

Rapport d'expert

Les pratiques transfusionnelles en réanimation

Transfusion practices in the intensive care unit

J.L. Vincent *, V. Nguyen-Ba, M. Piagnerelli

Service des soins intensifs, hôpital universitaire Érasme, 808, route de Lennik, 1070 Bruxelles, Belgique

Reçu le 23 août 2003 ; accepté le 29 septembre 2003

Résumé

Les transfusions sanguines sont fréquemment réalisées dans les unités de réanimation ; environ un tiers des malades qui y sont hospitalisés reçoivent une transfusion au cours de leur séjour. Le rationnel est en évidence : en augmentant la concentration en hémoglobine, le transport en oxygène aux tissus est amélioré et la fonction des organes optimisée. Cependant, en réalité, la situation est plus complexe. Bien que l'augmentation de la masse érythrocytaire puisse effectivement augmenter le transport en oxygène, le phénomène n'est pas nécessairement accompagné par une augmentation correspondante de la consommation en oxygène ni même de la disponibilité en oxygène des tissus. En fait, bien que le seuil transfusionnel se situe traditionnellement aux environs d'un taux d'hémoglobine de 10 g/dl ou d'un hématoците à 30 %, l'évidence montre que le système peut tolérer des niveaux plus bas avec peu ou pas d'effet néfaste. Plusieurs études ont suggéré une augmentation de mortalité associée aux transfusions. Toutefois, même si beaucoup de malades peuvent effectivement tolérer un taux d'hémoglobine plus bas qu'on peut le penser, l'anémie est loin d'être un phénomène bénin et les patients souffrant d'une anémie aiguë présentent des taux de mortalité nettement plus élevés. Le taux d'hémoglobine « optimal » est donc le résultat d'un équilibre entre les bénéfices associés à des taux d'hémoglobine plus élevés et les effets potentiellement pervers de la transfusion sanguine et de l'hématoците élevé. Dans cet article, nous discutons certaines données épidémiologiques pertinentes et leurs implications dans les pratiques transfusionnelles en réanimation.

© 2003 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Blood transfusions are a common event in the ICU with about a third of all patients receiving a transfusion at some point during their ICU stay. The theoretical rationale behind blood transfusion is fairly clear-cut: by increasing the hemoglobin concentration, oxygen delivery to the tissues will be improved and organ function optimized. However, in reality the situation is more complex. While increasing red cell mass may indeed increase oxygen delivery, there may not be a corresponding increase in oxygen uptake and tissue oxygen availability. In fact, despite traditional transfusion triggers set in the region of a hemoglobin value of 10 g/dl or a hematocrit of 30%, there is evidence that the system can tolerate much lower levels of anemia with few or no adverse effects. Several studies have suggested an increase in mortality in transfused patients, however, while many patients may indeed tolerate a lower hemoglobin value than traditionally thought, anemia is not a benign feature and acutely anemic patients also have higher mortality rates. The 'optimal' hemoglobin is, thus, a balance between the benefits of maximum hemoglobin levels and the potential adverse effects of blood transfusion and high hematocrit. In this article we will discuss some of the epidemiological data surrounding this issue and how its implications for transfusion practice in the ICU.

© 2003 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

L'anémie est un problème fréquent chez les malades de réanimation, si bien que bon nombre d'entre eux nécessitent une transfusion sanguine au cours de leur séjour. Toutefois, les indications des transfusions sont parfois difficiles à préciser et représentent par ailleurs un sujet de controverse. Les

pratiques transfusionnelles tendent à diminuer et le seuil d'hémoglobine autrefois traditionnel de 10 g/dl est aujourd'hui revu à la baisse.

1. Quelles sont les indications des transfusions ?

Il y a trois raisons principales aux pratiques transfusionnelles.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jlvincent@ulb.ac.be (J.L. Vincent).

