

Pregunta 2: En pacientes adultos con sospecha de HDA, ¿cuál es el nivel de hemoglobina óptimo para iniciar transfusión de glóbulos rojos?

Introducción:

El manejo inicial de pacientes con HDA comienza con una adecuada rehidratación IV, de ser necesaria. Sin embargo, a veces se requiere realizar transfusiones de glóbulos rojos, lo cual debería realizarse bajo indicaciones claras, en tanto que la sobre-transfusión se ha asociado con mayor muerte y resangrado (39). Es importante evaluar los beneficios y riesgos de diferentes umbrales de hemoglobina para transfusión en el manejo de HDA.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / Comparador	Desenlaces
2	Pacientes adultos con sospecha de HDA	Transfusión liberal / transfusión restrictiva	Crítico: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Resangrado

Búsqueda de RS y resumen de la evidencia:

Se encontró que las dos GPC identificadas y seleccionadas mediante la evaluación AGREE II establecían recomendaciones para esta pregunta: las GPC de NICE (2012, actualizada el 2016) y ESGE (2015):

NICE (2012, actualizada 2016)	ESGE-HDA (2015)
Transfundir a los pacientes con hemorragias masivas con sangre, plaquetas y factores de coagulación en línea con los protocolos locales para controlar la hemorragia masiva. Basar las decisiones sobre la transfusión de sangre en el cuadro clínico completo, reconociendo que la sobre-transfusión puede ser tan dañina como la infra-transfusión.	ESGE recomienda una transfusión restrictiva de glóbulos rojos que apunte a una meta de hemoglobina entre 7 g/dL y 9 g/dL. Se debe considerar una hemoglobina objetivo mayor en pacientes con comorbilidad significativa (por ejemplo, enfermedad cardiovascular isquémica).

Para el desarrollo de esta pregunta definiremos “transfusión liberal” como la indicación de transfundir glóbulos rojos en pacientes con un mayor nivel de hemograma/hematocrito, y transfusión restrictiva como la indicación de transfundir glóbulos rojos en pacientes con un menor nivel de hemograma/hematocrito. Los puntos de corte dependen de los estudios evaluados.

NICE recomienda basar las decisiones sobre la transfusión de glóbulos rojos en el cuadro clínico completo, reconociendo que la sobre-transfusión puede ser tan perjudicial como la sub-transfusión; sin embargo, no propone un punto de corte para realizar dicha transfusión. La recomendación de NICE a favor de una transfusión restrictiva se basa en un estudio que comparó la realización de transfusión de glóbulos rojos versus la no realización de transfusión de glóbulos rojos en pacientes con HDA, encontrando una mortalidad estadísticamente similar en el grupo de transfusión (2/24 = 8.3%) en comparación con el grupo de no transfusión (0/26 = 0.0%) (RR:

5.4, IC95%: 0.27 - 109.09), así como mayor resangrado en el grupo de transfusión ($9/24 = 37.5\%$) en comparación con el grupo de no transfusión ($1/26 = 3.8\%$) (RR: 9.75, IC95%: 1.33 - 71.33).

ESGE recomienda realizar una estrategia restrictiva de transfusión de glóbulos rojos teniendo como objetivo una hemoglobina entre 7 g/dL y 9 g/dL; así como considerar una hemoglobina objetivo más alta en pacientes con comorbilidad significativa (por ejemplo, enfermedad cardiovascular isquémica). ESGE basa sus recomendaciones en un ECA que incluyó 921 pacientes y mostró menor mortalidad en el grupo que tuvo una hemoglobina objetivo entre 7 g/dL y 9 g/dL ($23/444 = 5.2\%$) en comparación con el grupo que tuvo una hemoglobina objetivo mayor de 9 g/dL ($41/445 = 9.2\%$) (RR: 0.55, IC95%: 0.33 - 0.92), así como menor resangrado en el grupo que tuvo una hemoglobina objetivo entre 7 g/dL y 9 g/dL ($45/444 = 10.1\%$) en comparación con el grupo que tuvo una hemoglobina objetivo mayor de 9 g/dL ($71/445 = 16.0\%$) (RR: 0.62, IC95%: 0.43 - 0.90) (40).

