



V Jornadas Hematológicas del Sur
Terapia Transfusional en Medicina de Urgencia
12 de junio de 2015



Directora: Dra. Lilian Pilleux

Lugar: Auditorio Hospital de Valdivia

Organizan: Universidad Austral de Valdivia – Hospital de Valdivia

Patrocina: Sociedad Chilena de Hematología

Auspicia: Laboratorio Roche Chile Ltda.



Reacciones Adversas Transfusionales II

Dr. Jaime Pereira G.

Departamento de Hematología-Oncología

Escuela de Medicina

Pontificia Universidad Católica de Chile

Caso Clínico

- Hombre de 44 años portador de leucemia aguda no linfática en tratamiento de inducción.
- Debido a trombocitopenia (12.000 plaquetas/ μ L), sintomática, se indicó transfusión de 8 unidades de plaquetas.
- El Banco de Sangre envió 8 unidades de plaquetas de donante al azar, ABO idénticas.
- Aproximadamente 10 minutos de iniciada la transfusión el paciente presenta prurito generalizado, urticaria, edema de los labios, dificultad para tragar y dolor abdominal tipo cólico. Este cuadro se acompañó de taquicardia (125 pulsaciones/min) e hipotensión (90/50 mm Hg). Temperatura 36.5° C.

Reacciones Adversa a la Transfusión Inmediatas (agudas)

- Reacción Hemolítica aguda
- Reacción Febril no-hemolítica
- Reacciones alérgicas
 - Urticaria
 - Anafilaxia
- Sobrecarga de volumen
- Disnea asociada a la transfusión
- Injuria pulmonar relacionada a la transfusión (TRALI)
- Contaminación bacteriana
- Hemólisis no inmune de los GR
- Efectos metabólicos
 - Hiponatremia
 - Hiperkalemia
 - Acidosis

Reacciones Adversa a la Transfusión Inmediatas (agudas)

- Reacción Hemolítica aguda
- Reacción Febril no-hemolítica
- Reacciones alérgicas
 - Urticaria
 - Anafilaxia
- Sobrecarga de volumen
- Disnea asociada a la transfusión
- Injuria pulmonar relacionada a la transfusión (TRALI)
- Contaminación bacteriana
- Hemólisis no inmune de los GR
- Efectos metabólicos
 - Hiponatremia
 - Hiperkalemia
 - Acidosis

Caso Clínico (Cont.)

- La presión arterial volvió a los valores normales 15 minutos después de suspender la transfusión y administrar antihistamínicos, corticoides y 500 ml de suero fisiológico.
- Se obtuvo el dato de que el paciente era alérgico a la penicilina

Reacción Transfusional Alérgica

- Es una respuesta de hipersensibilidad inmediata que consiste en la aparición transitoria, localizada o generalizada de urticaria, eritema y prurito.
- Las reacciones más intensas se pueden complicar de hipotensión, angioedema facial o de laringe.
- Se pueden clasificar según:
 - Presentan solo manifestaciones cutáneas, son leves y se resuelven rápidamente después de administrar antihistamínicos
 - Comprometen el aparato cardiovascular, respiratorio o gastrointestinal, con síntomas que requieren más que antihistamínicos (*anafilácticas o anafilactoides*).
- Las reacciones alérgicas y anafilácticas son parte de un “continuo”.

Reacción Transfusional Alérgica

- Incidencia
 - Leves : 1:33 – 100 (1% - 3%)
 - Graves : 1: 20.000 – 47.000
- Temporalidad
 - La reacción aparece durante la transfusión o hasta 3 horas después de su inicio

Vamkakas & Pineda, Transfusion Reactions, AABB Press, 2001

Reacción Transfusional Alérgica

- Etiología

- Las reacciones alérgicas están mediadas por anticuerpos del tipo IgE o más raramente no IgE, preformados en el receptor y que reaccionan con proteínas u otras sustancias alérgicas solubles presentes en el plasma del donante.
- El resultado de la reacción de hipersensibilidad es la secreción de histamina por parte de las células cebadas y basófilos, que media las reacciones cutáneas aumentando la permeabilidad vascular.

Reacción Transfusional Alérgica

- Fisiopatología

- En la mayoría de los casos la fuente de la histamina en las reacciones alérgicas transfusionales es el mastocito o el basófilo del receptor
- Sin embargo, existe evidencia que la histamina se puede acumular en el plasma de las plaquetas o GR durante el almacenamiento.
 - Las reacciones alérgicas son más comunes si los componentes son almacenados por mayor tiempo
 - RANTES puede reclutar y activar basófilos
 - Se acumula durante el almacenamiento de las plaquetas
 - RANTES está presente en altas concentraciones en plaquetas que causan reacciones alérgicas

Reacción Transfusional Alérgica

- Diagnóstico
 - El signo clave para el diagnóstico es la presencia de urticaria



Reacción Transfusional Alérgica

- Manejo

- Suspender la transfusión
- Evaluar la intensidad de la reacción
- Administrar antihistamínicos
 - Bloqueadores H_1 de primera generación: difenhidramina 25-50 mg I.V (adultos)
 - Alternativamente: bloqueadores H_1 con menos efecto sedante (orales)
 - Bloqueadores H_2 (cimetidina, ranitidina) se pueden adicionar para acelerar respuesta.
 - En casos más graves (edema laríngeo, hipotensión) se puede indicar adrenalina 0.2-0.5 mg S,C.
- La transfusión se puede continuar una vez resuelta la reacción