1.1. Augmenter les apports en oxygène aux tissus

Le taux d'hémoglobine est avec le débit cardiaque et la PaO₂ un déterminant essentiel du transport d'oxygène. Il faut néanmoins souligner que les transfusions n'augmentent pas nécessairement le transport d'oxygène de manière sensible. En effet, l'augmentation du nombre de globules rouges augmente la viscosité sanguine, ce qui peut diminuer le débit cardiaque, si bien que le transport en oxygène n'augmente pas nécessairement de manière sensible. Par ailleurs, une certaine diminution d'hématocrite peut avoir des effets bénéfiques sur la microcirculation. Les capacités d'extraction d'oxygène sont d'ailleurs plus grandes lorsque l'hématocrite est diminué tant dans des conditions physiologiques [1] qu'au cours du sepsis [2]. Il faut également souligner que les transfusions sanguines augmentent rarement la consommation d'oxygène, excepté dans les situations extrêmes où celle-ci est directement dépendante du transport en oxygène. Il s'agit essentiellement d'états de choc circulatoire associés à une hyperlactatémie [3–5] ou encore dans des cas d'anémie sévère avec des taux d'hémoglobine généralement inférieurs à 6 g/dl. Une récente revue du phénomène a été présentée par Hebert et Chin-Yee [6]. Ces auteurs ont identifié 14 études évaluant les effets des transfusions sur la relation entre VO₂ et DO₂ et ont observé une augmentation de la VO₂ dans seulement cinq d'entre elles.

1.2. Éviter l'ischémie myocardique

Chez l'individu au repos, le sang du sinus coronaire est déjà profondément désaturé, si bien que les réserves d'extraction d'oxygène sont très limitées. Au cours de l'anémie, l'augmentation du débit cardiaque (sous l'effet de la diminution de viscosité et de la stimulation adrénergique) augmente forcément les besoins en oxygène du myocarde et met ainsi en danger la relation entre demande et transport en oxygène. L'anémie est évidemment mal tolérée au cours des épisodes coronariens aigus. Cet élément pourrait également rendre compte de certaines études montrant le bénéfice de la transfusion chez les malades ayant un syndrome coronarien aigu. Ainsi, une vaste étude rétrospective de 78 974 malades de plus de 65 ans hospitalisés pour un infarctus myocardique [7] a montré non seulement que les malades ayant un hématocrite abaissé avaient une mortalité plus élevée mais aussi que la transfusion était associée à une réduction de la mortalité chez les malades se présentant avec un hématocrite inférieur à 30 %. Néanmoins, cette étude est controversée car les patients anémiés présentaient un état cardiovasculaire plus précaire que les autres dès l'admission et bénéficiaient moins d'actes thérapeutiques invasifs.

1.3. Maintenir une réserve en cas de saignement ultérieur

Il serait évidemment illégitime de maintenir un taux d'hémoglobine supérieur à la normale pour assurer une telle

réserve chez des malades à risque de saignement, d'autant plus que le sang perdu ultérieurement serait également enrichi en hémoglobine. Toutefois, il ne faut pas nécessairement attendre que le taux d'hémoglobine se soit abaissé en dessous d'un certain seuil chez des malades présentant une hémorragie active.

2. Évolution du taux d'hémoglobine

L'étude ABC [8], portant sur 3534 patients hospitalisés dans 146 unités de réanimation en Europe occidentale, apporte des renseignements importants sur l'anémie et les besoins transfusionnels. Le taux moyen d'hémoglobine à l'admission en unité de réanimation était de 11,3 g/dl ; 29 % des malades avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl. Le taux d'hémoglobine était inversement lié à l'âge : le taux moyen était de 11,7 g/dl pour les malades de moins de 50 ans mais de 11,0 g/dl pour les malades âgés de 80 à 90 ans et de 9,9 g/dl pour les malades âgés de 90 ans et plus (différence $p < 0,001$). À l'admission, environ 13 % des patients avaient une histoire récente d'anémie, plus souvent liée à une néoplasie qu'à une perte chronique de sang, un désordre hématologique, une insuffisance rénale ou hépatique avancée. Il est intéressant de constater que l'évolution des taux d'hémoglobine révèle une convergence de ceux-ci au cours du temps (Fig. 1). Bien entendu, les malades admis avec un taux d'hémoglobine plus bas étaient plus souvent transfusés, mais les malades admis avec un taux d'hémoglobine élevé ont subi un certain degré d'hémodilution. L'évolution du taux d'hémoglobine était similaire chez les malades avec ou sans saignement aigu. Il y avait une corrélation inverse entre le taux d'hémoglobine et le degré de défaillance d'organes (estimé par le score SOFA) à l'admission. Les malades anémiés avaient également un séjour plus long en unité de réanimation ($p < 0,001$).

