

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Quando trasfondere il paziente in fase acuta? Una revisione del rischio di anemia e della trasfusione di globuli rossi

In questo articolo sono valutati in modo critico le evidenze del rischio di anemia e della trasfusione di globuli rossi (RBC). A tal fine, sono stati presi in considerazione numerosi studi prospettici controllati randomizzati (RCT) in pazienti medici, chirurgici e di terapia intensiva in cui viene confrontato l'impatto di specifiche soglie di trasfusione di emoglobina. In questi studi vengono valutati i rischi di anemia rispetto a quelli della trasfusione di globuli rossi. Vengono discussi anche i risultati delle revisioni sistematiche pubblicate e delle metanalisi.

Infine, vengono avanzate le raccomandazioni per la gestione del sangue del paziente e il trattamento dell'anemia. La conclusione principale di questo articolo sottolinea che la decisione di trasfondere i globuli rossi è complessa e dipende dall'interazione tra molteplici fattori, incluso l'equilibrio tra il rischio di anemia e il rischio di trasfusione di globuli rossi, le comorbilità esistenti dei pazienti e le esposizioni mediche e chirurgiche. Le soglie trasfusionali raccomandate dalle attuali linee guida variano per le popolazioni di pazienti medici e chirurgici.

Le linee guida che suggeriscono soglie trasfusionali specifiche per diverse popolazioni di pazienti dovrebbero essere viste come un punto di partenza per prendere una decisione informata sulla trasfusione di globuli rossi. Le alternative alla trasfusione (cioè la gestione del sangue del paziente), i biomarcatori dell'ipossia tissutale indotta dall'anemia e le alternative trasfusionali dovrebbero continuare a essere valutate in ampi RCT, con l'obiettivo di migliorare la sopravvivenza libera da complicanze nei pazienti critici e perioperatori.

Parole chiave Rischio perioperatorio, anemia, trasfusione, gestione del sangue del paziente, studi randomizzati.

Questa review valuta l'equilibrio dei rischi associati all'anemia e alla perdita di sangue acuta rispetto a quelli della trasfusione di globuli rossi (RBC) e di altri trattamenti per l'anemia (Fig.1). Sia l'anemia che la trasfusione sono associate a esiti clinici avversi, compreso un aumento della mortalità. Tuttavia, i potenziali legami causali diretti tra anemia, trasfusione di globuli rossi, esiti avversi e la potenziale interazione tra anemia e trasfusione non sono completamente compresi. In primo luogo, saranno valutati gli effetti avversi dell'anemia riassumendo i rischi dell'anemia riportati nei principali studi clinici, metanalisi e studi traslazionali. Risultati importanti includeranno il danno d'organo e la mortalità associati all'anemia acuta e cronica. Poiché la trasfusione di globuli rossi rimane uno dei principali trattamenti dell'anemia acuta e cronica in terapia intensiva e in contesti perioperatori, il rischio potenziale della trasfusione di globuli rossi sarà valutato utilizzando analisi retrospettive e studi prospettici randomizzati e controllati (RCT). Gli approcci trasfusionali restrittivi e liberali proposti verranno riesaminati nel contesto per determinare le soglie trasfusionali ottimali in diverse popolazioni di pazienti. Quindi si esamineranno le opzioni per migliorare il rischio associato sia all'anemia sia alla trasfusione, compresa la gestione del sangue del paziente e gli algoritmi di trattamento dell'anemia, e valutato il potenziale del trattamento dell'anemia. L'obiettivo generale di questa review è comprendere che le raccomandazioni per le soglie di trasfusione di emoglobina (Hb) rimangono

Da: Can J Anesth/J Can Anesth (2020) 67:1576–1594

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

generalmente restrittive; tuttavia, il grado di restrizione varia a seconda delle comorbidità del paziente e della terapia intensiva o dell'esposizione chirurgica. Gli attuali studi controllati e randomizzati (RCT) stanno esplorando il potenziale beneficio o danno di soglie di trasfusione più liberali in specifiche popolazioni di pazienti. Le raccomandazioni per le soglie di Hb sono un punto di partenza per le decisioni trasfusionali, che dovrebbero incorporare ulteriori fattori specifici del paziente per ottimizzare la cura del paziente.

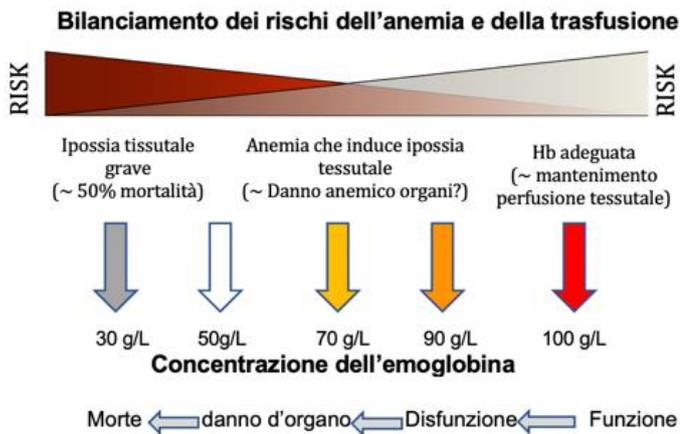


Figura 1 Un modello per descrivere i rischi dell'anemia e il suo trattamento a diverse concentrazioni di Hb. Questi rischi sono bassi a concentrazioni di emoglobina > 100 g/L e con la diminuzione dei livelli di emoglobina, c'è un aumento del rischio di disfunzione e danno d'organo. Il punto in cui il rischio di anemia è bilanciato con i rischi associati alla trasfusione di globuli rossi rimane indefinito

Definizione di anemia.

Si stima che l'80% delle cellule del nostro corpo siano globuli rossi e l'Hb costituisce il componente principale del contenuto di globuli rossi. Ciò sottolinea l'importanza dei globuli rossi come veicolo per l'Hb per trasportare ossigeno e facilitare la sua effettiva somministrazione ai tessuti periferici. L'anemia è definita come una diminuzione del numero di globuli rossi e una ridotta concentrazione di Hb nel sangue. La clorosi (in greco "verde") era un termine antico usato per descrivere i pazienti con anemia in base all'aspetto del paziente e al colore della pelle. La recente evoluzione della diagnosi e del

trattamento dell'anemia è stata avviata dai primi medici occidentali come Thomas Sydenham (Inghilterra 1624-1689). Sydenham riconobbe la base nutrizionale dell'anemia ed era noto per prescrivere supplementi di ferro per curarla (ad es. "limatura di ferro imbevuta di vino renano freddo").

Eppure, nonostante decenni di attenzione da parte della moderna comunità medica, la nostra conoscenza della fisiopatologia e del trattamento dell'anemia rimangono incompleti. L'anemia è definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come Hb < 130 g/L negli uomini e < 120 g/L nelle donne. L'anemia è un grave onere sanitario globale, che colpisce circa un terzo della popolazione mondiale. Sebbene esuli dallo scopo di questa revisione, l'anemia è una delle principali cause globali di anni vissuti con disabilità nei giovani adulti ed è stata associata a morbilità e mortalità in pazienti di tutte le età (compresi neonati e bambini, donne in gravidanza, adulti, e gli anziani).

