

Reacciones transfusionales mediadas inmunológicamente

ELKIN F. CARDONA

SON MUCHAS LAS COMPLICACIONES POTENCIALES DE LA TERAPIA TRANSFUSIONAL, pero la mayoría se presentan en pacientes que requieren múltiples transfusiones. Los riesgos asociados con la transfusión de una unidad sanguínea son realmente bajos, pero deben considerarse contra los beneficios que se buscan al ordenarla.

Las reacciones transfusionales se pueden clasificar como inmunológicas y no inmunológicas. Muchas de las primeras son causadas por estimulación de los anticuerpos por parte de los antígenos presentes en la transfusión de glóbulos rojos, leucocitos, plaquetas o proteínas del plasma. Esa isoimmunización puede llevar a una reacción futura cuando dichos antígenos sean transfundidos nuevamente al paciente. Entre las posibilidades se incluyen la hemólisis por incompatibilidad; las reacciones febriles o pulmonares causadas por antígenos en las plaquetas o los leucocitos; los fenómenos alérgicos o anafilácticos debidos a anticuerpos que reaccionan con antígenos solubles, generalmente del tipo de proteínas plasmáticas, y otras de menor importancia.

PALABRAS CLAVE

REACCIONES TRANSFUSIONALES

INCOMPATIBILIDAD ABO

ANAFILAXIA

.....
ELKIN F. CARDONA DUQUE, Profesor de Anestesiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
Email: luchys@epm.net.co

INTRODUCCIÓN

CADA VEZ QUE EL MÉDICO ORDENA UNA TRANSFUSIÓN de sangre o de cualquiera de los hemoderivados, está buscando un beneficio como resultado del aporte de células o productos sanguíneos que por cualquier motivo se encuentran en cantidad deficiente en su paciente. Este procedimiento terapéutico no es más que el trasplante de un tejido extraño lo cual puede implicar el riesgo de producir en el paciente efectos indeseados como consecuencia de esa transfusión. Podría decirse que cualquier resultado inesperado a causa de las transfusiones sanguíneas puede considerarse un efecto secundario.

Este artículo pretende promover el uso racional de la sangre y sus derivados, haciendo énfasis en que cada vez que el médico ordene una transfusión debe hacerlo con un fundamento académico, en forma responsable y usando discriminadamente los múltiples productos de banco de sangre disponibles, con el fin de lograr el mejor resultado de estas medidas terapéuticas y disminuir la posibilidad de efectos secundarios indeseables.

Aproximadamente el 60% de las transfusiones en todo el mundo son ordenadas por médicos anesthesiólogos y se calcula que entre 30% y 50% de ellas están mal indicadas.

Sumado a lo anterior se debe destacar el alto costo en el procesamiento de estos productos; por ejemplo: en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, de Medellín, el costo para el paciente es de aproximadamente \$150.000,00 por cada unidad de glóbulos rojos transfundidos, sin contar el equipo propio de la transfusión y los gastos del personal médico y de enfermería.

Finalmente, se debe anotar el uso inadecuado que se le da a algunos productos sanguíneos como el

plasma fresco congelado, el cual todavía se utiliza en forma profiláctica para los trastornos de la coagulación o como expansor de volumen. Las plaquetas son otro producto particularmente importante por ser los elementos más lábiles y su conservación a temperatura ambiente les permite una vida en banco de sangre de solamente 3 a 5 días.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LAS TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS

SE PUEDEN DIVIDIR EN DOS GRANDES GRUPOS, a saber: complicaciones infecciosas y no infecciosas. De las primeras se debe resaltar la posibilidad de transmisión de VIH y hepatitis, aunque con una transfusión pueden producirse en el receptor muchas otras infecciones de índole viral, bacteriana o parasitaria.

Las complicaciones no infecciosas se dividen a su vez en inmunológicas y no inmunológicas; entre estas últimas se encuentran la sobrecarga de volumen, la hipotermia, la hipercalemia y otras derivadas principalmente de las transfusiones masivas.

Las reacciones inmunológicas más importantes son las hemolíticas debidas a incompatibilidad de grupo o de Rh; las febriles, las alérgicas y el edema pulmonar secundario a transfusiones sanguíneas.

ISOINMUNIZACIÓN

LA OCURENCIA DE REACCIONES INMUNOLÓGICAS implica la preparación del organismo para reaccionar contra un elemento extraño. La isoinmunización es el procedimiento en el que la exposición del sistema de defensas ante un antígeno dado lleva a la producción de un anticuerpo, el cual reaccionará fuertemente en una futura exposición al mismo antígeno.

Este fenómeno ocurre más en personas sometidas a transfusiones repetidas, toda vez que se produce entre el 1% y el 1.4% por unidad transfundida, y lleva a isoimmunización entre el 15 y el 20% de los pacientes multitransfundidos, lo que ocurre a veces con solamente las primeras 10 unidades.