Reacción Anafiláctica o Anafilactoidea

- Descripción

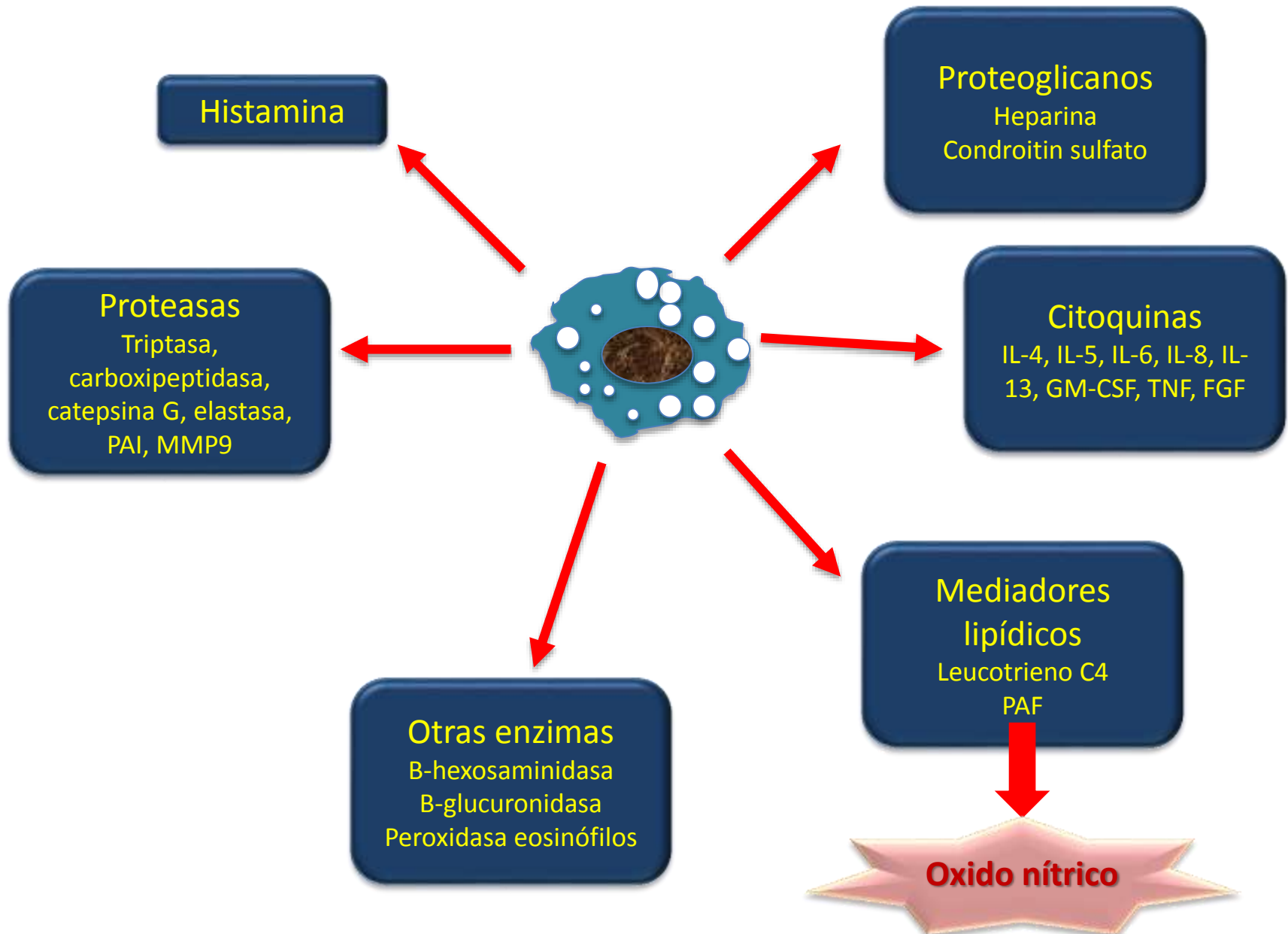
- Reacción de hipersensibilidad inmediata, grave, potencialmente fatal.
- Pueden aparecer muy precozmente durante la transfusión y con pequeños volúmenes
- Se diferencia de las reacciones urticariales por su gravedad y naturaleza sistémica
- Comprometen la piel, sistema respiratorio, cardiovascular y digestivo
- Comienzo brusco; edema laríngeo, broncoespasmo, estridor, taquicardia, hipotensión, vómitos, diarrea.
- Finalmente puede proceder a shock.