Se actualizó la búsqueda que realizó la guía de ESGE, a partir del 01 de enero del 2014, usando el buscador PubMed, con la finalidad de encontrar estudios que hayan evaluado los beneficios de una transfusión liberal frente a una transfusión restrictiva. En esta búsqueda no se encontraron ECAs, y se encontró una sola revisión sistemática con metaanálisis. Este metaanálisis (39) tuvo por objetivo comparar la transfusión liberal con la transfusión restrictiva en pacientes con HDA, y encuentra 5 ECA, los cuales habían sido considerados también por las guías de ESGE y NICE. Dicha revisión fue evaluada usando el instrumento AMSTAR, obteniendo un puntaje de nueve, que lo califica como aceptable para su uso para la formulación de recomendaciones en guías de práctica clínica (20); por lo cual fue usada como evidencia para la formulación de recomendaciones para esta pregunta.

Esta revisión sistemática realiza metaanálisis para nuestros dos desenlaces críticos: mortalidad y resangrado:

- El metaanálisis para mortalidad resumió 3 ECA (n = 1578) y encontró que la mortalidad fue menor en los pacientes del grupo restrictivo ($37/727 = 5.1\%$) en comparación con los pacientes del grupo liberal ($68/851 = 8.0\%$) (RR: 0.65, IC95%: 0.44 - 0.97). Por lo tanto, por cada 1000 personas a las que brindemos transfusión restrictiva en lugar de transfusión liberal, **posiblemente evitemos 28 muertes** (IC 95%: -2 a -45).
- El metaanálisis para resangrado resumió 4 ECA (n = 1615) y encontró que el resangrado fue menor en los pacientes del grupo restrictivo ($64/751 = 8.5\%$) en comparación con los pacientes del grupo liberal ($117/864 = 13.5\%$) (RR: 0.58, IC95%: 0.40 - 0.84). Por lo tanto, por cada 1000 personas a las que brindemos transfusión restrictiva en lugar de transfusión liberal, **posiblemente evitemos 57 resangrados** (IC 95%: -22 a -81), **aunque la evidencia es muy incierta**.

Sin embargo, la definición de transfusión restrictiva tuvo puntos de corte heterogéneos en los estudios evaluados: en tres estudios fue hemoglobina < 8g/dL, en un estudio fue hematocrito < 21%, y en el estudio con mayor población (40) fue hemoglobina < 7g/dL. Cabe resaltar que los estudios incluidos tuvieron como criterio de exclusión la presencia de sangrado masivo con inestabilidad hemodinámica.

En abril del 2024 se realizó una actualización de la búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), encontrándose una nueva RS (**Teutsch 2023 (2)**).

La RS de Teutsch 2023 realizó MA de 7 ECA. Estos tuvieron las siguientes características:

- La **población** fueron pacientes con un episodio agudo de hemorragia gastrointestinal alta.
- El **escenario clínico** fue hospitalario.
- La **intervención** fue transfusión de glóbulos rojos por debajo de un umbral predefinido o suplementación de transfusión de glóbulos rojos en una cantidad menor (transfusión restrictiva).
- El **comparador** fue transfusión de glóbulos rojos a un umbral más alto predefinido o suplementación de transfusión de glóbulos rojos en una cantidad mayor (Transfusión liberal).
- Los **desenlaces evaluados** fueron mortalidad a los 30 días y resangrado intrahospitalario:
 - El MA de mortalidad a los 30 días incluyó 3 estudios (n=1753 pacientes) y encontró que **posiblemente no hubo diferencias** entre el grupo de pacientes que recibieron transfusión restrictiva y el grupo de pacientes que recibieron transfusión liberal (RR: 0.71, IC95%: 0.35 – 1.45), **aunque la evidencia es incierta** (certeza de evidencia muy baja según GRADE).
 - El MA de resangrado intrahospitalario incluyó 5 estudios (n=1893 pacientes) y encontró que **posiblemente no hubo diferencias** entre el grupo de pacientes que recibieron transfusión restrictiva y el grupo de pacientes que recibieron transfusión liberal (RR: 0.67, IC95%: 0.30 – 1.50), **aunque la evidencia es incierta** (certeza de evidencia muy baja según GRADE).