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Quali sono i rischi associati all'anemia perioperatoria?

All'interno di questa sezione, esamineremo il rischio per i pazienti con anemia preesistente (cioè cronica) (in gran parte dovuta a carenza di ferro o restrizione di ferro) e l'impatto dell'anemia acuta associata a sanguinamento chirurgico acuto e rianimazione con liquidi. È chiaro che entrambi i tipi di anemia possono interagire per contribuire a esiti avversi.

Il trattamento dell'anemia previene il danno d'organo e la mortalità?

Ipotesi generale: l'ipossia tissutale indotta dall'anemia è un meccanismo comune di danno d'organo e mortalità.

Problematiche di ricerca: il trattamento dell'anemia ripristina l'apporto di ossigeno ai tessuti e mantiene l'omeostasi cellulare dell'ossigeno e previene le lesioni e la mortalità degli organi?



Figura 2 L'ipossia tissutale indotta dall'anemia può essere un meccanismo comune unificante per il danno d'organo e la mortalità. Rimane indefinito se il trattamento dell'anemia ripristina l'apporto di ossigeno ai tessuti, mantiene l'omeostasi cellulare dell'ossigeno e previene il danno d'organo e la mortalità. Esistono prove a sostegno di adattamenti fisiologici inadeguati all'anemia che portano all'ipossia tissutale indotta dall'anemia. Tuttavia, la causalità tra l'ipossia tissutale indotta dall'anemia e il danno d'organo e la successiva mortalità deve ancora essere stabilita.

Il rischio di anemia preoperatoria

L'impatto negativo dell'anemia sugli esiti perioperatori è stato rivalutato. I dati pubblicati di recente sugli esiti dello studio ISOS (International Surgical Outcomes Study) e altri database mostrano che la prevalenza dell'anemia perioperatoria rimane elevata (circa 30–40%) nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico. L'incidenza dell'anemia è comparabile (circa il 30%) nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca. In entrambi i tipi di intervento chirurgico, l'anemia è un fattore di rischio indipendente per un aumento a breve e

lungo termine della mortalità. In questi studi clinici retrospettivi, la presenza di anemia perioperatoria è stata associata a esiti avversi tra cui insufficienza renale acuta, infarto miocardico (IM), ictus, e aumento della mortalità. In una recente metanalisi di Fowler, è stata trovata un'associazione tra anemia prechirurgica, danno renale acuto (AKI), ictus, morte e infezione. Inoltre, Fowler ha evidenziato che il rischio di mortalità e complicanze aumentava con il peggioramento dell'anemia nei pazienti ricoverati per chirurgia elettiva ospedaliera, in particolare l'infezione postoperatoria.

I pazienti anemici, rispetto ai pazienti non anemici, avevano maggiori probabilità di richiedere un ricovero nell'unità di terapia intensiva (ICU) e di avere una degenza ospedaliera più lunga. Infine, i ricercatori hanno scoperto che i paesi ad alto reddito hanno avuto meno complicazioni nei loro pazienti anemici rispetto ai paesi a reddito medio-basso, suggerendo che l'anemia può essere di maggiore preoccupazione in questi ultimi. Il meccanismo con cui l'anemia nei pazienti chirurgici aumenta la morbilità e la mortalità non è stato stabilito, ma il messaggio da portare a

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

casa è semplice: l'anemia è associata ad un aumento nella morbilità e mortalità nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico o con malattie critiche.

Il rischio di anemia intraoperatoria acuta ed emodiluizione

L'anemia acuta intraoperatoria è un evento comune il più delle volte correlato a perdite ematiche acute e/o emodiluizione concomitante con liquidi per via endovenosa. L'interruzione della fisiologica emodinamica è stata ampiamente modellata e studiata in esperimenti su animali. Nei pazienti chirurgici, le due popolazioni di pazienti che comunemente soffrono di emodiluizione acuta da moderata a grave nel contesto perioperatorio sono quelli che rifiutano le trasfusioni per motivi religiosi e quelli sottoposti a bypass cardiopolmonare (CPB) per la chirurgia cardiaca. In queste e altre popolazioni, l'anemia emodiluitiva acuta è stata associata a un peggioramento della morbilità e della mortalità dei pazienti. Nei modelli animali traslazionali, l'anemia acuta e subacuta è aumentata espressione di marcatori per l'ipossia tissutale, fornendo così un possibile nesso causale tra anemia, ipossia tissutale, danno d'organo e morte (Fig. 2).

I modelli animali di anemia acuta e subacuta hanno identificato diversi concetti importanti per comprendere l'anemia. Questi includono la scoperta che l'anemia acuta porta all'ipossia tissutale in organi vitali, tra cui cervello, reni e fegato. Inoltre, l'inibizione della risposta cardiovascolare attiva all'anemia acuta prevenendo l'aumento della gittata cardiaca e la vasodilatazione cerebrale con antagonisti β_1 e β_2 accentuano l'ipossia del tessuto cerebrale indotta dall'anemia. Un ulteriore sostegno all'importanza delle risposte cellulari ipossiche adattative durante l'anemia è fornito da studi in cui la delezione genetica dell'ossido nitrico sintasi neuronale (nNOS) ha inibito la risposta molecolare all'ipossia indotta dall'anemia.

Topi carenti di nNOS hanno mostrato una risposta cellulare ipossica fortemente attenuata all'anemia acuta e non hanno mostrato il caratteristico aumento in tempo reale del fattore α inducibile dall'ipossia, un fattore normalmente osservato nei topi transgenici con fattore (HIF)-luciferasi inducibili dall'ipossia. Questi topi con deficit di nNOS mancavano anche della risposta della gittata cardiaca all'anemia acuta. L'assenza di queste risposte adattative cellulari e cardiovascolari può aver contribuito all'aumento osservato della mortalità acuta nei roditori con anemia acuta. Pertanto, modelli animali di anemia acuta e subacuta mostrano che l'anemia porta all'ipossia tissutale nonostante l'attivazione simultanea di risposte fisiologiche integrative adattative a mantenere l'apporto di ossigeno ai tessuti. L'inibizione di queste risposte ha aumentato la gravità dell'ipossia e ha aumentato la mortalità.

L'impatto della perdita ematica chirurgica acuta con conseguente anemia nei pazienti che rifiutano la trasfusione di globuli rossi è stato ampiamente rivisto. Questi studi hanno mostrato una relazione diretta tra la diminuzione dell'Hb e la mortalità. Una riduzione acuta dell'Hb a 30 g/L porta a un tasso di mortalità di circa il 50% con un aumento verso il 100% della mortalità man mano che l'Hb diminuisce ulteriormente (Fig. 1). I meccanismi di morte probabilmente includono la perdita della capacità di trasporto dell'ossigeno nel sangue a un livello che non può supportare un apporto sufficiente di ossigeno ai tessuti per mantenere l'energia cellulare e la funzione biologica.

