*. 2023;330(19):1852-1861. doi:[10.1001/jama.2023.20737](https://doi.org/10.1001/jama.2023.20737)

BletA,McNeilJB,JosseJ,etal.Association between in-ICU red blood cells transfusion and 1-year mortality in ICU survivors. *Crit Care*. 2022;26 (1):307. doi:[10.1186/s13054-022-04171-1](https://doi.org/10.1186/s13054-022-04171-1)

CarsonJL,StanworthSJ,DennisJA,etal. Transfusion thresholds for guiding red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;12 (12):CD002042.

MazerCD,WhitlockRP,FergussonDA,etal; TRICS Investigators and Perioperative Anesthesia Clinical Trials Group. Restrictive or liberal red-cell transfusion for cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2017; 377(22):2133-2144. doi:[10.1056/NEJMoa1711818](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711818)

LacroixJ,HébertPC,HutchisonJS,etal; TRIPICU Investigators; Canadian Critical Care Trials Group; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med*. 2007;356(16):1609-1619. doi:[10.1056/NEJMoa066240](https://doi.org/10.1056/NEJMoa066240)

SekhonMS,McLeanN,HendersonWR,Chittock DR, Griesdale DE. Association of hemoglobin concentration and mortality in critically ill patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care*. 2012;16 (4):R128. doi:[10.1186/cc11431](https://doi.org/10.1186/cc11431)

MontgomeryEY,BarrieU,KenfackYJ,etal. Transfusion guidelines in traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of the currently available evidence. *Neurotrauma Rep*. 2022;3(1):554-568. doi:[10.1089/neur.2022.0056](https://doi.org/10.1089/neur.2022.0056)

DesjardinsP,TurgeonAF,TremblayMH,etal. Hemoglobin levels and transfusions in neurocritically ill patients: a systematic review of comparative studies. *Crit Care*. 2012;16(2):R54. doi:[10.1186/cc11293](https://doi.org/10.1186/cc11293)

GobattoALN,LinkMA,SollaDJ,etal. Transfusion requirements after head trauma: a randomized feasibility controlled trial. *Crit Care*. 2019;23(1):89. doi:[10.1186/s13054-018-2273-9](https://doi.org/10.1186/s13054-018-2273-9)

TurgeonAF,FergussonDA,ClaytonL,etal; HEMOTION Trial Investigators; Canadian Critical Care Trials Group; Canadian Perioperative Anesthesia Clinical Trials Group; Canadian Traumatic Brain Injury Research Consortium. Liberal or restrictive transfusion strategy in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2024;391(8): 722-735. doi:[10.1056/NEJMoa2404360](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2404360)