

¿Está la transfusión de glóbulos rojos asociada a infecciones nosocomiales en niños críticamente enfermos?

Are red blood cell transfusions associated with nosocomial infections in critically ill children?

Dr. Omar E. Naveda Romero^a y Estud. Andrea F. Naveda Meléndez^a

RESUMEN

Aunque la transfusión de hemoderivados es una práctica común, los efectos sobre el sistema inmune no han sido bien estudiados. Para determinar la asociación entre transfusión de glóbulos rojos (TGR) e infecciones nosocomiales, se realizó un estudio de cohorte prospectivo con niños críticamente enfermos, seguidos hasta su fallecimiento, transferencia o egreso. Las infecciones nosocomiales se consideraron postransfusionales si ocurrieron dentro de los 14 días después de la TGR. Se incluyeron 162 niños, 35 adquirieron infección nosocomial (21,6%) y 49 recibieron TGR (30,2%). Los niños con infección nosocomial recibieron más frecuentemente TGR (48,5% vs. 14,9%; OR 5,4; IC 95%: 2,4-12,6; $p < 0,0001$) y presentaron mayor mortalidad (45,7% vs. 10,2%; OR 7,4; IC 95%: 3,1-18,2; $p < 0,0001$). En la regresión logística binaria, la TGR se mantuvo asociada independientemente a infección nosocomial (OR 4,2; IC 95%: 2,1-20,2; $p = 0,049$).

Conclusión: La TGR se asoció a un incremento del riesgo de adquirir infecciones nosocomiales.

Palabras clave: transfusión sanguínea, glóbulos rojos, infecciones nosocomiales, niños.

Durante el último siglo, la TGR ha sido vista como un procedimiento simple que tiene un beneficio evidente. Sin embargo, esta práctica ha sido objeto de un mayor escrutinio. Se reconoce que hay riesgos en la TGR relacionados con el almacenamiento y sobre los efectos inmunomoduladores que se producen en casi todos los receptores, lo que resalta una posible asociación entre la TGR y un aumento de la mortalidad e infecciones intrahospitalarias.^{2,3,4}

El reconocimiento de estos riesgos ha llevado a una postura más crítica frente a los beneficios asociados con la TGR. Los mecanismos subyacentes de la modulación de la respuesta inmune por la TGR pueden incluir modificadores biológicos de glóbulos blancos, alteración de las funciones de los linfocitos T, de las células *natural killer* y defectos en la presentación de antígenos.⁵

El objetivo fue determinar la posible asociación entre TGR e infecciones nosocomiales.

INTRODUCCIÓN

La transfusión de glóbulos rojos (TGR) es una práctica común en la atención del niño críticamente enfermo. A pesar de la gran cantidad de hemoderivados que son administrados en las unidades de trauma, cirugía y cuidados intensivos pediátricos, los efectos de las transfusiones sanguíneas sobre el sistema inmune no han sido bien estudiados.¹

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo, que incluyó pacientes menores de 15 años de edad, con afectación de uno o más sistemas corporales con riesgo de secuela funcional de gravedad o muerte, seguidos hasta su fallecimiento, transferencia o egreso, ingresados en el Hospital Universitario de Pediatría "Dr. Agustín Zubillaga" de la ciudad de Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela, en los Servicios de atención combinada médica y quirúrgica entre el 1° de febrero de 2012 y el 1° de febrero de 2014. Fueron excluidos aquellos niños que fallecieron antes de las 24 horas de admisión, con sepsis o neumonía 48 horas antes de su ingreso o en las 48 horas posteriores a su hospitalización, con inmunodeficiencia demostrada, quemados, con catéteres de larga duración, aquellos con muestras de fluidos corporales consideradas contaminadas y los que recibieron quimioterapia antes o durante su hospitalización.

Todos los pacientes elegibles fueron monitorizados para evaluar el desarrollo de infección nosocomial. Las infecciones nosocomiales

a. Servicio de Trauma Shock y Estabilización. Hospital Universitario de Pediatría "Dr. Agustín Zubillaga". Barquisimeto. Estado Lara. Venezuela.