Reacción Anafiláctica o Anafilactoidea

- Etiología

- Transfusión de un alérgeno presente en el plasma del donante a receptor que posee anticuerpo IgE contra esa proteína
- La IgE se une a las células cebadas y basófilos a través del receptor Fc.
- La unión del receptor induce “cross-linking” entre IgE y receptor Fc induciendo activación de células cebadas y basófilos que resulta en liberación de histamina y una otros mediadores vasoactivos.
- Reacciones anafilactoideas → no mediadas por IgE (ej. pacientes deficientes de IgA) mediadas por anafilotoxinas C3a, C4a y C5a.

Productos de la activación de las células cebadas



Reacción Anafiláctica o Anafilactoidea

- Manejo

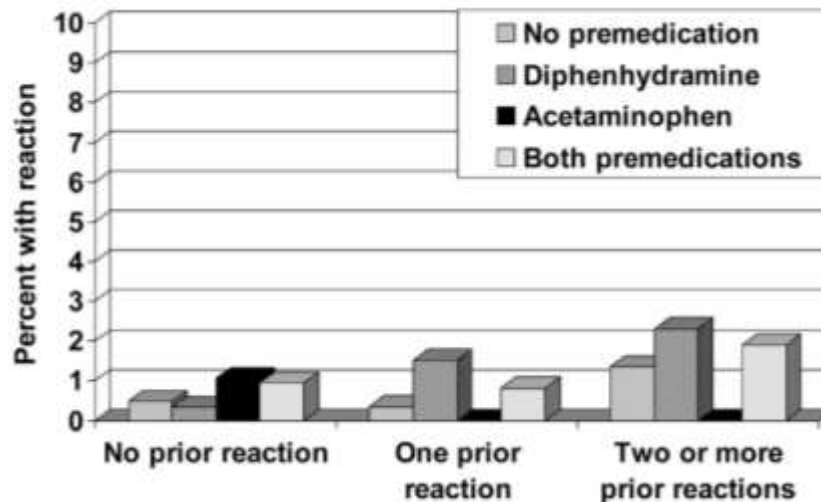
- Las reacciones anafilácticas y anafilactoideas se tratan de manera similar
- Constituyen una emergencia médica
- Si es posible (y no retarda el manejo inmediato), se debe trasladar a unidad de intensivo
- Epinefrina 0.2-0.5 mg S.C. en adultos; 0.01 mL/Kg de peso en niños. La dosis se puede repetir cada 15-30 minutos si es necesario
- Administrar volumen para recuperar PA (500-1000 ml S.F).
- Distrés respiratorio: oxígeno → intubación O.T. → traqueostomía?
- Antihistamínicos, hidrocortisona 200 mg I.V.

Reacciones Transfusionales Alérgicas

- Prevención

- Premedicación universal

- Práctica muy extendida que no tiene base en evidencia científica



Sanders RP et al.
Br J Haematol 2005; 130: 781.

- Premedicación en pacientes con reacciones previas

- Alguna evidencia apunta a que en pacientes que han presentado 2 o más reacciones alérgicas, se pueden beneficiar de esta práctica.
 - En no respondedores, agregar un bloqueador H_2 .
 - Beneficio dudoso de corticoides (4-6 horas de inicio de acción)

Reacciones Transfusionales Alérgicas

- Prevención
 - Eliminación del plasma de los hemocomponentes
 - En caso de reacciones alérgicas en que la premedicación no sea efectiva
 - En todos los pacientes que han experimentado una reacción grave (anafilaxis)
 - Glóbulos rojos o plaquetas “lavados” suspendidos en SF
 - En caso de plasma, determinar deficiencia de IgA, solo posible la transfusión de plasma de donantes deficientes

Caso Clínico

- Hombre de 66 años portador de cardiopatía coronaria, sometido a cirugía de revascularización recibiendo tres puentes aorto-coronarios
- Ingresa a recuperación bajo los efectos de la anestesia , en ventilación mecánica, con presión arterial estable, sin drogas vasoactivas, saturación 99% con 50% FiO₂. El catéter de arteria pulmonar mostró presión normal.
- Radiografía de tórax control: Normal

Caso Clínico (Cont.)

- Por aumento en la emisión de sangre por los drenajes (300 ml en 80 min), se indicó 8 unidades de crioprecipitados y 2 unidades de plasma fresco congelado (PFC).
- Treinta minutos después de iniciada la transfusion de PFC el paciente presenta brusca hipotensión y caída en la saturometría acompañado por la salida de gran cantidad de líquido seroso, espumoso por el tubo OT.
- La transfusion fué suspendida

Caso Clínico (Cont.)

- El murmullo vesicular estaba simétricamente disminuido con crépitos basales bilaterales
- La PA empezó a caer a pesar de recibir 3000 ml de volumen y drogas vasoactivas
- La radiografía de tórax mostró infiltrados alveolares difusos bilaterales.
- Aunque la VM se programó con alto PEEP, el paciente desarrolló hipoxemia e hipercapnia
- La presión de arteria pulmonar permaneció normal y el ecocardiograma mostró función ventricular normal

Caso Clínico (Cont.)