L'anémie peut être liée à différents facteurs associés à une perte de sang et/ou à une diminution de l'érythropoïèse (Tableau 1).

Tableau 1
Causes principales d'anémie chez le malade de réanimation

1)	Pertes accrues en globules rouges
	a) Pertes :
	• traumatismes, interventions chirurgicales ;
	• procédures invasives : placement de cathéters, de drains... ;
	• prises de sang pour analyses de laboratoire ;
	• pertes occultes (digestives, cutanées...).
	b) Hémolyse (valve cardiaque, matériel synthétique).
2)	Érythropoïèse inadéquate :
	c) carences nutritionnelles, déficit en fer ;
	d) dysplasie médullaire ;
	e) production inadéquate d'érythropoïétine :
	• due à l'insuffisance rénale ;
	• secondaire à la production accrue de cytokines pro-inflammatoires.

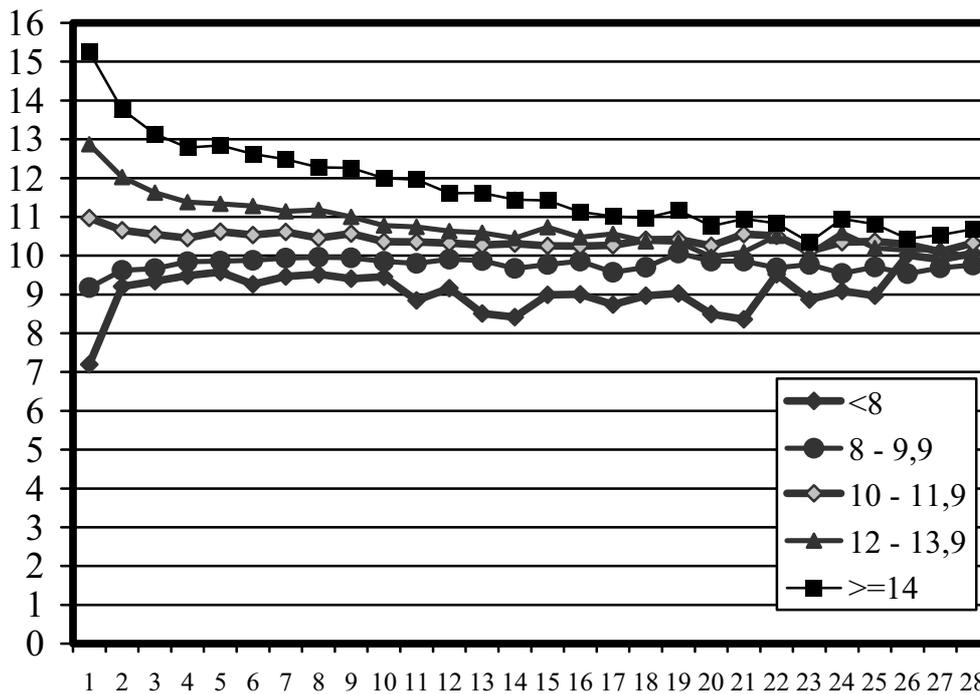


Fig. 1. Évolution de la concentration d'hémoglobine au cours du temps chez les malades de l'étude ABC selon le taux d'hémoglobine (g/dl) à l'admission (reproduit de [8] avec permission).

2.1. Pertes de sang

Elles sont évidentes chez le malade traumatisé ou celui qui est soumis à une intervention chirurgicale lourde. Il ne faut toutefois pas oublier les pertes liées à une série de procédures invasives réalisées dans le service de réanimation (mise en place de cathéters, de drains, de trachéotomies) associées aux prises de sang répétées. L'évolution des technologies d'analyse sanguine a peut-être permis de diminuer la quantité de sang prélevé. En 1986, Smoller et Kruskall [9] rapportent un prélèvement total moyen de 65 ml par jour dans un service des soins intensifs. Au même moment, Henry et al. [10] rapportent un prélèvement total de 240 ml dans une unité de réanimation polyvalente. Il faut souligner qu'à l'époque le volume moyen d'un tube de prélèvements était de 10 ml [10]. En 1996, une étude française [11] rapporte un volume collecté de 62 ml par jour. En 1999, Von Ahsen [12] mesure un volume moyen prélevé de 41 ml. L'étude ABC ramène le même chiffre de 41 ml correspondant à une moyenne de 4,75 prélèvements quotidiens de 9,6 ml chacun. Il y avait une relation directe entre la quantité de sang prélevé et le degré de défaillance d'organes estimé par le score SOFA. Dès lors, l'importance des prélèvements sanguins, qui ne peut certainement pas être négligée, n'est qu'un des facteurs expliquant l'anémie des malades de réanimation.

