

TERAPIA TRANSFUSIONAL ACTUAL. REACCIONES ADVERSAS.*

*Dr. Milton Larrondo L.
Banco de Sangre, Hospital Clínico.*

En los últimos quince años la transfusión sanguínea ha tenido un notable desarrollo por los avances en el campo de las ciencias básicas, como la inmunología, genética y biología molecular.

Los avances logrados han permitido desarrollar técnicas y métodos a ser aplicados en el área de Banco de Sangre y transfusión que aseguran un servicio de óptima calidad, aunque todavía no exento totalmente de riesgos.

Fisiopatológicamente cuando se transfunde una persona se lo está exponiendo a un trasplante de tejido alogénico, de vida media corta, lo que conlleva los riesgos inherentes a un tejido transplantado.

Lo que sucede en la práctica clínica es un desconocimiento de esta condición y por lo tanto en la indicación de transfundir pesan otros factores, sobretodo riesgos de tipo infecciosos que son los menos prevalentes y actualmente estudiados en relación a los riesgos de tipo inmune que detallaremos más adelante.

Debemos comprender que lo ideal siempre será evitar la transfusión homóloga si la indicación clínica no está plenamente justificada. Por consiguiente, el médico solicitante debe evaluar los beneficios que obtendrá el paciente en relación a los eventuales riesgos.

La responsabilidad de esta indicación recae en el médico solicitante.

CLASIFICACION DE LAS REACCIONES ADVERSAS A LA TRANSFUSION

La forma de clasificación más utilizada considera el mecanismo patogénico involucrado. Las reacciones adversas mas frecuentes se muestran en la tabla N° 1.

1. REACCION TRANSFUSIONAL HEMOLITICA INMEDIATA.

Este tipo de reacción se debe al error humano en la identificación del receptor correcto ya que involucra incompatibilidad ABO. Su incidencia es muy baja, aproximadamente 1 en 10.000 unidades transfundidas.

Un 20% de éstas equivocaciones se producen en el momento de la toma de muestra e identificación del tubo del paciente. También se producen equivocaciones en el momento de transfundir una unidad que se administra al receptor incorrecto; por lo cual cobra importancia el recontrol del grupo sanguíneo clásico previo a administrar la transfusión. (1).

PRESENTACION CLINICA

Esta se correlaciona con la velocidad e intensidad de le hemólisis intravascular. Entonces, el volumen de sangre o glóbulos incompatibles transfundidos es importante en determinar la gravedad y el pronóstico de la reacción.

La sintomatología se inicia generalmente a los pocos minutos de iniciada la transfusión con calor y dolor local en zonal de infusión, disnea, lumbalgia,

* Conferencia dictada en Reunión Clínica del Depto. Medicina el día 2 de abril de 1997.

Tabla N° 1

TIPO DE REACCION

CARACTERISTICA

1. REACCIONES HEMOLITICAS INMUNES:

A. INMEDIATAS

Causadas por Incompatibilidad grupo clásico ABO.

B. TARDIAS

Causadas por anticuerpos preexistentes contra otros grupos antigénicos eritrocitarios

2. REACCIONES NO HEMOLITICAS INMUNES:

A. REACCION FEBRIL TRANSFUSIONAL.

A. Por anticuerpos antileucocitarios y anti-HLA. o presencia de citoquinas.

B. REACCION ANAFILACTICA

B. Por anticuerpos contra proteínas, anti-Igs.

C. PURPURA TROMBOCITOPENICO POST-TRANSFUSIONAL

C. Por aloanticuerpos anti-plaquetarios

D. ENFERMEDAD DE INJERTO VERSUS HUESPED.

D. Linfocitos de donante responden contra alo-antígenos del receptor

3. REACCIONES NO HEMOLITICAS NO INMUNES:

A. METABOLICAS.

A. Hipocalcemia, Hiperpotasemia

B. HEMODINAMICAS.

B. Sobrecarga circulatoria, Insuficiencia cardíaca congestiva.

C. INFECCIOSAS.

C. Virales: VIH-1; HTLV-1; Hepatitis B y C., CMV.
Bacterianas: Contaminación por Yersinia e.;
Estafilococcus aureus, E.coli,
Pseudomonas, otras.
Parásitos: T. cruzi (Chagas).

sensación febril y calofríos, náuseas y en ocasiones vómitos.

Los signos se expresan por alza térmica (sobre 38,5° C), hipotensión arterial, hemoglobinemia, oliguria en etapas más tardías.