Correspondencia: Dr. Omar E. Naveda Romero, omarnavedamd@yahoo.com.

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 6-9-2015

Aceptado: 28-1-2016

se consideraron postransfusionales si ocurrieron dentro de los 14 días posteriores a la TGR. En el grupo no expuesto a TGR, se registraron las infecciones nosocomiales que se presentaron durante la estadía hospitalaria. Las infecciones que ocurrieron 48 horas antes o dentro de las 48 horas del ingreso no se consideraron nosocomiales. La transfusión incluyó la recepción de uno o más paquetes de concentrado globular no leucodepletado.

Para los sujetos no transfundidos, la hemoglobina basal fue la del ingreso; para los transfundidos, fue la hemoglobina anotada antes de la transfusión recibida. En los sujetos transfundidos más de una vez, la hemoglobina basal fue el promedio de las hemoglobinas antes de cada transfusión.

El programa utilizado para el análisis estadístico fue el SPSS versión 17.0. El U-test de Mann-Whitney y t de Student fueron utilizados cuando se requirieron; las diferencias en distribuciones de variables categóricas fueron analizadas con χ^2 . Las variables relevantes del análisis univariable fueron utilizadas para crear un modelo de regresión logística con un valor de p menor de 0,05 como criterio de entrada. Se usó un método de "introducir".

RESULTADOS

Un total de 162 pacientes fueron incluidos en el estudio. 49 niños recibieron TGR (30,2%) y 35 niños adquirieron infección nosocomial (21,6%). Los datos de las características basales entre los niños transfundidos y no transfundidos están resumidos en la *Tabla 1*. De los 113 pacientes no transfundidos, 12 presentaron infección nosocomial; en los 49 niños transfundidos, 23 presentaron infección, lo que muestra una proporción significativamente mayor en este grupo (46,9% vs. 10,6%; $p < 0,0001$), en el que la infección del torrente sanguíneo (18,4% vs. 5,3%; $p = 0,008$), sepsis (16,3% vs. 1,8%; $p = 0,0004$) y la neumonía asociada al ventilador (10,2% vs. 0,9%; $p = 0,004$) presentaron también una frecuencia significativamente mayor, al igual que la mortalidad (28,6% vs. 12,4%; $p = 0,012$).

El análisis univariado de los factores de riesgo potenciales para infección nosocomial está resumido en la *Tabla 2*. El grupo con infección nosocomial presentó una mayor estadía de hospitalización ($13,2 \pm 7,9$ vs. $6,7 \pm 2,5$ días; OR 1,3; IC 95%: 1,2-1,5; $p < 0,0001$), con mayor proporción de ventilación mecánica (82,9% vs. 48,8%; OR 4,7; IC 95%: 1,8-12,2; $p = 0,001$) y mayor número de días de ventilación ($7,2 \pm 5,0$ vs.