Il ne faut pas négliger la possibilité d'autres pertes occultes, notamment par le tube digestif. Outre les pertes sanguines, l'hémolyse peut participer à une destruction accrue des érythrocytes. Sans qu'il s'agisse nécessairement d'une hémolyse massive, la durée de vie des érythrocytes pourrait être diminuée chez le malade grave, notamment par suite d'une altération structurelle des globules rouges [13,14].

2.2. Diminution de l'érythropoïèse

La diminution de synthèse érythrocytaire pourrait être secondaire à des facteurs nutritionnels ou hématologiques touchant la moelle. Les malades de réanimation sont souvent sous l'influence de cytokines pro-inflammatoires, comme le « tumor necrosis factor » (TNF), l'interféron gamma et le « transforming growth factor beta », qui peuvent diminuer la production d'érythropoïétine [15–17]. Même si l'interleukine 6 peut stimuler la synthèse d'érythropoïétine [18], la réponse inflammatoire aboutit à une synthèse inadéquate d'érythropoïétine chez le malade de réanimation [19,20]. L'inflammation induit également un déplacement du fer de la circulation vers les sites de réserve, ce qui aboutit à une diminution de sa disponibilité [21].

La diminution du taux d'hémoglobine chez les malades de réanimation peut donc être secondaire à une série d'événements. Nguyen et al. [22] ont récemment étudié la résultante des éléments impliqués en l'absence de saignement aigu identifié. Ils ont sélectionné 91 patients de réanimation polyvalente sans preuve de perte sanguine, sans antécédent hématologique ou d'insuffisance rénale chronique, et qui ne nécessitaient pas de technique d'épuration extracorporelle. Chez ces malades, la diminution du taux d'hémoglobine était de $0,52 \pm 0,69$ g/dl par jour. Pour les 33 patients qui sont restés en réanimation plus de trois jours, la diminution était plus large au cours des trois premiers jours qu'au cours des jours suivants ($0,66 \pm 0,84$ vs. $0,12 \pm 0,29$ g/dl par jour). Après le 3^e jour, la diminution du taux d'hémoglobine était liée à la sévérité des affections, caractérisée par le score APACHE et le score SOFA. La diminution du taux d'hémoglobine était

plus importante chez les malades septiques que chez les non septiques ; en particulier après le 3^e jour, le taux d'hémoglobine a continué à diminuer chez les malades septiques ($-0,29 \pm 0,19$ g/dl par jour) alors qu'il s'est stabilisé chez les malades non septiques. Cette dernière observation est encore en faveur d'une influence des cytokines pro-inflammatoires.

3. Transfusions

Les pratiques transfusionnelles peuvent varier d'une institution à l'autre, mais elles sont de toute façon fréquentes dans les unités de réanimation. Dans une étude de 5298 patients de réanimation au Canada, Hebert et al. [23] ont rapporté que 25 % des malades recevaient une transfusion au cours de leur séjour. Aux États-Unis, Groeger et al. [24] ont observé que 16 % des malades hospitalisés dans une unité de réanimation médicale et 27 % des malades hospitalisés en réanimation chirurgicale nécessitaient une transfusion. Corwin et al. [25] ont rapporté que 85 % des patients ayant séjourné pendant plus d'une semaine dans une unité de réanimation nécessitaient une transfusion. Plus récemment, l'étude ABC a rapporté que 37 % des patients hospitalisés dans une unité de réanimation d'Europe occidentale recevaient une transfusion [8]. Ce nombre augmentait évidemment avec la durée de séjour (25 % chez les malades restant un maximum de 48 heures, 56 % chez ceux restant plus de deux jours et 73 % chez ceux restant plus d'une semaine). L'étude SOAP plus récente, puisqu'elle a été réalisée en mai–juin 2002, portant sur 3147 patients hospitalisés dans 198 unités de réanimation européennes, a également montré que 33 % des malades recevaient une transfusion au cours de leur séjour en réanimation. Par ailleurs, 6,6 % des malades ont reçu du plasma frais congelé et 1,5 % des transfusions de plaquettes.