- El murmullo vesicular estaba simétricamente disminuido con crépitos basales bilaterales
- La PA empezó a caer a pesar de recibir 3000 ml de volumen y drogas vasoactivas
- La radiografía de tórax mostró infiltrados alveolares difusos bilaterales.
- Aunque la VM se programó con alto PEEP, el paciente desarrolló hipoxemia e hipercapnia
- **La presión de arteria pulmonar permaneció normal y el ecocardiograma mostró función ventricular normal**



Caso Clínico (Cont.)

- Por profundización de la hipoxemia y shock se decidió conectar el paciente a ECMO (Quadrox-D™ system)
- La respuesta clínica fue satisfactoria, la PA se mantuvo estable, los gases arteriales normales y la distensibilidad pulmonar mejoró progresivamente en 24 horas.
- El paciente se retiró a las 39 horas de ECMO
- Recuperación posterior fue sin complicaciones; alta a los 7 días.

Reacciones Adversa a la Transfusión Inmediatas (agudas)

- Reacción Hemolítica aguda
- Reacción Febril no-hemolítica
- Reacciones alérgicas
 - Urticaria
 - Anafilaxia
- Sobrecarga de volumen
- Disnea asociada a la transfusión
- Injuria pulmonar relacionada a la transfusión (TRALI)
- Contaminación bacteriana
- Hemólisis no inmune de los GR
- Efectos metabólicos
 - Hiponatremia
 - Hiperkalemia
 - Acidosis

Reacciones Adversa a la Transfusión Inmediatas (agudas)

- Reacción Hemolítica aguda
- Reacción Febril no-hemolítica
- Reacciones alérgicas
 - Urticaria
 - Anafilaxia
- Sobrecarga de volumen
- Disnea asociada a la transfusión
- Injuria pulmonar relacionada a la transfusión (TRALI)
- Contaminación bacteriana
- Hemólisis no inmune de los GR
- Efectos metabólicos
 - Hiponatremia
 - Hiperkalemia
 - Acidosis

Reacciones Adversa a la Transfusión Inmediatas (agudas)

- Reacción Hemolítica aguda
- Reacción Febril no-hemolítica
- Reacciones alérgicas
 - Urticaria
 - Anafilaxia
- Sobrecarga de volumen
- Disnea asociada a la transfusión
- Injuria pulmonar relacionada a la transfusión (TRALI)
- Contaminación bacteriana
- Hemólisis no inmune de los GR
- Efectos metabólicos
 - Hiponatremia
 - Hiperkalemia
 - Acidosis

Injuria pulmonar relacionada a la transfusión (TRALI)

- Epidemiología
 - 0.4 a 1.6 casos por 1000 pacientes transfundidos
 - Probablemente sub-reportados y sub-reconocidos
 - Descrito secundario a todos los productos sanguíneos
 - Usualmente conteniendo > 60 ml de plasma
 - La FDA (USA) reporto a TRALI como la primera causa de muerte relacionada a la transfusión entre 2003 y 2008
 - Responsable de 16-65% de la mortalidad relacionada a la transfusión
 - El reporte TTISS (Canadá) mostró que para período 2004-2005 TRALI representó la 2ª causa de mortalidad y morbilidad asociada a la transfusión.

Injuria pulmonar relacionada a la transfusión

Componentes

Hemovigilancia	Incidencia por tipo de hemocomponente			
	Todos	PFC	Plaquetas	Glóbulos rojos
Alemania	1:260.000	1:66.000	1:420.000	1: 2.860.000
Reino Unido	1:250.000	1:62.500	-	-
Finlandia	1:66.667	1:11.363	-	-
USA		1: 202.000	1:320.500	1:2.527.437

Shaz BH et al Blood 2011; 117:1463.

Injuria pulmonar relacionada a la transfusión

Fisiopatología

- Factores relacionados a la transfusión
 - Inmunes
 - Anticuerpos anti-HLA o anti-neutrófilos (HNA)
 - No inmunes
 - Lípidos bioactivos
 - CD40L soluble
 - Quimioquinas
- Factores relacionados al receptor
 - Condiciones que inducen activación de granulocitos y/o células endoteliales pulmonares

Injuria pulmonar relacionada a la transfusión

Fisiopatología

- Desde las primeras descripciones de TRALI se estableció la asociación entre la presencia de anticuerpos anti-leucocitos en el plasma del donante y el daño pulmonar en el receptor

	Especificidad de los anticuerpos (%)*			
Referencia	HLA clase I	HLA clase II	HLA clase I+II	HNA
Reil A.	11	47	8	33
Keller-Stanilawski B.	11	44	37	23

*En TRALI relacionado a anticuerpos

Shaz BH et al Blood 2011; 117:1463.

- Sin embargo.....