PATOGENIA

La abrupta hemólisis intravascular generada por activación del sistema complemento vía clásica (complejos de anticuerpos clase IgM más antígeno A o B en membrana eritrocitaria), produce hemoglo-

bina libre y estroma eritrocitario que activan la cascada de coagulación y el sistema de quininas. Así también la activación del complemento produce anafilotoxinas que llevan a vasodilatación e hipotensión arterial. Además se generan una serie de mediadores de la respuesta inflamatoria sistémica. Entre estos, cumplirían un papel importante el TNF y algunas citoquinas, como IL-1, IL-6 e IL-8 asociadas a alza febril, leucocitosis, hipotensión y eventualmente shock (2,3).

La hemólisis genera hemoglobina que es captada por la haptoglobina y este complejo es depurado por el sistema monocito-macrofágico. Cuando la haptoglobina se satura aparece hemoglobina libre y si alcanza una concentración mayor de 25 mg/dl aparece hemoglobinuria. La reabsorción por las células del túbulo renal de hemoglobina generan depósitos de hemosiderina, los que también puede ser detectados en examen de orina como hemosiderinuria.

Además, el catabolismo de la hemoglobina produce aumento en los niveles de bilirrubina alcanzando un nivel peak entre 3 a 6 horas de iniciada la reacción.

DIAGNOSTICO

Cuando se sospecha este tipo de reacción la transfusión debe detenerse de inmediato y mantener vía venosa con solución cristaloides. Debe darse aviso de inmediato al Banco de Sangre para que inicie investigación de la reacción enviando además la bolsa causante de la reacción y una muestra postransfusional del paciente.

El simple diagnóstico de hemólisis intravascular puede hacerse tomando una muestra de sangre y post centrifugación se observa un color rosado en plasma o suero sobrenadante. También el color de la orina cambia en presencia de hemoglobinuria (color caoba).

Por su parte, el Banco Sangre hará el reclasificación de las unidades y estudios de ambas muestras pre y postransfusión con las pruebas de compatibilidad

correspondientes. Al existir una incompatibilidad de grupo clásico ésta será fácilmente diagnosticada y se deberá iniciar las medidas terapéuticas de inmediato.

TRATAMIENTO

De acuerdo a la gravedad de la reacción y volumen de eritrocitos incompatibles transfundidos se debería evaluar traslado a UTI del paciente para ser monitoreado permanentemente.

Lo más importante en las primeras etapas es manejar la hipotensión que puede comprometer la reducción de flujo sanguíneo renal y desarrollo de oliguria. Se debe aportar cristaloides en goteo rápido acompañados de diuréticos como furosemida y manitol. Se deberá evaluar necesidad de uso de Dopamina en bajas dosis (1-5 ug/kg/min) de acuerdo a estado hemodinámico.

En general pueden encontrarse elementos de laboratorio de CID, sin evidencias clínicas por lo que la necesidad de heparinización es discutible. Sin embargo, existiendo elementos de coagulopatía por consumo deben administrarse hemocomponentes (plaquetas, plasma y crioprecipitados).

Todo este manejo debe ser realizado bajo supervisión de médico intensivista y por equipo multidisciplinario.

2. REACCION TRANSFUSIONAL HEMOLITICA TARDIA

Se define como aquella en la cual la hemólisis se produce entre 3 y 13 días postransfusión. Se explica por el desarrollo de una respuesta inmune secundaria a antígenos eritrocitarios (4). Su incidencia en series norteamericanas es de 1 en 1500 unidades transfundidas. La aparición de una anemia inexplicada o ictericia después de días de haber recibido una transfusión debe hacer pensar en una reacción hemolítica tardía.

PATOGENIA

Se explica por el desarrollo de una respuesta inmune humoral secundaria a antígenos eritrocitarios. Los anticuerpos frecuentemente causales de estas reacciones están dirigidos contra antígenos E, Kell, Fy^a, Jk^a, C, c, etc.

DIAGNOSTICO

Sospecha ante desarrollo de anemia. Al haber hemólisis extravascular se produce aumento de bilirrubina de predominio indirecto.

El test de antiglobulina directo (Coombs) será positivo en la medida en que no se haya hemolizado esa población eritrocitaria.

El examen de la muestra postransfusional permite detectar el aloanticuerpo causal. (Test de antiglobulina indirecto positivo).