Les malades non chirurgicaux nécessitent souvent des transfusions. Dans l'étude ABC, des transfusions ont été requises chez 57 % des malades nécessitant une chirurgie d'urgence, 47 % des malades traumatisés, 42 % des malades soumis à une chirurgie programmée et 32 % chez les malades médicaux [8].

Il est également important de noter que les transfusions sont souvent nécessaires chez des malades qui ne présentent aucune preuve de saignement. Il s'agit en fait de la majorité des cas. Dans l'étude ABC, 54 % des malades transfusés l'ont été pour un taux d'hémoglobine inadéquat, le plus souvent en rapport avec des réserves physiologiques diminuées [8]. Le nombre de transfusions dépendait du type d'hôpital : 44 % des patients dans les hôpitaux universitaires, 40 % dans les hôpitaux régionaux et 35 % dans les hôpitaux périphériques. Toutefois, le seuil transfusionnel était le même dans les différents types d'institution et avoisinait 8,4 g/dl. La Fig. 2 montre la distribution des seuils prétransfusionnels chez les 1418 malades transfusés. Ces différences peuvent être expliquées par différents niveaux de sévérité des malades : le score SOFA moyen à l'admission était de 5,4 dans les hôpitaux académiques, 5,1 dans les hôpitaux régionaux et 4,5 dans les hôpitaux périphériques ($p < 0,001$). Deux tiers des malades transfusés dans les 24 heures précédant l'admission en réanimation recevaient des transfusions ultérieures. Au total, 12,7 % des malades de l'étude ont nécessité une transfusion après la sortie de l'unité de réanimation, si bien que 41,6 % des malades ont reçu une transfusion au cours de la période d'observation de 28 jours.

La fréquence de transfusion était directement liée à l'âge, augmentant de 30 % pour les malades de moins de 30 ans, à 40 % pour les malades de 50 à 60 ans et 54 % pour les malades de plus de 80 ans ($p < 0,001$). Toutefois, il n'y avait pas de différence significative en taux d'hémoglobine repré-

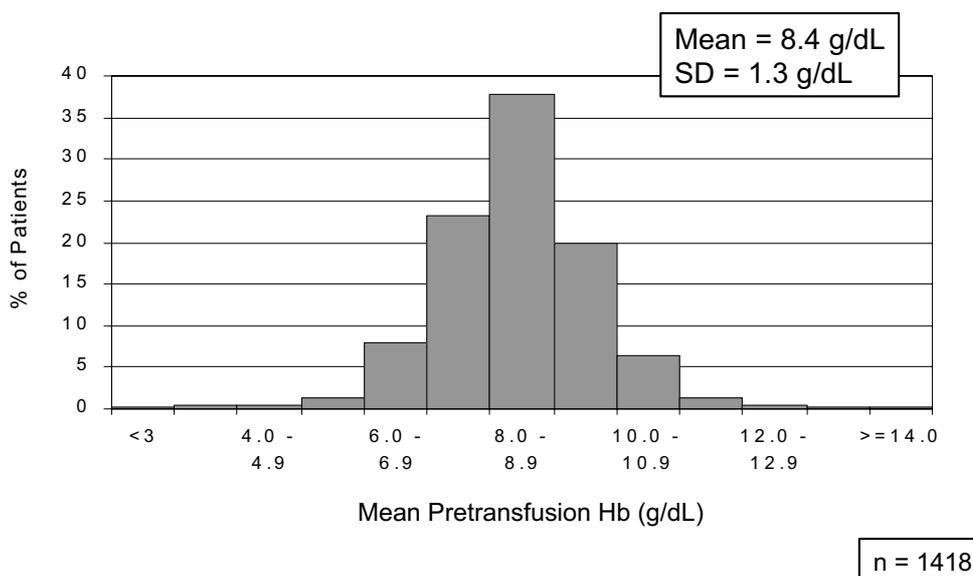


Fig. 2. Histogramme des concentrations d'hémoglobine obtenues juste avant transfusions dans l'étude ABC [8].