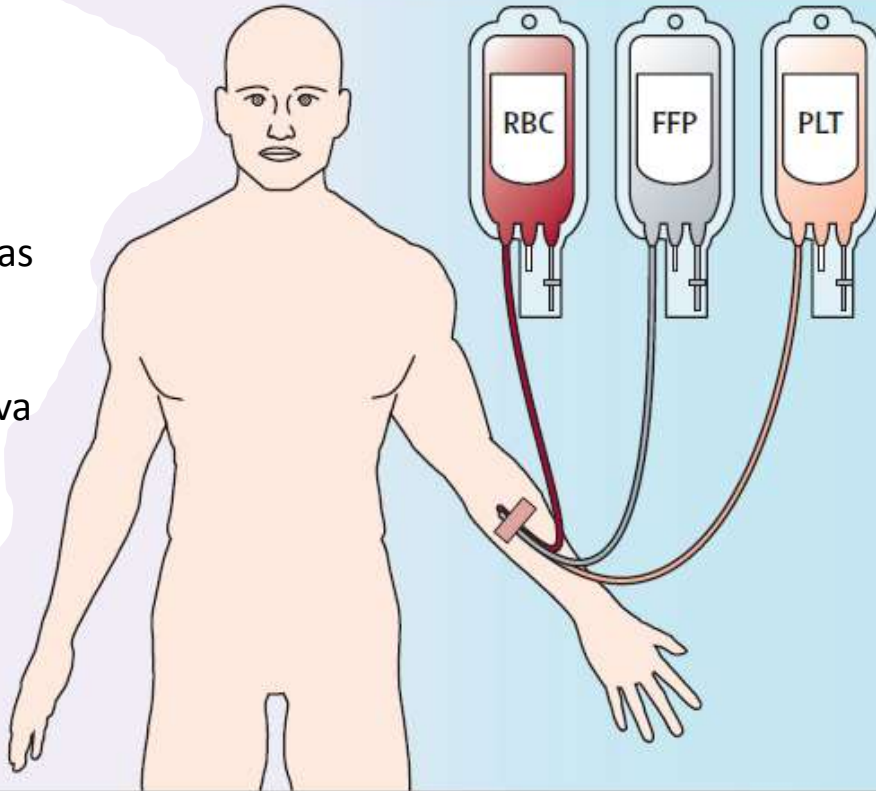
Injuria pulmonar relacionada a la transfusión

Fisiopatología

- Se ha descrito muchos casos de TRALI sin demostración de anticuerpos y muchos donantes con anticuerpos anti-leucocitos que no inducen TRALI.
- Silliman (2006) propone que el desarrollo de TRALI es un evento de 2 “hits”.
 - El primero, es la condición subyacente del paciente que resulta en “sensibilización” de los neutrófilos a nivel pulmonar
 - El segundo, transfusión de un componente sanguíneo que causa activación de los neutrófilos.
- Sin embargo, pacientes sin condiciones clínicas predisponentes pueden desarrollar TRALI → Modelo “umbral”

1° hit (factores del paciente)

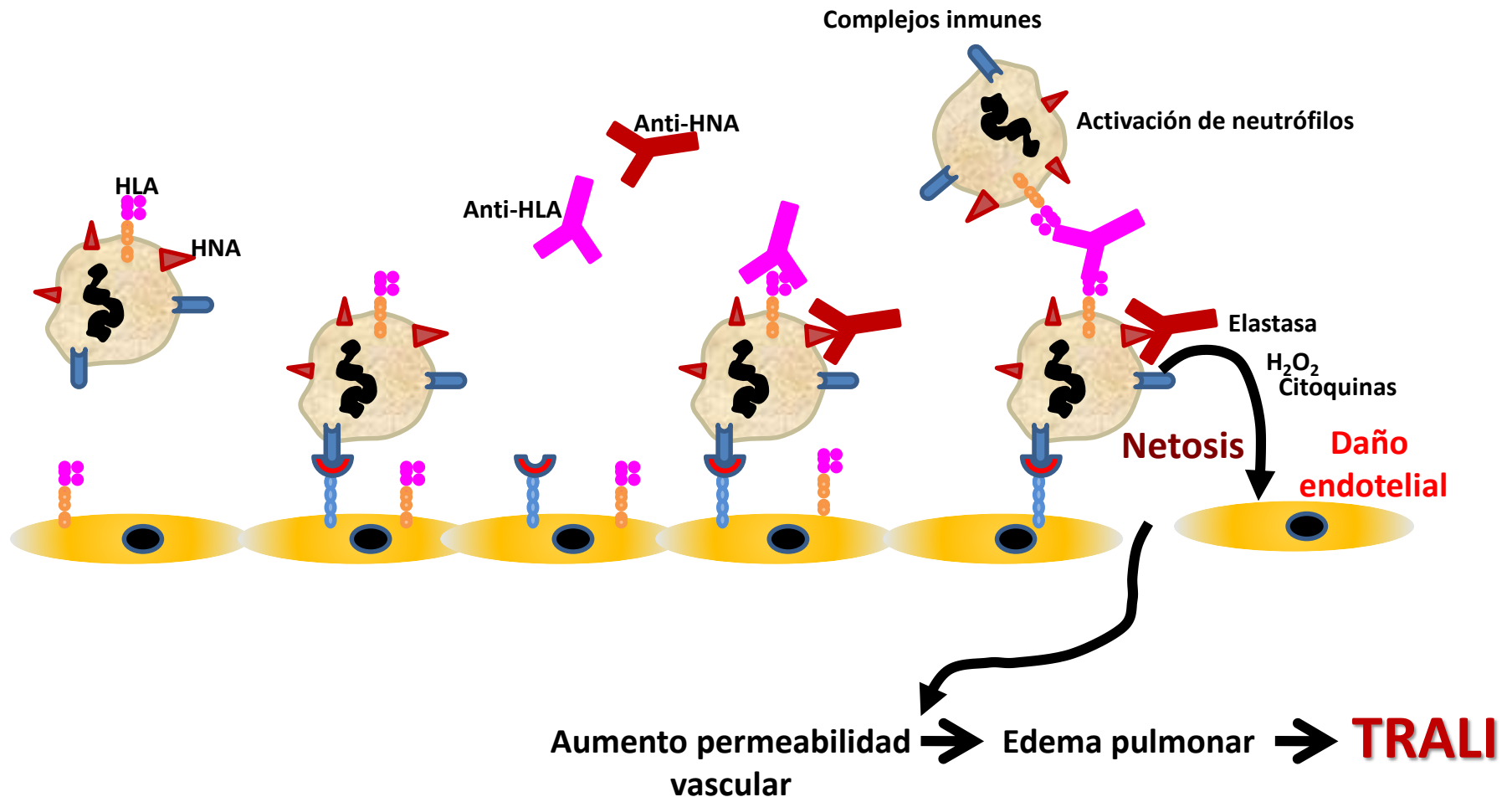
- Sepsis
- Enf. Hematológicas malignas
- Cirugía cardíaca
- Transfusión masiva
- Alcoholismo
- Edad
- Shock
- Falla renal aguda
- Insuficiencia hepática
- Neurocirugía