Da: Can J Anesth/J Can Anesth (2020) 67:1576–1594

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Inoltre, l'emodiluzione acuta durante la chirurgia cardiaca per bypass cardiopolmonare (CPB), così come l'ematocrito più basso (Hct), sono stati associati a un peggioramento della morbilità perioperatoria, incluso l'ictus, l'insufficienza renale acuta postoperatoria (AKI), l'infarto del miocardio (MI), e ad un aumento della mortalità. La relazione tra il valore più basso dell'Hct e l'ictus perioperatorio è stata chiaramente mostrata da Karkouti che ha riscontrato un aumento dell'incidenza di ictus con una diminuzione dell'ematocrito al valore più basso e il CPB. Questa correlazione era probabilmente correlata all'aumento del flusso sanguigno cerebrale associato all'anemia acuta durante CPB, che potrebbe aver aumentato il numero di emboli diretti al cervello, e / o l'ipossia del tessuto cerebrale indotta dall'anemia potrebbe aver accentuato l'impatto negativo di ogni singolo evento embolico. Per quanto riguarda l'AKI associato al CPB, studi retrospettivi hanno mostrato una relazione tra l'anemia emodilutiva intraoperatoria durante CPB e la disfunzione renale postoperatoria. Karkouti ha anche dimostrato che l'AKI è associato ad un aumento della mortalità nei pazienti che manifestano una significativa riduzione della velocità di filtrazione glomerulare stimata o una necessità per la dialisi entro una settimana dalla chirurgia cardiaca. I fattori di rischio modificabili per AKI includono sia l'anemia preoperatoria che la trasfusione perioperatoria. L'importanza dell'impatto dell'AKI sui pazienti sottoposti a CPB è stata sottolineata da una recente metanalisi che ha mostrato una correlazione tra AKI, durata del CPB e aumento della mortalità.

Una possibile spiegazione per questa relazione tra anemia, CPB e danno renale potrebbe riguardare la suscettibilità del rene a un basso apporto di ossigeno e l'impatto dell'emodiluzione acuta sulla riduzione della pressione parziale di ossigeno (PO₂) nel tessuto renale durante condizioni di perfusione non fisiologica in corso di CPB. I tessuti nella regione della midollare del rene hanno pressioni parziali di ossigeno inferiori rispetto alla corteccia renale, sia in condizioni basali sia dopo l'anemia acuta, probabilmente a causa di un apporto di ossigeno inferiore rispetto alla maggiore richiesta metabolica della midollare. L'impatto dell'anemia sull'ipossia midollare renale è accentuato nei ratti sottoposti a CPB ed è stato associato ad un aumento dell'espressione dell'ossido nitrico endoteliale nella midollare renale (non nella corteccia renale) dei ratti anemici dopo CPB. Una diminuzione più pronunciata nell'apporto di ossigeno associata con l'emodiluzione e la perfusione non fisiologica su CPB potrebbero ulteriormente alterare l'equilibrio tra apporto di ossigeno e consumo, con conseguente ipossia renale e danno tissutale. Un recente studio clinico ha mostrato un'associazione tra anemia acuta, acidosi metabolica e aumento dell'eritropoietina sistemica (EPO) (risposta all'ipossia renale), supportando ulteriormente un potenziale nesso causale tra ipossia tissutale indotta da anemia e danno d'organo.

Le precedenti relazioni tra anemia acuta e gli esiti avversi, incluso l'AKI, non costituiscono prove di causalità. È ragionevole credere che molteplici fattori associata all'emodiluzione potrebbero essere coinvolti in un aumento perioperatorio della morbilità e mortalità, come ipotensione, ipoperfusione, effetto dell'anestesia, e la circolazione artificiale associata a CPB. Nel caso del CPB, la dinamica circolatoria direttamente correlata all'apparato CPB, e cambiamenti nella

Da: Can J Anesth/J Can Anesth (2020) 67:1576–1594

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

reologia durante l'emodiluizione acuta possono influenzare negativamente la PO_2 del tessuto renale. Inoltre, studi traslazionali che hanno valutato l'ipossia nel rene durante l'anemia acuta supportano l'ipotesi che l'apporto di ossigeno inadeguato ai tessuti potrebbe contribuire all'insufficienza d'organo e alla mortalità durante l'anemia acuta.

Come visto nei modelli murini, l'anemia moderata è associata all'ipossia renale, come dimostrato da un aumento dell'HIF (fattore inducibile dell'ipossia) nel rene. Tale segnalazione di ipossia molecolare è una funzione primaria del rene in condizioni fisiologiche. L'aumento della produzione della molecola EPO dipendente da HIF nel rene e in altri organi è una risposta fisiologica per correggere l'anemia. La risposta fisiologica dell'EPO all'ipossia tissutale indotta dall'anemia si verifica in misura maggiore nel rene (aumento di circa 20 volte nel livello di RNA) rispetto ad altri tessuti come il cervello (aumento approssimativo di due volte del livello di RNA). Inoltre, l'EPO è più sensibile in termini di grandezza della risposta all'ipossia tissutale rispetto ad altre molecole HIF-dipendenti. Tuttavia, se l'ipossia renale indotta dall'anemia è grave e prolungata, questa esposizione può portare a un'espressione e a un rilascio molto più elevati di EPO renale e alla fine portare a un danno tissutale renale. Un recente studio sugli esseri umani sottoposti a CPB supporta questa ipotesi dimostrando che una bassa Hb è stata associata ad un aumento dell'acido lattico e ad un successivo aumento dei livelli di EPO in terapia intensiva.

I pazienti che hanno sviluppato AKI (criteri KDIGO: aumento della creatinina sierica $>26,5$ $\mu\text{mol/L}$ entro 48 ore dall'intervento o $>1,5$ volte il valore basale entro sette giorni dall'intervento), hanno mostrato una tendenza numerica verso livelli più elevati di EPO in terapia intensiva ($P = 0,08$) rispetto ai soggetti non AKI, indicando un possibile peggioramento dell'ipossia renale. Un'ulteriore prova che l'ipossia renale è associata a danno renale è fornita da uno studio sull'uomo che mostra che le riduzioni prolungate della PO_2 renale/urinaria sono associate a danno renale. Tuttavia, saranno necessari ulteriori studi per dimostrare la causalità e per determinare se il trattamento dell'anemia può evitare questo risultato.

Qual è il rischio associato alla trasfusione di globuli rossi?

Mentre il rischio di mortalità immediata associato alla trasfusione di globuli rossi è dello stesso ordine di grandezza dell'essere colpiti da un fulmine, esistono preoccupazioni reali sulla morbilità e mortalità. I rischi trasfusionali vengono regolarmente indicati da agenzie di segnalazione consolidate tra cui la Food and Drug Association (FDA) statunitense, il modulo di emovigilanza della rete nazionale di sicurezza sanitaria negli Stati Uniti, il programma SHOT (Serious Hazards of Transfusion) del Regno Unito e il Canadian Transfusion Transmitted Sistema di sorveglianza degli infortuni (TTISS).