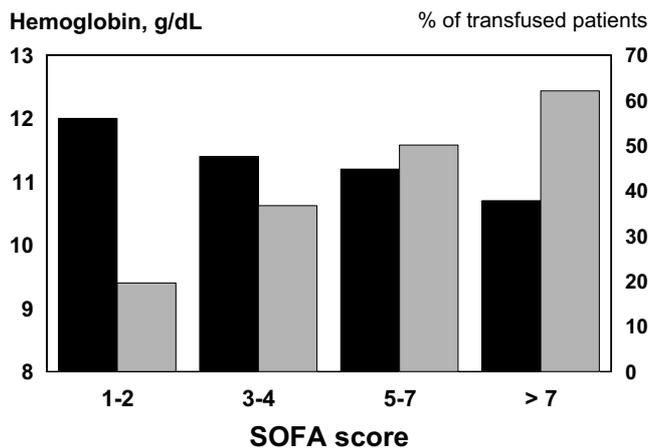


Fig. 3. Concentrations d'hémoglobine et nombre de malades transfusés en rapport avec le degré de dysfonction d'organes (score SOFA) dans l'étude ABC [8].

sentant le seuil transfusionnel et pas non plus de différence en termes de durée de séjour.

Comme on pouvait s'y attendre, les malades transfusés étaient non seulement plus âgés mais avaient aussi une affection plus sévère, comme en témoignent des scores SOFA et APACHE plus élevés. Ils avaient aussi une durée de séjour plus longue dans l'unité de réanimation (presque 6 jours vs presque 3 jours). La Fig. 3 montre le pourcentage de patients transfusés en fonction du score SOFA, illustrant l'augmentation sensible des besoins transfusionnels en fonction de la sévérité de la défaillance multisystémique ($p < 0,001$). Pour chaque catégorie de score SOFA, les malades non transfusés ont présenté une amélioration plus sensible de leurs fonctions d'organes que les malades transfusés.

La mortalité globale était de 13,5 %. Elle était de 18,5 % pour les malades transfusés et 10,1% pour les malades non transfusés ($p < 0,001$). Bien entendu, la mortalité était plus élevée chez les malades anémiés également mais une analyse multivariée a indiqué que la transfusion plus que l'anémie était un facteur pronostique indépendant. Une transfusion au cours du séjour en réanimation augmente le risque de décès d'un facteur de 1,37 (intervalle de confiance 95 % : 1,02–1,84).

Pour examiner plus spécifiquement l'association entre transfusions et mortalité, nous avons utilisé un score de « propension » de manière à ajuster pour les différences en facteurs confondants. Les variables choisies étaient l'âge, le sexe, le type d'admission, le diagnostic à l'admission, le score SOFA et le score APACHE à l'admission, la concentration en hémoglobine au premier jour, l'histoire récente d'anémie et de pertes sanguines, la présence de choc circulatoire et la durée de séjour à l'hôpital. Le modèle de régression logistique a pu ainsi classer 76 % des patients et le processus de « matching » a permis de comparer 516 patients transfusés à un nombre égal de patients non transfusés. La mortalité chez les malades transfusés était de 22,7 vs 17,1 % chez les malades non transfusés ($p = 0,02$).

Ainsi, bien qu'elle soit purement observationnelle, l'étude ABC a permis de mettre en évidence un effet délétère des

transfusions en utilisant différentes méthodes statistiques rigoureuses.

Il faut noter que l'étude SOAP, menée deux ans et demi plus tard n'a plus pu mettre en évidence d'effet délétère des transfusions. Peut-être s'agit-il d'un effet favorable de la déleucocytation qui est maintenant largement appliquée dans les pays européens. En effet, à l'époque de l'étude ABC, la déleucocytation était en voie d'installation, si bien que seulement 46 % des unités de réanimation transfusaient du sang déleucocyté la plupart du temps, 35 % parfois et 19 % jamais.

Le moment semble venu de répéter une étude prospective contrôlée randomisée, similaire à celle réalisée par Paul Hebert et al. [23] il y a quelques années car les transfusions sanguines pourraient être plus sûres aujourd'hui.