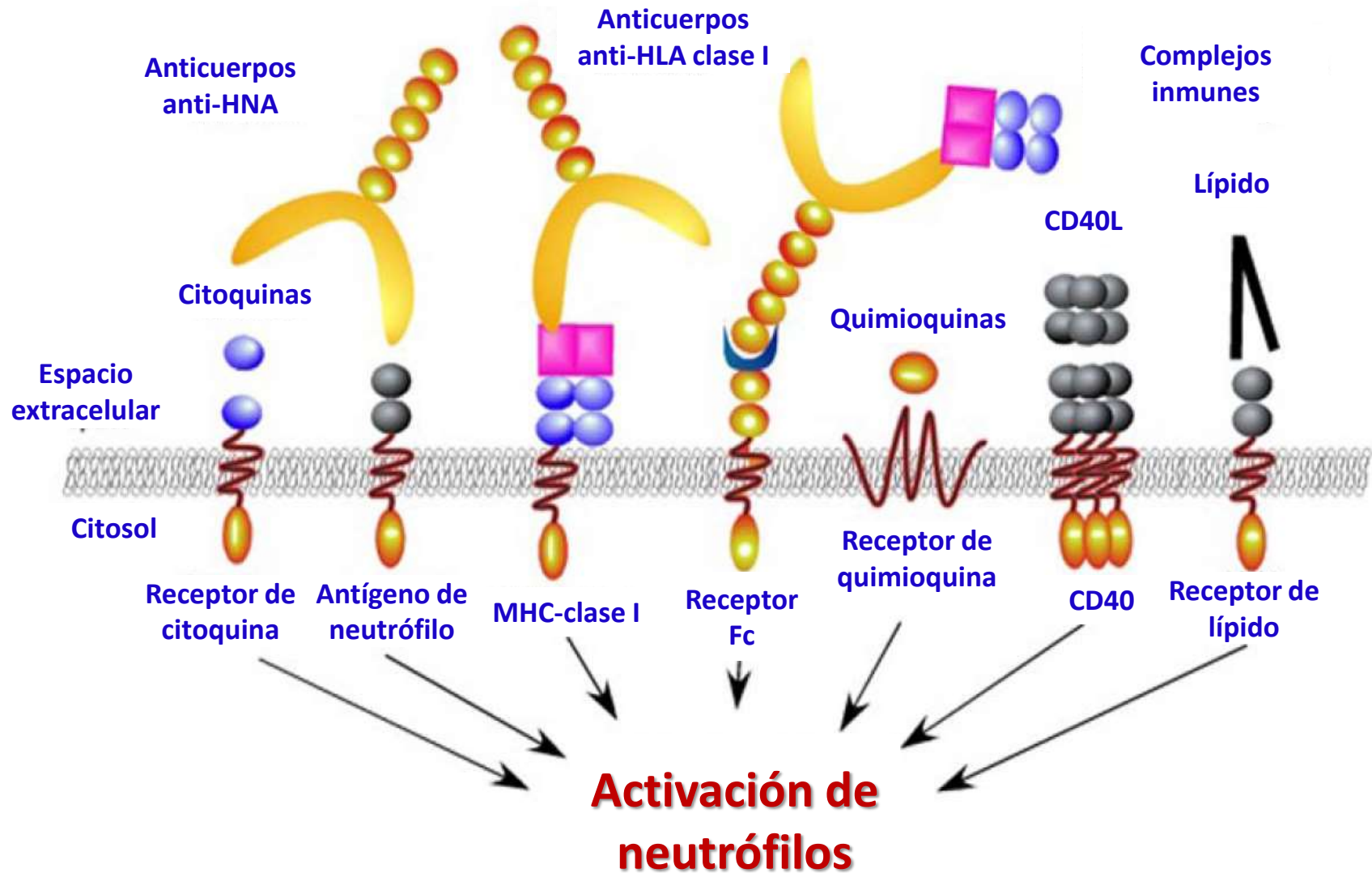
2° hit (factores de la Transfusión)