Se evidenció que esta RS incluyó un nuevo **ECA Kola 2021 (41)** que evaluó a 224 pacientes con hemorragia digestiva alta (112 participantes en cada grupo) a los 45 días de seguimiento, que no evidenció diferencias entre ambos grupos para los dos desenlaces evaluados, sin embargo, con alto riesgo de sesgo para el desenlace de mortalidad a los 30 días y resangrado intrahospitalario. Además, la **RS de Teutsch 2023 (2)** evaluó el desenlace de injuria renal aguda (3 estudios, n= 1504 pacientes), donde se evidenció que hubo una tendencia a presentar menor riesgo de injuria renal aguda con la transfusión restrictiva en comparación a la transfusión liberal (RR:0.79, IC 95%: 0.61 – 1.03). El GEG indicó que es importante considerar este hallazgo.

Tras discutirlo con el GEG, el GEG consideró que los juicios con respecto a la transfusión liberal en el EtD siguen vigentes: la transfusión liberal significaría un riesgo innecesario y mayores gastos para la institución por lo que se concluyó que la nueva evidencia no cambiaría la dirección de la recomendación, por lo cual no se realizaron cambios al texto de desarrollo de la pregunta.

Evaluación de la certeza de la evidencia según GRADE

Se graduó la evidencia utilizando el sistema GRADE (**Anexo N° 4**).

Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

1. **Beneficios y daños de las opciones:** El GEG determinó que, en pacientes estables, la evidencia señala que la transfusión restrictiva tiene marcados beneficios en términos de mortalidad y resangrado para el paciente. El GEG consideró que recomendar una

transfusión restrictiva no tendría daños potenciales en los pacientes, y por tanto que los beneficios de realizar transfusión restrictiva superaban a los potenciales daños.

Para tomar una decisión sobre el punto de corte de hemoglobina que ameritaría transfusión sanguínea en estos pacientes, el GEG decidió usar los puntos propuestos por el ECA de Villanueva et al (40) (hemoglobina < 7g/dL), por ser el estudio que tuvo mayor número de participantes, el único que presentó diferencias significativas en mortalidad y resangrado, y presentar el periodo de seguimiento más largo.

2. Certeza de la evidencia: La certeza de la evidencia del metaanálisis en la que se basó esta recomendación fue baja para mortalidad (descendió 1 nivel por riesgo de sesgo y descendió 1 nivel por imprecisión) y muy baja para resangrado (descendió 2 niveles por riesgo de sesgo y descendió 1 nivel por imprecisión) (**Anexo N°4**).

3. Valores y preferencias: El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta (resangrado y mortalidad) serían relevantes para los pacientes y sus familiares.

Asimismo, consideró que los pacientes y sus familiares no suelen tener preferencias marcadas con respecto a los puntos de corte usados para comenzar la transfusión de glóbulos rojos, y estarían de acuerdo con la transfusión restrictiva una vez que el médico les explique los riesgos de la transfusión liberal.

4. Aceptabilidad y factibilidad: El GEG consideró que los médicos especialistas en emergencia y en gastroenterología suelen realizar la transfusión restrictiva tanto para HDA como para otros casos, por lo cual esta recomendación sería aceptada por los especialistas.

El GEG consideró que a distinta altura (m.s.n.m.) los puntos de corte propuestos podrían variar. Sin embargo, al no contar con estudios al respecto, no se emitió recomendaciones con respecto a los puntos de corte dependiendo de la altura.

5. Uso de recursos: El GEG consideró que la transfusión restrictiva significaría una optimización del uso de insumos, en especial en referencia al uso de paquetes de glóbulos rojos, y recursos humanos en los establecimientos de salud.

6. Balance entre efectos deseables e indeseables: La evidencia muestra que la transfusión restrictiva de glóbulos rojos tiene beneficios en términos de mortalidad y resangrado para pacientes con HDA sin sangrado masivo y/o inestabilidad hemodinámica. A pesar de la baja calidad de la evidencia, el GEG consideró que la transfusión liberal significaría un riesgo innecesario y mayores gastos para la institución (incremento en el uso de recursos y costos) ya que podría contribuir a la escasez de suministro de sangre considerando nuestro contexto de recursos limitados, por lo cual se decidió realizar una recomendación fuerte al respecto.