Secondo il rapporto annuale SHOT del servizio sanitario nazionale britannico sugli eventi avversi correlati alla trasfusione, l'errore umano è un fattore importante per un'elevata percentuale (87,3%) degli esiti avversi correlati alla trasfusione. Questi includono eventi di incompatibilità ABO, trasfusioni di emocomponenti errate, errori di manipolazione e conservazione, trasfusione ritardata, trasfusione evitabile, sovra e sotto-trasfusione, errori da "gruppo sanguigno corretto (sangue sbagliato) a tipo di paziente corretto" (una circostanza in cui il paziente è stato trasfuso

Da: Can J Anesth/J Can Anesth (2020) 67:1576–1594

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

con il gruppo sanguigno corretto nonostante gli errori nell'identificazione del paziente o dell'unità di sangue corretta) e quasi incidenti. La categoria dei quasi incidenti rappresentava il 43,6% degli eventi avversi segnalati. Un'ampia percentuale di reazioni avverse maggiori include il sovraccarico circolatorio associato alla trasfusione (TACO), le risposte febbrili e le reazioni allergiche e ipotensive. Per quanto riguarda i decessi correlati alla trasfusione, negli ultimi nove anni, le principali cause di morte sono state le complicanze polmonari, tra cui il danno polmonare correlato alla trasfusione (TRALI) e le complicanze respiratorie secondarie alla TACO. Il sovraccarico circolatorio associato alla trasfusione è segnalato come una delle principali cause di mortalità correlata alla trasfusione e di maggiore morbilità nel Regno Unito.

Secondo i rapporti della FDA del 2017 e del 2018, la TACO rimane una delle cause più comuni di mortalità correlata alle trasfusioni negli Stati Uniti. Coerentemente con ciò, nel rapporto TTISS 2006-2012 del Canada, fino al 42% delle reazioni avverse correlate alla trasfusione di componenti del sangue sono state classificate come TACO. Mentre gravi reazioni allergiche anafilattiche/anafilattoidi hanno rappresentato il 14% delle reazioni correlate alla trasfusione. In questo stesso periodo, la TACO è stata anche associata al 32% dei decessi correlati alla trasfusione. È interessante notare che l'incidenza/rischio di TACO e TRALI spesso non sono specificamente riportati negli RCT che valutano l'impatto delle soglie trasfusionali liberali rispetto a quelle restrittive.

Infine, i dati in corso pubblicati dalla rete ONTraC in Ontario hanno dimostrato che una riduzione delle trasfusioni di globuli rossi attraverso i programmi di gestione del sangue del paziente ha ridotto significativamente gli eventi avversi correlati alla trasfusione. Come dimostrato da Yanagawa nei pazienti che si presentano per un intervento di cardiocirurgia, l'aumento della gravità dell'anemia è associato ad un aumento del numero di trasfusioni di globuli rossi. Questo aumento della trasfusione di globuli rossi in più pazienti anemici mostra un possibile fattore di confusione, cioè, i pazienti "più malati" e più anemici ricevono più trasfusioni e quindi sono esposti ai maggiori rischi di trasfusione. Pertanto, gli esiti avversi associati all'anemia e alla trasfusione di globuli rossi sono collegati. Dati retrospettivi hanno mostrato che il rischio di esiti avversi, inclusa la morte, aumenta in funzione del numero di unità trasfuse. Se i rischi associati alla trasfusione rendono i medici restii a trasfondere GR in situazioni cliniche acute, allora devono essere considerati i rischi associati a perdite ematiche acute e anemia non trattate. Ad esempio, il rapporto SHOT 2018 afferma che 112 segnalazioni di trasfusioni ritardate (3,3% delle segnalazioni totali) sono state associate a esiti avversi inclusa la morte, sottolineando l'importanza del trattamento tempestivo ed efficace dell'anemia acuta. Pertanto, l'esitazione a trasfondere in base alla credenza che tutti i pazienti debbano avere una soglia trasfusionale restrittiva può causare danni in condizioni associate a perdite ematiche acute o attive.

Qual è il rischio della trasfusione in particolare nei pazienti critici e chirurgici?

Gran parte della preoccupazione per gli esiti avversi associati alla trasfusione di globuli rossi deriva dai dati osservazionali (retrospettivi) rispetto a quelli prospettici RCT.

Da: Can J Anesth/J Can Anesth (2020) 67:1576–1594

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

I dati osservativi spesso riportano un elevato odds ratio (OR) per esiti clinici avversi associati alla trasfusione, inclusi mortalità, IM, ictus, AKI, morbidità polmonare e infezione. Ad esempio, in uno studio retrospettivo, Koch et al. hanno rilevato che, nei pazienti sottoposti a bypass coronarico, ogni unità di globuli rossi trasfusa era associata a rischi incrementali di morbidità e mortalità postoperatoria. Questi rischi avevano OR particolarmente elevati per mortalità, insufficienza renale, supporto ventilatorio prolungato, infezioni gravi, complicanze cardiache ed eventi neurologici. Favorevoli ad evitare le trasfusioni sono anche due ampi studi osservazionali multicentrici in terapia intensiva: lo studio sulla pratica clinica negli Stati Uniti (CRIT) in Nord America, e lo studio sull'anemia e la trasfusione di sangue nei pazienti critici (ABC) in Europa; entrambi suggerivano che la trasfusione di globuli rossi fosse associata indipendentemente alla mortalità dopo aggiustamento per i fattori confondenti. Non è chiaro, tuttavia, se l'aumento della mortalità possa essere spiegato da confondimenti residui (cioè non spiegati). Di nuovo, c'è discrepanza tra gli OR elevati per il rischio di trasfusione negli studi osservazionali, che sono associati a possibili fattori confondenti, rispetto agli RCT prospettici, in cui tale confusione può essere minimizzata. In un'analisi, il rischio di trasfusione nelle strategie trasfusionali liberali rispetto a quelle restrittive è molto più vicino all'unità, sottolineando l'importanza di valutare i risultati di potenziali RCT.

La ragione della discrepanza nel rischio di trasfusione riportata dagli studi retrospettivi rispetto a quelli prospettici può derivare dal confondimento associato alla pratica clinica per i pazienti acuti. In questo contesto, i pazienti valutati clinicamente in cattive condizioni possono ricevere una trasfusione di sangue come parte del loro piano di cura. Tuttavia, la trasfusione di sangue può non essere correlata alla fisiopatologia della malattia responsabile degli esiti avversi. In questo contesto, possono verificarsi esiti avversi a causa della malattia ed essere indipendenti dalla trasfusione di globuli rossi. Tuttavia, gli esiti diventano statisticamente collegati alla trasfusione di globuli rossi anche se la trasfusione potrebbe non aver avuto un impatto sull'esito, attribuendo così in modo inappropriato il rischio alla trasfusione.

Cosa ci dicono gli attuali studi clinici controllati e randomizzati (RCT)?