Références

- [1] Van der Linden P, Gilbert E, Engelman E, Schmartz D, Vincent JL. Effects of anesthetic agents on systemic critical O₂ delivery. *J Appl Physiol* 1991;71:83–93.
- [2] Creteur J, Sun Q, Abid O, De Backer D, Van der LP, Vincent JL. Normovolemic hemodilution improves oxygen extraction capabilities in endotoxic shock. *J Appl Physiol* 2001;91:1701–7.
- [3] Fenwick JC, Dodek PM, Ronco JJ, Phang PT, Wiggs B, Russell JA. Increased concentrations of plasma lactate predict pathological dependence of oxygen consumption on oxygen delivery in patients with adult respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 1990;5:81–7.
- [4] Bakker J, Vincent JL. The oxygen supply dependency phenomenon is associated with increased blood lactate levels. *J Crit Care* 1991;6:152–9.
- [5] Gilbert EM, Haupt MT, Mandanas RY, Huaranga AJ, Carlson RW. The effect of fluid loading, blood transfusion and catecholamine infusion on oxygen delivery and consumption in patients with sepsis. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:873–8.
- [6] Hébert PC, Chin-Yee I. Should old red cells be transfused in critically ill patients? In: Vincent JL, editor. 2000 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Heidelberg: Springer; 2000. p. 494–506.
- [7] Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1230–6.
- [8] Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002; 288:1499–507.
- [9] Smoller BR, Kruskal MS. Phlebotomy for diagnostic laboratory tests in adults. Pattern of use and effect on transfusion requirements. *N Engl J Med* 1986;314:1233–5.
- [10] Henry ML, Garner WL, Fabri PJ. Iatrogenic anemia. *Am J Surg* 1986;151:362–3.
- [11] Alazia M, Colavolpe JC, Botti G, Corda N, Ramero C, Francois G. Spoliations sanguines liées aux prélèvements en réanimation. Étude préliminaire. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996;15:1004–7.
- [12] von Ahsen N, Muller C, Serke S, Frei U, Eckardt KU. Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. *Crit Care Med* 1999;27: 2630–9.
- [13] Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Brohee D, Vincent JL, Vanhaeverbeek M. Modifications of red blood cell shape and glycoproteins membrane content in septic patients. *Adv Exp Med Biol* 2003;510: 109–14.
- [14] Piagnerelli M, Zouaoui Boudjeltia K, Brohee D, Piro P, Carlier E, Vincent JL, et al. Alterations of red blood cell shape and sialic acid membrane content in septic patients. *Crit Care Med* 2003;31:2156–62.

- [15] Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood* 1992;79:1987–94.
- [16] Jelkmann WE, Fandrey J, Frede S, Pagel H. Inhibition of erythropoietin production by cytokines. Implications for the anemia involved in inflammatory states. *Ann NY Acad Sci* 1994;718:300–9.
- [17] Chuncharunee S, Carter CD, Studtmann KE, Caro J, Coffey RJ, Dessypris EN. Chronic administration of transforming growth factor-beta suppresses erythropoietin-dependent erythropoiesis and induces tumour necrosis factor in vivo. *Br J Haematol* 1993;84:374–80.
- [18] Krafte-Jacobs B, Bock GH. Circulating erythropoietin and interleukin-6 concentrations increase in critically ill children with sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 1996;24:1455–9.
- [19] Krafte-Jacobs B, Levetown ML, Bray GL, Ruttimann UE, Pollock MM. Erythropoietin response to critical illness. *Crit Care Med* 1994;22:821–6.
- [20] Rogiers P, Zhang H, Leeman M, Nagler J, Neels H, Mélot C, et al. Erythropoietin response is blunted in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1997;23:159–62.
- [21] Jurado RL. Iron, infections, and anemia of inflammation. *Clin Infect Dis* 1997;25:888–95.
- [22] Nguyen Ba V, Peres Bota D, Melot C, Vincent JL. Time course of hemoglobin concentrations in non-bleeding ICU patients. *Crit Care Med* 2003;31:406–10.
- [23] Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarollo G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999;340:409–17.
- [24] Groeger JS, Guntupalli KK, Strosberg M, Halpern N, Raphaely RC, Cerra F, et al. Descriptive analysis of critical care units in the United States: patient characteristics and intensive care unit utilization. *Crit Care Med* 1993;21:279–91.
- [25] Corwin HL, Parsonnet KC, Gettinger A. RBC transfusion in the ICU. Is there a reason? *Chest* 1995;108:767–71.