Esta respuesta parece estar genéticamente controlada ya que hay pacientes que la presentan con una mínima exposición y otros que no reaccionan a pesar de múltiples contactos con sangre de diferentes donantes.

La producción de anticuerpos ocurre como respuesta a cualquiera de las células sanguíneas e inclusive a las proteínas plasmáticas.

REACCIONES HEMOLÍTICAS

SE DEBEN AL PROCESO EN QUE EXISTE EL ATAQUE de un anticuerpo generalmente del receptor contra un antígeno generalmente del donante, lo que lleva a la destrucción de los glóbulos rojos (hemólisis), ya sea en forma intravascular o extravascular.

La incidencia de esta reacción es aproximadamente de 1 en 4.000 transfusiones y se presenta con más frecuencia en mujeres multíparas, posiblemente porque han sido sensibilizadas en el momento de los partos.

Se calcula que aproximadamente el 86% de las reacciones hemolíticas obedecen a problemas de incompatibilidad del sistema ABO, y de ellas el 89% son consecuencia de error humano.

REACCIONES HEMOLÍTICAS AGUDAS

OBEDECEN PRINCIPALMENTE A LA INCOMPATIBILIDAD del sistema ABO. Los anticuerpos naturales del tipo IgM

activan el sistema del complemento y se produce una reacción severa que puede tener una mortalidad de hasta el 40%. La característica de esta reacción, además de su severidad, es la presentación casi inmediata, con un mínimo de volumen transfundido; se forman complejos inmunes que activan el sistema del complemento y se produce la liberación de histamina, serotonina, citoquinas y factor XII, todo lo cual lleva finalmente a choque por hipotensión y vasodilatación, falla renal aguda y coagulación intravascular diseminada.

El cuadro clínico de esta reacción consiste en fiebre con o sin escalofríos, hipotensión, taquicardia, disnea, dolor en el tórax y ansiedad. Puede ir desde leve hasta severo y su sintomatología ser similar a la de cualquiera de las otras reacciones transfusionales.

REACCIONES HEMOLÍTICAS TARDÍAS

SE CARACTERIZAN PORQUE LA HEMÓLISIS se presenta en forma extravascular y aproximadamente entre 2 y 10 días después de la transfusión. Su incidencia es aproximadamente de 1 en 3.200 transfusiones y se presentan principalmente con los grupos sanguíneos menores y el sistema Rh.

La fisiopatología de esta reacción consiste en la exposición inicial al antígeno la cual da lugar a una respuesta inmunológica con producción de anticuerpos, en un período de semanas a meses, tiempo en el cual ya no existen los eritrocitos incompatibles y por lo tanto no hay reacción. Los anticuerpos caen de tal forma que pueden no ser detectados en futuras pruebas de compatibilidad sanguínea.

Cuando se presenta una segunda exposición, la respuesta inmunológica produce un alto nivel de

anticuerpos que reaccionan extravascularmente con los eritrocitos incompatibles y dan como resultado el cuadro clínico de fiebre y anemia persistente días después de la transfusión sanguínea. En general esta reacción se caracteriza por ser tardía y no severa, aunque en algunas situaciones puede presentarse un cuadro de apariencia similar al de la reacción hemolítica aguda por ABO.

REACCIÓN FEBRIL NO HEMOLÍTICA

ESTA REACCIÓN CONSISTE EN LA PRESENCIA DE FIEBRE y escalofríos generalmente horas después de la transfusión y obedece principalmente a la presencia de anticuerpos contra los leucocitos o las plaquetas transfundidos y se presenta más comúnmente en pacientes que han recibido múltiples transfusiones. Su incidencia oscila entre 0.5% y 3% de todas las transfusiones y su cuadro clínico es generalmente moderado aunque en ocasiones puede ser de tal severidad que haga pensar en una etiología diferente.

Si esta reacción es leve, no amerita suspender la transfusión; tampoco si el cuadro ya ha estado presente en el mismo paciente en otras oportunidades. Aunque la mayoría de las veces se trata de una respuesta inmunológica hacia los antígenos ubicados en las plaquetas o los leucocitos, puede también tratarse de una contaminación bacteriana, principalmente de las plaquetas, las cuales son susceptibles a ella por el hecho de ser almacenadas a temperatura ambiente.

Bacterias como la *Yersinia enterocolitica* pueden sobrevivir a temperaturas de menos de 6° y, por lo tanto, ser un factor de contaminación de los glóbulos rojos o la sangre total y dar lugar a la reacción febril.

Otra causa de la reacción febril es la presencia de citoquinas en las plaquetas; las citoquinas son mediadores inflamatorios y pueden estar presentes en los leucocitos de productos almacenados a temperatura ambiente.