Tabla de la evidencia a la decisión		
Opción: Transfusión restrictiva		
Dominios de decisión	Dirección	Juicio
Beneficios y daños de las opciones	¿Los beneficios de esta opción superan los daños?	Sí

Tabla de la evidencia a la decisión		
Certeza de la evidencia	¿Cuál es el nivel de certeza de la evidencia?	Mortalidad: baja ⊕⊕⊖⊖ Resangrado: muy baja ⊕⊖⊖⊖
Valores y preferencias	¿Tenemos confianza en que los desenlaces principales son relevantes para los pacientes?	Sí
Aceptabilidad y factibilidad	¿La implementación de esta opción es aceptable y factible?	Si
Uso de recursos	¿El uso de recursos para esta opción es aceptable?	Sí
Fuerza de la recomendación: fuerte		

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: En adultos con sospecha de HDA, los beneficios usar la transfusión restrictiva (menor a 7g/dL) en lugar de una transfusión liberal eran superiores (menor mortalidad, menor resangrado) y no presentaban daños relevantes para el paciente.</p> <p>Por ello, se emitió una recomendación a favor de la transfusión restrictiva en lugar de una transfusión liberal.</p> <p>Fuerza: Si bien la certeza general de evidencia fue muy baja, la transfusión liberal significaría un riesgo innecesario y mayores gastos para la institución (incremento en el uso de recursos y costos) ya que podría contribuir a la escasez de suministro de sangre considerando nuestro contexto de recursos limitados, por lo cual esta recomendación fue fuerte.</p>	<p>En pacientes adultos con sospecha de HDA, recomendamos realizar transfusión de glóbulos rojos solo cuando la hemoglobina sea menor a 7 g/dL.</p> <p>Recomendación fuerte a favor Certeza de la evidencia: muy baja ⊕⊖⊖⊖</p>

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

El GEG consideró relevante emitir las siguientes BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	BPC
El GEG consideró que esta recomendación no podría extrapolarse a pacientes con comorbilidad cardiovascular significativa	En pacientes adultos con enfermedad cardiovascular (síndrome coronario agudo, enfermedad cardíaca isquémica crónica,

Justificación	BPC
<p>(síndrome coronario agudo, enfermedad cardíaca isquémica crónica) u otra enfermedad cardiovascular (accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio), en quienes una transfusión restrictiva se ha asociado con una mayor incidencia de síndrome coronario agudo, según una revisión sistemática de ECA en pacientes que no tenían diagnóstico de HDA (42).</p> <p>Si bien los estudios no permiten llegar a un consenso sobre el punto de corte para realizar transfusión en estos pacientes, la revisión citada encuentra que un punto de corte de < 8 g/dL no parece ser lo suficientemente alto. Ante la necesidad de establecer un punto de corte en esta subpoblación, el GEG eligió por consenso un punto de corte de hemoglobina < 9 g/dL, acotando que nueva evidencia podría cambiar dicho punto de corte.</p> <p>Esto coincide con lo mencionado en las GPC NICE (21) y ESGE No variceal 2021 (24) sobre las consideración de realizar transfusión de glóbulos rojos en pacientes con historia de enfermedad cardiovascular aguda o crónica.</p>	<p>accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, o enfermedad vascular periférica), realizar transfusión de glóbulos rojos cuando la hemoglobina sea menor a 9 g/dL.</p>
<p>El GEG consideró que esta recomendación no podría extrapolarse a pacientes con HDA con sangrado masivo y/o inestabilidad hemodinámica, debido a que estos pacientes suelen requerir una pronta transfusión de glóbulos rojos, por lo que han sido excluidos de los ECA evaluados.</p> <p>Esto coincide con lo mencionado en las GPC NICE (21) y ESGE No variceal 2021 (24) sobre las consideración de estabilización del paciente a través de la reanimación hemodinámica.</p>	<p>En pacientes con sangrado masivo y/o inestabilidad hemodinámica persistente luego de la reanimación hemodinámica, realizar transfusión de glóbulos rojos según necesidad.</p>