TABLA 1. Características de la población de estudio según la transfusión

	Todos	TGR	no TGR	p
Número de pacientes	162	49	113	-----
Edad (años)	$7,1 \pm 3,9$	$9,1 \pm 4,1$	$6,6 \pm 3,7$	0,001*
Masculinos (%)	80 (49,4)	38 (77,6)	42 (37,2)	< 0,0001
PRISM (puntos)	$13,9 \pm 3,2$	$14,2 \pm 2,7$	$14,1 \pm 0,4$	0,239*
Días de hospitalización	$8,0 \pm 4,9$	$10,5 \pm 2,3$	$7,3 \pm 5,2$	< 0,0001 ^ε
Ventilación mecánica (%)	90 (55,6)	40 (81,6)	50 (44,2)	< 0,0001
Días de ventilación mecánica	$2,9 \pm 3,7$	$6,3 \pm 1,1$	$2,1 \pm 3,6$	< 0,0001*
Catéteres [§] (%)	105 (64,8)	38 (77,6)	67 (59,3)	0,025
Nutrición parenteral (%)	60 (37,0)	38 (77,6)	22 (19,5)	< 0,0001
Infección nosocomial (%)	35 (21,6)	23 (46,9)	12 (10,6)	< 0,0001
Infección del torrente sanguíneo (%)	15 (9,2)	9 (18,4)	6 (5,3)	0,008
ITS (x 1000 días de CVC)	14	15	12	0,061**
Sepsis (%)	10 (6,2)	8 (16,3)	2 (1,8)	0,0004
Neumonía (%)	6 (3,7)	5 (10,2)	1 (0,9)	0,004
Infección urinaria (%)	4 (2,5)	1 (2,0)	3 (2,7)	0,817
Cirugía (%)	42 (25,9)	17 (34,7)	25 (22,1)	0,094
Trauma (%)	27 (16,7)	8 (16,3)	19 (16,8)	0,939
Complicaciones (%)	74 (45,7)	21 (42,9)	53 (46,9)	0,635
Transfusión de plaquetas y/o PFC (%)	88 (54,3)	26 (53,1)	62 (54,9)	0,895
Hemoglobina basal (g/dl)	$9,6 \pm 1,9$	$8,4 \pm 0,6$	$9,8 \pm 2,1$	< 0,0001 ^ε
Mortalidad (%)	28 (17,3)	14 (28,6)	14 (12,4)	0,012

* t de Student; ** Estimado por regresión logística controlando días de procedimiento; ^ε U de Mann-Whitney;

TGR: transfusión de glóbulos rojos; PRISM: riesgo pediátrico de mortalidad; ITS: infección del torrente sanguíneo;

CVC: catéter venoso central; VM: ventilación mecánica; PFC: plasma fresco congelado;

[§] Catéteres: incluyen percutáneos o por flebotomía, arteriales, drenaje peritoneal, ventriculostomía y derivación ventriculoperitoneal.

1,9 ± 2,2 días; OR 1,6; IC 95%: 1,3-1,8; $p < 0,0001$). También los niños con infección nosocomial presentaron mayor proporción de catéteres (82,9% vs. 60,6%; OR 2,9; IC 95%: 1,2-7,6; $p = 0,022$), nutrición parenteral (80,0% vs. 26,0%; OR 10,4; IC 95%: 4,1-26,1; $p < 0,0001$), TGR (48,5% vs. 14,9%; OR 5,4; IC 95%: 2,4-12,6; $p < 0,0001$), tres o más TGR (31,4% vs. 5,5%; OR 7,6; IC 95%: 2,6-21,9; $p < 0,0001$) y cirugía (42,9% vs. 22,0%; OR 2,7; IC 95%: 1,2-6,0; $p = 0,015$). La mortalidad también fue mayor (45,7% vs. 10,2%; OR 7,4; IC 95%: 3,1-18,2; $p < 0,0001$).

En el análisis de regresión logística multivariado (Tabla 3), la TGR se mantuvo asociada independientemente a infección nosocomial (OR 4,2; IC 95%: 2,1-20,2; $p = 0,049$). Los otros factores asociados a infección nosocomial en la regresión fueron ventilación mecánica (OR 5,9; IC 95%: 1,6-53,0; $p = 0,023$), días de ventilación mecánica (OR 2,8; IC 95%: 1,4-5,9; $p = 0,003$) y presencia de catéteres (OR 7,2; IC 95%: 1,3-17,6; $p = 0,038$).