En los pacientes que presentan reacción febril no hemolítica en dos o más oportunidades, se justifica tomar algunas medidas de prevención en el momento de transfundir plaquetas; tales medidas consisten en lo siguiente:

1. Transfundir plaquetas con un bajo número de leucocitos
2. Usar filtros especiales que impiden la transfusión de leucocitos
3. Usar plaquetas frescas para evitar la producción de citoquinas
4. Usar un donante único de plaquetas para cada paciente específico, procedimiento conocido como plaquetoféresis, el cual permite extraer del donante hasta 10 veces la cantidad de plaquetas en comparación con una donación normal.
5. Hacer tratamiento preventivo con acetaminofén e inclusive con corticosteroides antes de la transfusión, lo cual se justifica principalmente en pacientes que presentan con frecuencia esta reacción o en casos de transfundir granulocitos.

REACCIÓN ALÉRGICA AL PLASMA

ESTA COMPLICACIÓN SE PRESENTA entre el 1% y el 3% de las transfusiones y se caracteriza principalmente por la presencia de un cuadro clínico con componente alérgico, con presencia de lesiones cutáneas de tipo urticaria, que puede ir desde leve hasta muy severa y acompañarse a veces de broncoespasmo, angioedema e inclusive choque anafiláctico. A pesar de su gran incidencia, la gran mayoría de

las veces no se encuentra su causa y en muchas ocasiones es suficiente el manejo sintomático, lo que permite inclusive continuar la transfusión.

Como el factor inmunológico responsable es la reacción de la inmunoglobulina E con un alérgeno plasmático, los productos sanguíneos más implicados en esta reacción son la sangre total y el plasma fresco congelado.

En ocasiones se presenta una reacción muy severa, que obliga no sólo a suspender la transfusión sino a investigar la posibilidad de una deficiencia genética de inmunoglobulina A en el receptor, cuyos anticuerpos naturales reaccionarán contra la IgA transfundida. Dichos pacientes con deficiencia genética de IgA pueden hacer títulos de anti-IgA aun sin contacto previo con ella y se han reportado inclusive casos de personas con presencia de inmunoglobulina A que reaccionan contra la IgA donada.

El manejo de esta situación, además de lo anotado, consiste en el soporte hemodinámico, pulmonar y renal como en cualquier otro caso de choque anafiláctico.

LESIÓN PULMONAR AGUDA

ESTA REACCIÓN INMUNOLÓGICA CONSISTE en la presentación de un cuadro de edema agudo del pulmón después de una transfusión sanguínea. El cuadro clínico generalmente cursa con una fase florida inicial que puede requerir soporte ventilatorio y que evoluciona en forma favorable durante las 48 a 96 horas siguientes sin dejar secuelas. Su incidencia aproximada es de 1 en 5.000 transfusiones.

La fisiopatología de esta complicación consiste en la reacción de anticuerpos presentes en el donante con antígenos del receptor ubicados en los granulocitos, lo cual produce aglutinación de éstos

y activación del sistema del complemento en el lecho vascular pulmonar; como consecuencia se altera la permeabilidad lo que se manifiesta por edema pulmonar con función cardíaca normal.

El tratamiento, además del soporte ventilatorio, puede hacerse con esteroides ya que estos pueden bloquear la aglutinación de los granulocitos, y con diuréticos siempre y cuando el paciente se encuentre adecuadamente hidratado; de lo contrario esta medida farmacológica puede ser poco benéfica y aun inconveniente.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA A LAS REACCIONES TRANSFUSIONALES

A PESAR DE LA ETIOLOGÍA MÚLTIPLE de estas complicaciones y de su cuadro clínico a veces muy similar, un enfoque práctico puede llevar hacia la causa de la reacción. En primer lugar, el factor del tiempo de presentación es muy importante, ya que si la reacción es inmediata existe una alta probabilidad de que se trate de una incompatibilidad del sistema ABO; cabe recordar que la mayoría de éstas obedecen a un error en la tipificación o en la aplicación de la transfusión. Así mismo, si el paciente presenta un colapso hemodinámico es muy probable también que se trate de esta reacción de incompatibilidad ABO. Si la reacción no es inmediata y no colapsa al paciente, podría descartarse el sistema ABO y tratar de buscar otra etiología. Si se presenta luego de días o semanas, generalmente se trata de una hemólisis tardía que se manifiesta con anemia persistente. Si el cuadro clínico se presenta con edema pulmonar, casi con seguridad se trata de una lesión aguda secundaria a la acción de anticuerpos de la sangre donada; si la reacción transfusional tiene

manifestaciones alérgicas dermatológicas, es muy probable que se esté ante una alergia a un componente plasmático la cual puede manejarse en forma sintomática, inclusive continuando la transfusión.