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Una vez hecho el diagnóstico e identificado el anticuerpo causal las siguientes unidades a transfundir deberán ser fenotipadas negativas para el antígeno involucrado.

3. REACCIÓN TRANSFUSIONAL FEBRIL NO HEMOLÍTICA (RTFNH)

Esta es la más frecuente de las RAT. Su incidencia es de 0.5%, y aumenta en pacientes politransfundidos. (5).

Los síntomas de calofríos y fiebre pueden producirse durante o después de varias horas de finalizar la transfusión. Los calofríos en general preceden a un alza térmica de al menos 1° C.

Estas reacciones no poseen la gravedad de una reacción hemolítica, pero son muy molestas para el paciente.

Patogenia

Se debe a la presencia de anticuerpos antileucocitarios en el receptor que reaccionan con los leucocitos del donante. Generalmente están involucrados antígenos HLA y de granulocitos. También se han involucrado algunas citoquinas que se producirían en los hemocomponentes durante el almacenamiento.

Tratamiento y Prevención

La transfusión debe detenerse de inmediato hasta descartar que estas manifestaciones correspondan al inicio de una reacción hemolítica. Mantener vía permeable con solución fisiológica. Administrar un antipirético. Si cede el cuadro y se descartó hemólisis reiniciar lentamente la transfusión.

Si se demuestra que el paciente es politransfundido y ha presentado al menos 2 de estas reacciones deberá ser transfundido con hemocomponentes pobres en leucocitos con el fin de evitar esta reacción. Esto se realiza filtrando la unidad de sangre o glóbulos rojos mediante un filtro ad-hoc. Este puede reducir la carga leucocitaria inicial de 2-3 x 10⁹ a menos de 3 x 10⁶.

En consecuencia, a las siguientes solicitudes de componentes para este paciente se debe adicionar la frase "*pobre en leucocitos*" o sencillamente "*desleucocitados*".

4. REACCIONES TRANSFUSIONAL ANAFILÁCTICA

El rash urticarial es una de las reacciones frecuentes a la administración de sangre y plasma. El eritema activo y el prurito pueden ser manejados con antihistamínicos suspendiendo momentáneamente la transfusión. Se ha involucrado como elemento patogénico el desarrollo de anticuerpos contra la IgA de clase IgG. (6).

Además de esta reacción, personas deficientes en IgA pueden manifestar una reacción anafiláctica severa

(Shock) y se recomienda que reciban componentes donantes deficientes en IgA, o se deberán utilizar componentes lavados con el fin de remover la IgA del plasma.

5. PURPURA TROMBOCITOPENICO POST-TRANSFUSIONAL

Este cuadro es muy infrecuente y se debe al desarrollo de anticuerpos antiplaquetarios (anti-PL A1) en aquel 2% de la población que es PL A1 negativo y además requiere transfusiones de sangre o plaquetas.

Una semana postransfusión el paciente desarrolla un síndrome purpúrico severo en el cual se destruyen las plaquetas homólogas (PL A1 +), pero también las autólogas que no poseen el antígeno. El mecanismo involucrado en este fenómeno se desconoce. Una hipótesis sería la producción de complejos inmunes circulantes con adsorción a plaquetas autólogas por receptor de inmunoglobulinas y seguido por depuración de estos complejos.

La terapia recomendada es la plasmaféresis.

6. METABOLICAS

En paciente con hepatopatías puede haber dificultad en metabolizar el citrato utilizado como anticoagulante en las unidades de sangre. La toxicidad del citrato provoca hipocalcemia (quelante del calcio) y por ende cambia excitabilidad neuromuscular, (parestias, temblor fino, espasmos).

En esta situación se debe disminuir la velocidad de infusión. Si no hay respuesta después de algunos minutos de observación se debe suspender la transfusión y administrar calcio endovenoso con monitoreo metabólico y cardíaco.

La *hiperpotasemia* es un riesgo en situaciones de transfusión masiva, especialmente en paciente con daño renal.

El potasio puede llegar a 17 mEq/lit después de semanas de almacenamiento en CPDA-1. Entonces,

en este tipo de pacientes se recomienda usar componentes de menos de 7 días (Sangre fresca).

7. HEMODINAMICAS

En pacientes con patología cardíaca o pulmonar previa, la sobrecarga circulatoria es un riesgo real, pudiendo llegar incluso al edema pulmonar agudo. (EPA). El paciente presenta tos seca, cianosis, ortopnea y dificultad respiratoria. Se acompaña de hipertensión sistólica.