Con un numero crescente di ampi RCT trasfusionali ben condotti, revisioni sistematiche e linee guida cliniche che confermano i benefici relativi di strategie trasfusionali restrittive e liberali sembrano essere fortemente dipendenti dalla popolazione di pazienti, dal disegno dello studio e dal rischio chirurgico. La sintesi di questi risultati dello studio suggerisce che tutti i pazienti critici dovrebbero essere trasfusi utilizzando una soglia trasfusionale restrittiva di 70 g/L. I risultati originali dello studio Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC) non hanno mostrato una differenza significativa tra trasfusione restrittiva in termini di mortalità a 30 giorni (l'esito primario) ($P = 0,11$). È interessante notare che gli esiti secondari hanno supportato l'ipotesi che la trasfusione restrittiva possa essere superiore in specifiche sottopopolazioni, come i pazienti più giovani e meno malati, poiché la mortalità era più bassa nel gruppo trasfusione restrittiva nei pazienti di età <55 anni ($P = 0,02$) e in Acute Physiology And Chronic Health Evaluation con un punteggio ≥ 10 ($P = 0,02$). Inoltre, ulteriori sotto-analisi di questo studio hanno

Da: Can J Anesth/J Can Anesth (2020) 67:1576–1594

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

rivelato che i pazienti con malattie cardiovascolari o lesioni cerebrali traumatiche tendevano ad avere esiti migliori con una soglia trasfusionale più liberale. Pertanto, questo studio di riferimento suggerisce che diverse sottopopolazioni di pazienti possono beneficiare di una strategia trasfusionale più liberale o più restrittiva, a seconda delle comorbidità e condizioni cliniche del paziente. Inoltre, i dati dello studio Transfusion Requirements in Cardiac Surgery III (TRICS III) supportano un'ipotesi interessante relativa alla trasfusione liberale rispetto a quella restrittiva. In questo studio che valutava le strategie trasfusionali restrittive rispetto a quelle liberali nei pazienti cardiocirurgici, la maggior parte delle analisi dei sottogruppi non ha mostrato alcuna interazione di fattori demografici con l'esito primario. Tuttavia, la stratificazione dei soggetti per età ha suggerito che i pazienti più anziani possono beneficiare di una strategia trasfusionale restrittiva, mentre i pazienti più giovani possono beneficiare di una strategia trasfusionale più liberale. Ciò ha portato allo studio TRICS IV (che verificherà l'ipotesi se una strategia trasfusionale liberale sia superiore a una strategia restrittiva nei pazienti più giovani sottoposti a chirurgia cardiaca).

Dovremmo considerare una soglia trasfusionale universale o uno spettro di soglie trasfusionali per diverse popolazioni di pazienti e condizioni cliniche?

Nel considerare l'affermazione: "Una soglia trasfusionale di 70 g/L dovrebbe essere la nuova norma [...] per tutti i pazienti critici. [...] Raccomandiamo di aggiornare l'evidenza [...] alla classe 1A (forte raccomandazione ed evidenza)", scritto dai dottori Hebert e Carson in un editoriale del 2014 sul *New England Journal of Medicine*, abbiamo bisogno di esplorare l'importanza relativa della soglia trasfusionale dichiarata nel protocollo rispetto all'intervallo di Hb a cui i pazienti randomizzati sono effettivamente esposti durante lo studio (l'Hb media/o giornaliera più bassa). Molti medici rinviando la trasfusione fino a quando non viene "attivata" una soglia di 70 g/L, lasciando i pazienti con un valore di Hb vicino a 70 g/L senza trasfusione. Come mostrato nelle figure riassuntive 3-5, in media, i pazienti nei bracci restrittivi hanno livelli di Hb che sono spesso ben al di sopra del trigger dichiarato di per sé. In queste figure, gli studi sono stati selezionati in base alla dimensione del campione e al disegno randomizzato prospettico e raggruppati in base a procedure e popolazioni di pazienti simili. I criteri di esclusione per questi includono una piccola dimensione del campione (≤ 100), la mancanza di risultati di Hb o la stratificazione di trigger trasfusionali.

Le più recenti linee guida trasfusionali per le soglie raccomandate si sono basate sui più grandi studi attuali in quanto hanno il maggior peso nelle attuali conoscenze scientifiche. Sebbene il disegno dello studio non faccia distinzione tra trasfusione e non trasfusione, il paradigma stabilito dal TRICC originale comporta il confronto di una strategia trasfusionale restrittiva con una strategia più liberale nel tentativo di definire le migliori pratiche trasfusionali.

Da: *Can J Anesth/J Can Anesth* (2020) 67:1576–1594

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Soglie restrittive trasfusionali e range restrittivo dell'emoglobina nei pazienti critici

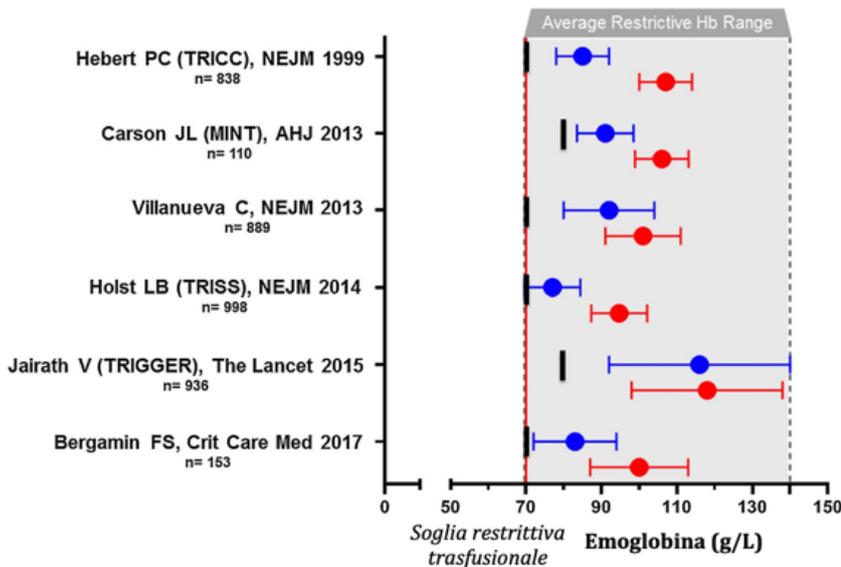


Figura 3 Soglie trasfusionali restrittive e range di emoglobina restrittiva (intervallo dell'ultima emoglobina misurata prima della dimissione nel braccio restrittivo) per gli studi che hanno valutato i pazienti critici. Le barre nere indicano il trigger trasfusionale restrittivo specifico per ciascuno degli studi considerati. La media e la deviazione standard (DS) rappresentano il livello di emoglobina ultimo o prima delle dimissioni per ogni studio considerato. Il rosso indica il gruppo di trattamento liberale e il blu quello del trattamento restrittivo. L'intervallo restrittivo dell'emoglobina (in grigio) è rappresentato dal limite più basso della DS del gruppo di trattamento e dal limite più alto della SD del gruppo di trattamento restrittivo più alto. La soglia di trasfusione di globuli rossi raccomandata dalle linee guida suggerisce la trasfusione a una soglia di 70 g/L nei pazienti critici (linea rossa). Dati estratti da studi pubblicati.

Per valutare l'impatto delle strategie trasfusionali restrittive rispetto a quelle liberali sugli esiti clinici, i dati sono stati estratti da ampi RCT ben condotti in tre popolazioni di pazienti, tra cui:

- 1) pazienti medici con malattia critica,
- 2) pazienti con rischio cardiovascolare sottoposti a procedure di chirurgia ortopedica,
- 3) pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca.

I dati per la concentrazione di Hb, alla o in prossimità della dimissione (che rappresentano l'esposizione clinica), sono stati estratti e confrontati con gli esiti primari elencati riportati più frequentemente a 28-90 giorni dopo l'intervento.