DISCUSIÓN

Las infecciones nosocomiales son un importante problema de salud pública. En la cohorte descrita, se ha identificado la TGR como un factor independiente asociado a infecciones nosocomiales en áreas de atención médica/quirúrgica del niño críticamente enfermo. De acuerdo con el análisis de regresión logística, los factores independientes asociados a un incremento del riesgo para infecciones nosocomiales fueron ventilación mecánica, días de ventilación mecánica, la presencia de catéteres y transfusión de glóbulos rojos. Datos similares son reportados en la literatura^{6,7,8}

La ventilación mecánica y la presencia de catéteres invasivos son factores de riesgo conocidos de infecciones nosocomiales.^{9,10} La asociación entre TGR e infección nosocomial es biológicamente posible a través de mecanismos conocidos.^{11,12} Las transfusiones pueden ser inherentemente inmunosupresoras. Los mecanismos propuestos para esta inmunosupresión incluyen la inducción

TABLA 2. Análisis univariado: Factores de riesgo potenciales para infección nosocomial

	Infección nosocomial	sin infección nosocomial	OR (95% IC)	p
Número de pacientes	35	127		
Edad (años)	8,2 ± 4,2	6,8 ± 3,8	1,1 (0,9-1,2)	0,088*
Masculinos (%)	17 (48,5)	63 (49,6)	1,0 (0,4-2,1)	0,908
PRISM (puntos)	15,6 ± 3,0	14,3 ± 2,9	0,9 (0,3-1,8)	0,137*
Días de hospitalización	13,2 ± 7,9	6,7 ± 2,5	1,3 (1,2-1,5)	< 0,0001*
Ventilación mecánica (%)	29 (82,9)	62 (48,8)	4,7 (1,8-12,2)	0,001
Días de ventilación mecánica	7,2 ± 5,0	1,9 ± 2,2	1,6 (1,3-1,8)	< 0,0001*
Catéteres (%)	29 (82,9)	77 (60,6)	2,9 (1,2-7,6)	0,022
Nutrición parenteral (%)	28 (80,0)	33 (26,0)	10,4 (4,1-26,1)	< 0,0001
TGR (%)	17 (48,5)	19 (14,9)	5,4 (2,4-12,6)	< 0,0001
Tres o más TGR (%)	11 (31,4)	7 (5,5)	7,6 (2,6-21,9)	< 0,0001
Cirugía (%)	15 (42,9)	28 (22,0)	2,7 (1,2-6,0)	0,015
Trauma (%)	5 (14,3)	22 (17,3)	0,9 (0,3-2,5)	0,794
Mortalidad (%)	16 (45,7)	13 (10,2)	7,4 (3,1-18,2)	< 0,0001

* Regresión univariable; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; TGR: transfusión de glóbulos rojos; PRISM: riesgo pediátrico de mortalidad.

TABLA 3. Análisis de regresión logística multivariado: evaluación del riesgo de infección nosocomial

Variable	β	razón de odds	intervalo de confianza 95%	p
Días de hospitalización	-0,206	0,8	0,6-1,1	0,231
Ventilación mecánica	3,07	5,9	1,6-53,0	0,023
Días de ventilación mecánica	1,05	2,8	1,4-5,9	0,003
Catéteres	2,84	7,2	1,3-17,6	0,038
Nutrición parenteral	-0,823	0,5	0,1-7,4	0,569
TGR	0,236	4,2	2,1-20,2	0,049
Tres o más TGR	-0,341	0,7	0,1-3,6	0,169
Cirugía	-0,186	0,8	0,2-2,9	0,770

TGR: transfusión de glóbulos rojos. β: coeficiente β. El modelo clasifica correctamente al 93,2% de los casos.

Prueba de Hosmer y Lemeshow = 0,319.

de supresión de células T y la disminución de la actividad de los linfocitos T *natural killer*.¹⁴ También se ha documentado una disminución en la producción de interleucina-2 y un aumento en la producción de prostaglandina E2, con una disminución en los linfocitos T CD4 *helper* y del receptor positivo para la interleucina-2 en células auxiliares. Sin embargo, el interés reciente se ha centrado en los efectos inmunomoduladores y en las lesiones por almacenamiento de hematíes transfundidos.¹⁵

Un aspecto para tomar en cuenta se refiere a la cuestión de si la asociación observada entre TGR e infección nosocomial representa una asociación real o una relación casual dada por la mayor gravedad de la enfermedad en los pacientes que requieren transfusiones. El riesgo pediátrico de mortalidad (*pediatric risk of mortality*; PRISM, por sus siglas en inglés) no se estratificó en la investigación; sin embargo, se observó que los niños transfundidos o no presentaron una puntuación del PRISM similar, al igual que los niños con o sin infección nosocomial. Además, la proporción de complicaciones y agravamientos resultó similar en ambos grupos. Se podría inferir que la gravedad de la enfermedad no constituyó un factor de riesgo asociado en la serie estudiada, a pesar de que el grupo transfundido presentó mayor tiempo de hospitalización y, por ende, de exposición a dispositivos.