La fiebre como tal es un síntoma común a casi todas las reacciones, por lo tanto, es de poco valor diagnóstico excepto en el caso de un paciente a quien se le transfunden plaquetas o leucocitos y anteriormente ha presentado la misma reacción; ello indica que posiblemente se trata de una reacción febril no hemolítica que a veces sólo requiere manejo sintomático.

CONCLUSIONES

LAS REACCIONES TRANSFUSIONALES MEDIADAS inmunológicamente consisten en la activación del sistema de defensa contra antígenos que ingresan en el producto transfundido y dan como consecuencia un cuadro clínico variable que puede ser muy leve o muy severo y cuya forma de presentación es común a casi todas las reacciones, por lo cual el diagnóstico final se basa en los estudios posteriores que se realizan en el banco de sangre.

Como medida terapéutica inicial, se debe suspender la transfusión, enviar muestras al laboratorio y dar el soporte necesario de acuerdo con el estado clínico del paciente. Sin embargo, algunos casos como la reacción febril no hemolítica leve o la alergia leve no requieren la suspensión de la transfusión.

La mejor forma de manejar estas situaciones es hacer un uso racional de los productos sanguíneos, ya que a pesar de las pruebas pretransfusionales, existe la posibilidad de reacciones indeseables; por lo tanto, es necesario el conocimiento científico de la aplicación de estos productos para disminuir estas y otras complicaciones de las transfusiones tales como el

riesgo de infecciones graves como el SIDA, las hepatitis, la malaria y otras.

Finalmente, cabe recordar que aunque existen marcadores clínicos que pueden orientar al diagnóstico una vez que se presente la complicación, una gran variedad de sintomatología puede acompañar a cualquiera de las reacciones; éstas, en un principio, pueden manifestarse en forma leve pero con el tiempo intensificar su severidad y complicar en alto grado el estado del paciente: tal situación puede ser ocasionada por cualquiera de los productos sanguíneos y aun ocurrir en un receptor que no mostró ninguna alteración en las pruebas previas a la transfusión.

El cuadro clínico, además, puede estar opacado por situaciones especiales como los estados de anestesia general, muy comunes en estos pacientes, y manifestarse solamente por hipotensión o hemoglobinuria, lo que confunde al médico, ya que en estos casos se deben descartar otras posibles causas además de los problemas transfusionales. Un alto grado de sospecha llevará al diagnóstico definitivo y al manejo apropiado.

Como conducta terapéutica inicial en estos casos se recomienda suspender de inmediato la transfusión, así como recolectar y enviar al banco de sangre muestras para estudio.

SUMMARY

IMMUNOLOGICALLY MEDIATED TRANSFUSIONAL REACTIONS

The potential complications of blood transfusion therapy are multiple but most of them occur only in patients requiring repeated transfusions. Risks associated with transfusion of a single unit of blood are low; however, they must be weighted against

the benefits at the time each transfusion is ordered. Transfusion reactions can be classified as either immunologic or non-immunologic. Many immune reactions are caused by stimulation of antibody production by foreign alloantigens present on transfused red cells, leukocytes, platelets, or plasma proteins. Such alloimmunization may lead to future immunologically mediated reactions when transfusions carrying these antigens are administered. These include hemolytic reactions caused by red blood cell incompatibility; febrile or pulmonary reactions caused by leukocytes and platelet antigens; allergic or anaphylactic reactions caused by antibodies reacting with soluble antigens, usually plasma proteins, and other reactions of lesser importance.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schroeder ML. Principles and Practice of Transfusion Medicine. En: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. Wintrobe's Clinical Hematology, 10^a ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999; 817-874.
2. Beauther E, Masouredis SP. Preservation and clinical use of erythrocytes and whole blood. En: Beuther E, Lichman MA, Collier BS, Kipps TJ, editors. William's Hematology. 5^a ed. New York: Mc Graw-Hill; 1995; 1.622-1.635.
3. Firestone DT. Adverse Effects of Blood Transfusion. En: Rudman SV, ed. Textbook of Blood Banking and Transfusion Medicine. 1^a ed. Philadelphia: Saunders; 1995: 406-433.
4. Dueñas VH. Efectos adversos a la transfusión sanguínea. En: Dueñas VH. El Banco de Sangre. Teoría, principios y procedimientos. 1^a ed. Santiago de Cali: Editorial Universidad del Valle; 1998: 243-263.
5. Zuck TF. Greetings-A final look back with comments about a policy of zero-risk blood supply. Transfusion 1987; 27: 447-448.
6. Ferrara JL. The febrile platelet transfusion reaction: A cytokine shower. Transfusion 1995; 35: 89-90.
7. Linden JV, Paul B, Dressler KP. A report of 104 transfusion errors in New York State. Transfusion 1980; 20: 653-661.
8. Pineda AA, Taswell HF, Brizca SM. Delayed haemolytic transfusion reaction. An immunologic hazard of blood transfusion. Transfusion 1978; 18: 1-7.