Soglia trasfusionale nel paziente critico

Il concetto di confronto tra strategie trasfusionali restrittive e liberali è nato con lo studio in terapia intensiva condotto da Herbert et al. per valutare se fosse sicuro limitare la trasfusione nei pazienti critici a 70 g/L. I risultati dello studio non hanno mostrato differenze nell'esito primario della mortalità tra i due gruppi, suggerendo che la trasfusione restrittiva può essere applicata in sicurezza ai pazienti più malati. Lo studio TRISS (Transfusion Requirements in Septic Shock) nel 2014 ha supportato questa scoperta e ha portato a un fondamentale cambiamento di paradigma nell'assistenza clinica, ovvero che una soglia trasfusionale restrittiva è la nuova norma. Tuttavia, a parte gli studi TRISS originali nei quale il livello medio di Hb nel braccio restrittivo si avvicina effettivamente alla soglia dello studio amministrativo di 70 g/L, in tutti gli altri studi medici, la randomizzazione al braccio restrittivo ha determinato una concentrazione media di Hb superiore a 80 g/L (Fig. 3). Inoltre, un numero crescente di studi ben condotti in

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

diverse popolazioni di pazienti chirurgici suggerisce che un approccio a soglia unica per tutti potrebbe non essere ottimale.

Soglia trasfusionale nel paziente chirurgico ortopedico con rischio cardiovascolare

Soglie trasfusionali restrittive e range restrittivo dell'emoglobina in chirurgia ortopedica

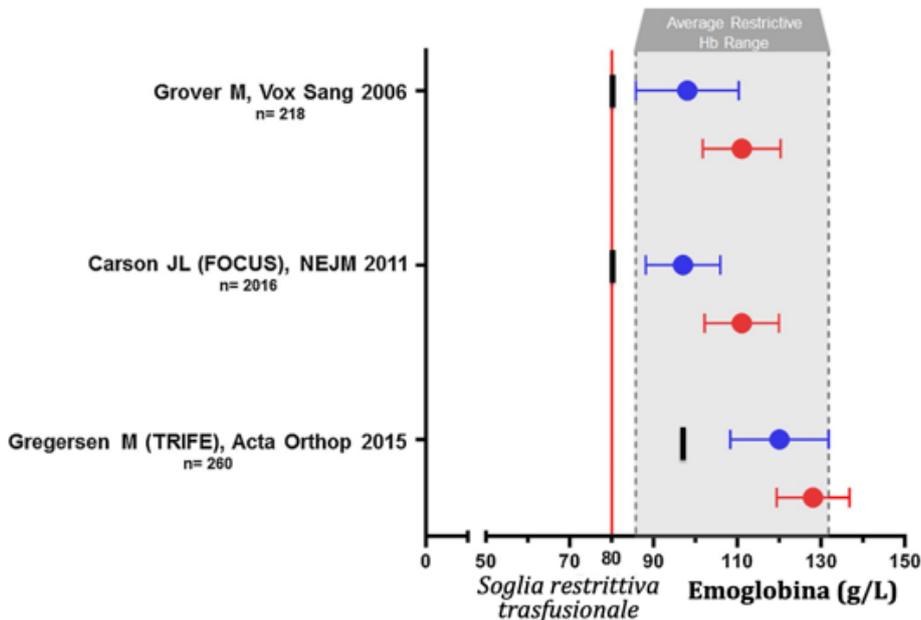


Figura 4 Soglia trasfusionale restrittiva e range emoglobinico restrittivo (range dell'ultima emoglobina misurata prima della dimissione nel braccio restrittivo) per gli studi che hanno valutato pazienti chirurgici ortopedici con rischio cardiovascolare. Le barre nere indicano il trigger trasfusionale restrittivo specifico del protocollo per ogni prova rappresentativa. La media e la deviazione standard (DS) rappresentano l'ultimo livello di emoglobina o prima della scarica per ogni prova rappresentativa. Il rosso indica il gruppo di trattamento liberale e il blu indica il gruppo di trattamento restrittivo. L'intervallo restrittivo dell'emoglobina (in grigio) è rappresentato dal limite più basso della DS del gruppo di trattamento restrittivo più basso e dal limite più alto della SD del gruppo di trattamento restrittivo più alto. La linea guida consiglia una soglia restrittiva di trasfusione di globuli rossi nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica suggerisce una trasfusione a 80 g/L (linea rossa).

La revisione di tre grandi studi ha mostrato che l'Hb media giornaliera nei bracci restrittivi nei pazienti sottoposti a procedure ortopediche era in tutti superiore a 90 g/L (Fig. 4). Nel 2011 nello studio Transfusion Trigger Trial for Functional Outcomes in Cardiovascular Patients Undergoing Surgical Hip Fracture Repair (FOCUS), le pratiche trasfusionali liberali rispetto a quelle restrittive sono state valutate in pazienti ad alto rischio (cioè pazienti con malattie cardiovascolari o fattori di rischio cardiovascolare)

dopo un intervento chirurgico all'anca, dove l'esito primario era la morte o la capacità di attraversare una stanza senza assistenza dopo 60 giorni. La conclusione di questo studio è stata che la soglia restrittiva di 80 g/L, (non 70 g/L) non era inferiore a 100 g/L. Tuttavia, durante

Da: *Can J Anesth/J Can Anesth* (2020) 67:1576–1594

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

la revisione dei dati sugli esiti, 156 rispetto a 53 pazienti ($P < 0,001$) nel gruppo restrittivo rispetto al liberale hanno ricevuto rispettivamente trasfusioni di sangue per indicazioni cliniche come il trattamento di ipotensione, tachicardia, insufficienza cardiaca congestizia, dolore toracico o sanguinamento rapido. Pertanto, una differenza di 103 pazienti nel braccio restrittivo rispetto al braccio liberale (circa il 10% della dimensione del campione del gruppo) ha ricevuto trasfusioni più generose di quelle che avrebbero basato esclusivamente sulla soglia di Hb. Se questi pazienti non avessero ricevuto queste trasfusioni, l'analisi dei dati sui risultati potrebbe essere stata diversa. Questo studio supporta l'aggiunta di variabili fisiologiche o funzionali come componente dell'analisi dei risultati.

Soglia trasfusionale nel paziente cardiocirurgico

Per i pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca, i medici hanno da tempo opinioni consolidate sulla soglia di Hb o sul trigger utilizzato per gestire in modo ottimale i propri pazienti. Murphy ha fornito dati che hanno mantenuto l'equilibrio tra strategie trasfusionali restrittive e liberali dopo la pubblicazione dello studio sulla riduzione della soglia di indicazione trasfusionale (TITRe2) (Fig. 5). In quello studio, i pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca sono stati randomizzati in protocolli

Soglie restrittive trasfusionali e range restrittivo dell'emoglobina in cardiocirurgia