Se deberá suspender la transfusión, colocar al paciente sentado, y tratar el EPA si se ha establecido

Para prevenir, en siguientes transfusiones, se deberán infundir los concentrados de glóbulos rojos a goteo lento (60 a 80 ml/hora).

8. INFECCIOSAS

La posibilidad de transmisión de enfermedades está siendo cada vez más controlada por la comunidad de bancos de sangre mediante diferentes medidas como:

- Selección cada vez más rigurosa de los donantes y entrevista personal y reservada.
- Solicitud de autoexclusión para aquellos con conductas de riesgo.
- Técnicas de detección del agente infeccioso o anticuerpos cada vez más sensibles y específicas.
- La incorporación reciente de nuevos test de tamizaje para nuevos agentes infecciosos como ha sido la implementación de los test para detectar anticuerpos anti-virus hepatitis C y anticuerpos anti-HTLV-1. (7,8).

Además del estudio rutinario de:

- Anticuerpos anti-VIH.
- Antígeno de superficie Hepatitis B (HBsAg)
- Anticuerpos anti-Trypanosoma Cruzi (Chagas).
- VDRL (Sífilis).

Se considera que el riesgo actual de infección por VIH mediante transfusión es de 1 en 400.000 unidades transfundidas (9).

En relación al Virus de Hepatitis C una vez implementado el tamizaje obligatorio en todos los Bancos de Sangre, ha reducido la frecuencia de hepatitis NoA NoB asociada a transfusión en más de 90% respecto al período previo al tamizaje de los donantes.

El riesgo actual de hepatitis sería de 1 en 3.000 unidades transfundidas.

La contaminación bacteriana de los hemocomponentes es un evento infrecuente, ya que la sangre se obtiene en bolsas estériles y en circuito cerrado que se mantiene durante el procesamiento hacia los distintos hemocomponentes (plaquetas, plasma y crioprecipitados). Sin embargo, se han descrito Sepsis debido a contaminación con bacilos gram (-) como *Yersinia enterocolitica* que es capaz de desarrollarse a temperatura de 4° C. Las investigaciones de estos casos establecieron que bacteremias asintomáticas y transitorias en una persona al momento de donar, lamentablemente produce la contaminación de la unidad que no es posible de detectar visualmente (no se observa hemólisis, coagulación, cambio de color u olor) con el consiguiente riesgo de transmisión a un paciente. El shock séptico generado por una unidad contaminada tiene una letalidad sobre el 70%.

De cualquier manera, este evento accidental es raro (incidencia de 1 en 100.000 unidades transfundidas).

En consecuencia, el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas por la terapia transfusional se ha reducido al mínimo, por lo cual todo paciente receptor de sangre o componentes debe estar absolutamente seguro que recibirá un hemocomponente que cumple con la normativa de calidad establecida en el Estándar de Procedimientos.

REFERENCIAS

1. Linden JV, Paul B, Dressler KP. A report of 104

transfusion errors in New York State. *Transfusion* 1992; 32: 601-606.

2. Davenport RD, Burdick M, Moore SA, Kunkel SL. Cytokine production in IgG-mediated red cell incompatibility. *Transfusion* 1993; 33:19-24.

3. Capon SM, Golgfinger D. Acute hemolytic transfusion reaction, a paradigm of the systemic inflammatory response: new insights into pathophysiology and treatment. *Transfusion* 1995; 35: 513-520.

4. Vamvakas EC, Pineda AA, Reisner R, et al. The differentiation of delayed hemolytic and serologic transfusion reactions: Incidence and predictors of hemolysis. *Transfusion* 1995; 35:26-32.

5. Brand A. Passenger leukocytes, cytokines and transfusion reactions. *N Engl J Med* 1994; 331:670-871.

6. Sandler SG, Mallory D, Malamut D, Eckrich D, et al. IgA anaphylactic transfusion reactions. *Transfus Med Rev* 1995; 9:1-8.

7. NIH consensus statement on Infectious diseases testing for blood transfusion. Bethesda, MD: National Institute of Health, 1995.

8. Menitove JE, Hepatitis. In: Anderson KC, Ness PM, eds. *Scientific basis of transfusion medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1994; 620-636.

9. Busch MP, Lec LL, Satten GA, et al. Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissue donors. *Transfusion* 1995; 35: 91-97.