Otra limitación estuvo dada por la carencia de un evento que permitiera tener un límite a partir del cual se realizaran las observaciones de infecciones en la cohorte no expuesta. Además, no se tomaron en cuenta otras neumonías nosocomiales en sujetos no ventilados mecánicamente.

CONCLUSIÓN

Los supuestos de que la TGR proporciona un tratamiento efectivo para la anemia con riesgos mínimos en niños críticamente enfermos han sido puestos en duda. La asociación entre la TGR e infecciones nosocomiales descrita en esta cohorte siempre será vulnerable a la crítica de que tal asociación refleja la tendencia de los médicos a transfundir a los pacientes más graves. Los datos

apuntan a la probabilidad de que la TGR sea un importante contribuyente en la presentación de infecciones nosocomiales en niños críticamente enfermos. ■

REFERENCIAS

1. White M, Barron J, Gornbein J, Lin JA. Are red blood cell transfusions associated with nosocomial infections in pediatric intensive care units? *Pediatr Crit Care Med* 2010;11(4):464-8.
2. Istaphanous GK, Wheeler DS, Lisco SJ, Shander A. Red blood cell transfusion in critically ill children: a narrative review. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12(2):174-83.
3. Armano R, Gauvin F, Ducruet T, Lacroix J. Determinants of red blood cell transfusions in a pediatric critical care unit: a prospective, descriptive epidemiological study. *Crit Care Med* 2005;33(11):2637-44.
4. Shorr AF, Jackson WL, Kelly KM, Fu M, et al. Transfusion practice and blood stream infections in critically ill patients. *Chest* 2005;127(5):1722-8.
5. Ho J, Sibbald WJ, Chin-Yee IH. Effects of storage on efficacy of red cell transfusion: when is it not safe? *Crit Care Med* 2003;31(12 Suppl):S687-97.
6. Raghavan M, Marik PE. Anemia, allogenic blood transfusion, and immunomodulation in the critically ill. *Chest* 2005;127(1):295-307.
7. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev* 2007;21(6):327-48.
8. Jeschke MG, Chinkes DL, Finnerty CC, Przkora R, et al. Blood transfusions are associated with increased risk for development of sepsis in severely burned pediatric patients. *Crit Care Med* 2007;35(2):579-83.
9. Díaz E, Lorente L, Valles J, Rello J. Neumonía asociada a la ventilación mecánica. *Med Intensiva* 2010;34(5):318-24.
10. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006;355(26):2725-32.
11. Blumberg N. Deleterious clinical effects of transfusion immunomodulation: proven beyond a reasonable doubt. *Transfusion* 2005;45(2 Suppl):33S-40S.
12. Silverboard H, Aisiku I, Martin GS, Adams M, et al. The role of acute blood transfusion in the development of acute respiratory distress syndrome in patients with severe trauma. *J Trauma* 2005;59(3):717-23.
13. Shorr AF, Duh MS, Kelly KM, Kollef MH. Red blood cell transfusion and ventilator-associated pneumonia: a potential link? *Crit Care Med* 2004;32(3):666-74.
14. Bateman ST, Lacroix J, Boven K, Forbes P, et al. Anemia, blood loss, and blood transfusions in North American children in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(1):26-33.
15. Valentine SL, Lightdale JR, Tran CM, Jiang H, et al. Assessment of hemoglobin threshold for packed RBC transfusion in a medical-surgical PICU. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15(2):e89-94.