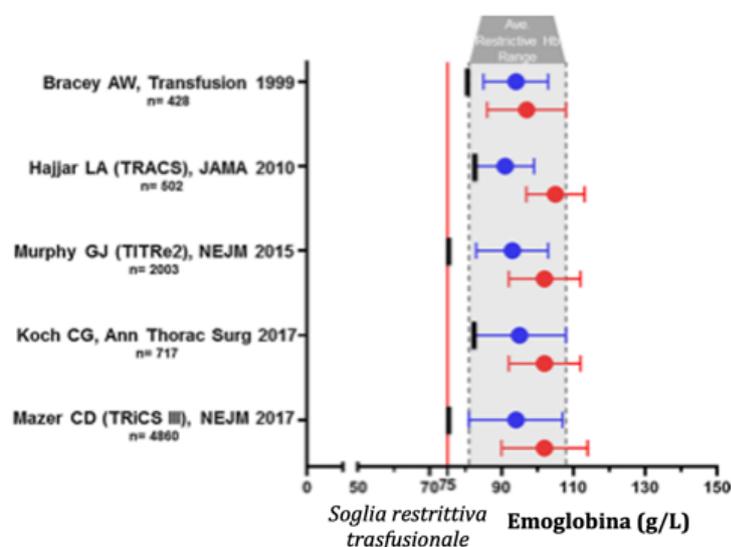


Figura 5 Soglia trasfusionale restrittiva e range di emoglobina restrittiva (intervallo dell'ultima emoglobina misurata prima della dimissione nel braccio restrittivo) per gli studi che hanno valutato i pazienti cardiocirurgici. Le barre nere indicano la soglia trasfusionale restrittiva per ogni prova rappresentativa. La media e la deviazione standard (DS) rappresentano l'ultimo livello di emo-

quella liberale a 90 giorni e sei mesi. Mentre i dati sugli esiti primari e i successivi dati sugli esiti a sei mesi hanno mostrato la non inferiorità di una strategia trasfusionale restrittiva in tutti i

restrittivi o liberali dopo chirurgia cardiaca.

Sebbene non vi fosse alcuna differenza nell'esito primario (un composito di mortalità, evento ischemico e infezione grave o evento ischemico entro tre mesi dall'intervento), è stato osservato un importante esito secondario, ovvero una differenza significativa nella mortalità a 90 giorni a favore della trasfusione liberale. Lo studio TRICS III ha mostrato ancora una volta la non inferiorità della strategia restrittiva rispetto a

Da: *Can J Anesth/J Can Anesth* (2020) 67:1576–1594

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

pazienti, sono state fatte alcune osservazioni interessanti. Una sotto analisi non ha mostrato alcuna interazione della strategia trasfusionale con importanti comorbidità, tra cui Hb preoperatoria, funzione ventricolare sinistra, tipo di intervento chirurgico, malattia polmonare, diabete o sesso. Tuttavia, le analisi hanno mostrato una significativa interazione dell'età (Fig. 5). L'esito primario, quando stratificato per età, ha mostrato un'interazione in cui una strategia trasfusionale restrittiva è stata favorevole nei pazienti ≥ 75 anni (OR, 0,77; intervallo di confidenza al 95% [CI], da 0,62 a 0,96) e una strategia trasfusionale liberale è stata favorevole nei pazienti più giovani (< 75 anni) (OR, 1,32; IC al 95%, da 1,07 a 1,64) rispetto al risultato composito. Questa interazione era coerente con i decili di età. Questi dati hanno suggerito un possibile effetto in base all'età e hanno portato a un'applicazione di successo della Canadian Institutes of Health Research per lo studio TRICS IV, che valuterà la potenziale superiorità di una strategia trasfusionale liberale nei pazienti più giovani sottoposti a chirurgia cardiaca. Pertanto, dei dati della più grande studio trasfusionale completato fino ad oggi, la variabilità del paziente può determinare se la trasfusione restrittiva o liberale è ottimale e in quale popolazione di pazienti.

Dichiarazione di consenso sulla soglia trasfusionale

Sulla base dei dati collettivi di molti studi trasfusionali completati, una conferenza di consenso sulla gestione del sangue del paziente del 2018 ha raccomandato diverse soglie trasfusionali per una varietà di popolazioni di pazienti medici e chirurgici, con soglie di raccomandazione di 70, 75 e 80 g/L, a seconda sulla popolazione di pazienti. Una metanalisi di Hovaguimian et al. in cui hanno confrontato strategie restrittive e liberali in pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca e non cardiaca, hanno suggerito che le strategie restrittive aumentavano il rischio di eventi avversi correlati all'ipossia in alcune popolazioni di pazienti. In contrasto con i risultati dello studio TRICS III, la metanalisi di Simon et al. ha suggerito che la trasfusione liberale può essere favorevole nei pazienti geriatrici, il che implica che l'impatto delle diverse comorbidità dei pazienti e delle circostanze dei pazienti può influire sui risultati associati a diverse strategie di trattamento. Questi dati supportano ulteriormente l'individualizzazione delle strategie trasfusionali e, ancora una volta, le soglie trasfusionali possono variare con il contesto clinico. Simon et al. spiegano inoltre che gli anziani hanno una tolleranza più bassa per l'anemia a causa della fisiopatologia legata all'età, indicando che una gestione ottimale del sangue del paziente può richiedere un adattamento alle condizioni individuali del paziente. Pertanto, come in altri aspetti della terapia medica, un approccio adatto a tutti può non portare al miglior risultato clinico; invece, un approccio personalizzato può portare a un risultato clinico ottimale.

Gestione dell'anemia vs trasfusione di globuli rossi

Poiché l'anemia preoperatoria è uno dei fattori di rischio più costantemente pubblicati per la trasfusione perioperatoria, l'attenzione alla gestione ottimale del trattamento dell'anemia preoperatoria per ridurre al minimo il rischio potenziale sia di anemia che di trasfusione di globuli rossi richiede un'attenzione continua. Gli studi clinici in corso stanno affrontando l'importanza del trattamento dell'anemia per migliorare i risultati nei pazienti perioperatori. Questi studi

Da: Can J Anesth/J Can Anesth (2020) 67:1576–1594

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

includono l'ottimizzazione dell'emoglobina per prevenire la trasfusione e gli eventi avversi nei pazienti perioperatori con anemia limitata dalla disponibilità di ferro (HOPE-Hb; ClinicalTrials.gov); gli studi con somministrazione di ferro endovenoso preoperatorio per il trattamento dell'anemia in chirurgia maggiore (PREVENTT; ClinicalTrials.gov), e ferro endovenoso per il trattamento dell'anemia prima della chirurgia cardiaca (ITACS; ClinicalTrials.gov) si sono concentrati sulla terapia ottimale del ferro per via endovenosa per trattare efficacemente l'anemia. Inoltre, due recenti metanalisi suggeriscono che il trattamento combinato con ferro più agente stimolante l'eritropoiesi (ESA) è sicuro e più efficace nel ridurre la trasfusione di globuli rossi.

Infine, nella gestione dell'anemia perioperatoria dovrebbero essere studiati nuovi farmaci orali che prevengono la degradazione dell'HIF (fattori inducibili dall'ipossia) inibendo l'attività della prolidrossilasi.

I programmi di gestione del sangue del paziente (PBM), come quelli negli Stati Uniti, in Europa, e Canada, compreso l'Ontario Nurse Transfusion Coordinators (ONTraC) hanno portato a una gestione ottimale dei pazienti riducendo gli eventi avversi associati a anemia e trasfusioni. Questi approcci hanno ridotto le trasfusioni non necessarie e potenzialmente ridotto l'incidenza di esiti avversi correlati alla trasfusione. Sulla base dei risultati di questi programmi PBM e delle raccomandazioni cliniche e di ricerca presentate alla Conferenza di consenso di Francoforte del 2018, è chiaro che rilevare e trattare l'anemia preoperatoria prima di qualsiasi intervento chirurgico importante può evitare i rischi di anemia e trasfusione. La causalità dell'ipossia tissutale indotta dall'anemia, del danno d'organo e della successiva mortalità non è stata ancora stabilita (Fig. 2). Tuttavia, la gestione dell'anemia è stata continuamente sottolineata come un fattore importante e spesso obiettivo non raggiunto nei pazienti medici e chirurgici. Sono stati suggeriti algoritmi di trattamento per l'anemia preoperatoria, con l'uso di terapia con ferro o ESA basati sullo stato del ferro. Il trattamento con EPO preoperatorio è associato a una riduzione delle trasfusioni di sangue perioperatorie e teoricamente dovrebbe migliorare gli esiti del paziente. Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche per confermare la somministrazione ottimale di queste terapie per migliorare gli esiti senza un aumento degli eventi avversi associati (come reazioni di ipersensibilità ed eventi tromboembolici).

Evidenze in corso di trasfusione liberale vs restrittiva in specifiche popolazioni di pazienti: trauma cranico e sindromi coronariche acute

Numerosi studi clinici continuano a valutare l'impatto della trasfusione liberale rispetto a quella restrittiva in diverse popolazioni di pazienti con lesioni cerebrali traumatiche e sindromi coronariche acute.

Valutare l'impatto dell'anemia acuta e dell'ipossia cerebrale sugli esiti clinici a seguito di lesioni cerebrali traumatiche

Due studi clinici stanno attualmente valutando l'importanza dell'interazione tra anemia, trasfusioni e ipossia cerebrale e altri esiti clinici a seguito di trauma cranico (TBI): la soglia di

Da: Can J Anesth/J Can Anesth (2020) 67:1576–1594

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

trasfusione di emoglobina nell'ottimizzazione delle lesioni cerebrali traumatiche (HEMOTION; ClinicalTrials.gov) e la Brain Oxygen Optimization in Severe TBI studio di fase 3 (BOOST III; ClinicalTrials.gov). Da studi pubblicati, sappiamo che l'ipossia/ipossiemia sistemica è un fattore di rischio significativo per lesioni cerebrali secondarie a seguito di trauma cranico. Con l'introduzione di misurazioni dirette della PO₂ nel tessuto cerebrale utilizzando elettrodi di tipo Clark impiantati, la PO₂ cerebrale bassa è stata identificata come un fattore prognostico indicatore di scarsi esiti, tra cui un peggioramento del danno cerebrale e della mortalità. Inoltre, è stata osservata un'interazione tra bassa Hb e bassa PO₂ cerebrale (<20 mmHg) tale che la combinazione di questi due indicatori clinici era associata a un esito sfavorevole (definito come Glasgow Comma Scale 1-3 a 30 giorni; OR, 6,24; 95% CI, da 1,61 a 24,22; P = 0,008), mostrando che l'anemia acuta riduce la PO₂ cerebrale e che diminuzioni molto piccole della PO₂ cerebrale sono associate ad aumenti fino a tre volte del volume dell'infarto cerebrale. Inoltre, il tipo di fluido di rianimazione (incluso il sangue) ha un impatto significativo sul recupero della PO₂ cerebrale e sull'attività elettrica cerebrale in un altro studio sperimentale. Tuttavia, resta da determinare se i trattamenti attivi per aumentare la PO₂ nel tessuto cerebrale, inclusa la correzione dell'anemia, possono migliorare significativamente i risultati nei pazienti con trauma cranico. È stato suggerito un protocollo di trattamento per il trauma cranico basato sul monitoraggio e sul mantenimento di un'adeguata PO₂ cerebrale. Okonkwo et al. hanno fornito dati a sostegno dell'ipotesi che questo protocollo di trattamento, progettato per migliorare la perfusione cerebrale e la PO₂ del tessuto cerebrale in tempo reale, possa aumentare gli esiti funzionali dopo trauma cranico (BOOST II). Questa ipotesi viene valutata in modo più completo in una multinazionale sperimentazione clinica di fase III (BOOST III). Studi prospettici retrospettivi e precoci randomizzati hanno valutato il rapporto rischio-beneficio delle strategie trasfusionali liberali in pazienti che hanno subito un trauma cranico. Nonostante le evidenze suggeriscano gli effetti dannosi dell'anemia e della bassa PO₂ cerebrale in seguito a trauma cranico, un chiaro beneficio dalla trasfusione liberale non è supportato da tutti gli studi. Di conseguenza, alcuni autori chiedono RCT di non inferiorità più rigorosi per valutare le pratiche trasfusionali liberali rispetto a quelle restrittive a seguito di trauma cranico. Gli studi in corso, come HEMOTION, hanno cercato di colmare un simile gap di conoscenza esaminando la superiorità delle strategie trasfusionali liberali (trigger B 100 g/L) rispetto alle strategie restrittive (trigger B 70 g/L) rispetto agli esiti funzionali neurologici. Sfortunatamente, questo studio valuterà semplicemente la superiorità di un trigger arbitrario di trasfusione rispetto a un altro trigger arbitrario. C'è anche bisogno di studi che affrontino l'individualizzazione della trasfusione sulla base di parametri clinici e/o fisiologici. In alternativa alla trasfusione, alcuni gruppi hanno valutato la somministrazione di ESA per migliorare gli esiti nel trauma cranico. Pertanto, sebbene la diminuzione della PO₂ cerebrale dovuta all'anemia abbia un impatto negativo sugli esiti nei pazienti con trauma cranico, resta da dimostrare il vantaggio di trattare questo basso valore di PO₂ e l'efficacia di una serie di trattamenti, inclusa la trasfusione di globuli rossi.

Da: Can J Anesth/J Can Anesth (2020) 67:1576–1594

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Valutare l'impatto dell'anemia sulla sindrome coronarica acuta

Uno dei grandi RCT in corso che valutano l'effetto dell'anemia e delle trasfusioni sugli esiti nella sindrome coronarica acuta è lo studio Myocardial Ischemia and Transfusion (MINT). Herbert et al. ha suggerito che strategie trasfusionali restrittive potrebbero non essere sicure nei pazienti con infarto miocardico acuto o angina instabile. Carson et al. ha identificato una mancanza di RCT di alta qualità per guidare le pratiche trasfusionali nei pazienti con SCA. In uno studio pilota, Carson et al. hanno rilevato che le strategie trasfusionali liberali hanno mostrato una tendenza di superiorità rispetto alle strategie restrittive, per quanto riguarda gli eventi cardiaci maggiori e i decessi. Di conseguenza, stanno attualmente conducendo lo studio MINT di Fase III, con lo scopo di colmare questa lacuna di conoscenza.

Conclusioni

In sintesi, sulla base delle prove fornite da RCT di alta qualità, metanalisi associate e linee guida derivate, la determinazione di una soglia di Hb appropriata per la trasfusione di GR può variare a seconda di importanti fattori del paziente e delle circostanze cliniche. Il concetto di un approccio unico per tutti all'anemia e alla trasfusione basato esclusivamente sui livelli di Hb dovrebbe essere rigorosamente rivalutato.