- **Glóbulos Rojos**
 - HLA o HNA
 - Lípidos bioactivos
 - sCD40L
 - Almacenamiento
- **Plasma fresco congelado**
 - HLA o HNA
- **Plaquetas**
 - HLA o HNA
 - Lípidos bioactivos
 - sCD40L

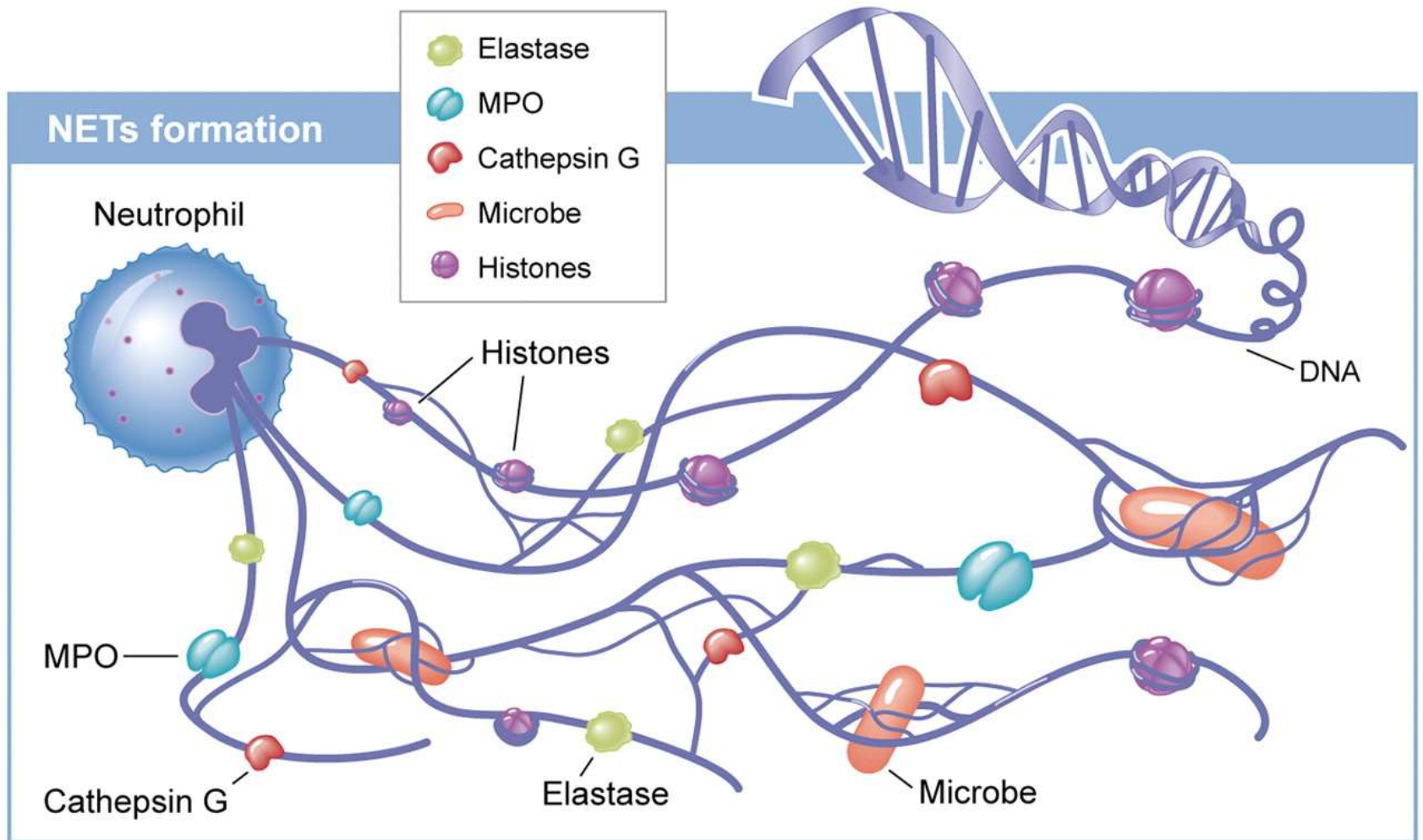
Patogenia TRALI



Activación de neutrófilos asociado a la transfusión

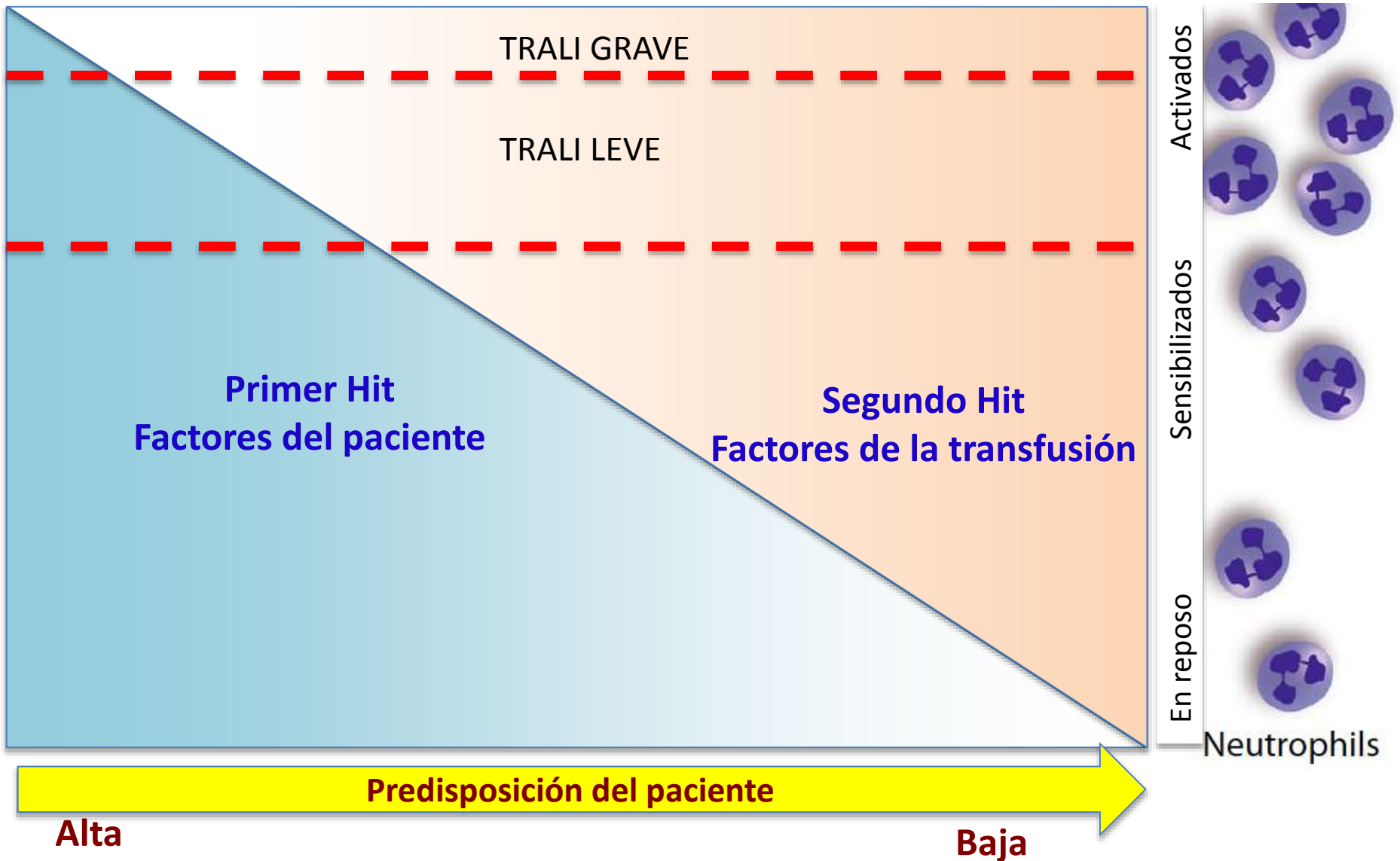


“NETOSIS”



Injuria pulmonar relacionada a la transfusión

Modelo “UMBRALES”



Injuria pulmonar relacionada a la transfusión

Diagnóstico

- **TRALI**

- Comienzo agudo dentro de 6 horas de iniciada la transfusión
- $\text{PAO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mm Hg o empeoramiento de la razón P a F.
- Infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax
- Ausencia de signos de edema pulmonar hidrostático (presión de cierre de la arteria pulmonar < 18 mm Hg o PVC < 15 mm Hg).
- Sin otros factores de riesgo para daño pulmonar

- **Posible TRALI**

- Lo anterior pero con algún otro factor de riesgo para daño pulmonar
-

Diagnóstico diferencial

Parámetro	TRALI	Sobrecarga de volumen
Temperatura	Fiebre puede presentarse	Afebril
Presión arterial	Hipotensión	Hipertensión
Pulso	+/-	Taquicardia
Respiración	Disnea aguda	Disnea aguda
Venas yugulares	Normales	Distendidas
Auscultación	MV disminuido, crépitos	Crépitos; galope, S3
Resp. a diuréticos	No	Significativa
Rx de tórax	Infiltrados bilaterales	Infiltrados bilaterales; aumento silueta cardíaca
Ecocardiografía	Normal	Disminución fracción de eyección
Presión AP	<18 mm Hg	>18 mm Hg
PVC	Normal	Aumentada
Leucocitos	Leucopenia transitoria	Sin cambios
BNP	< 100-200 pg/ml	> 500-1200 pg/ml

Injuria pulmonar relacionada a la transfusión

- **Manejo**

- No existe un tratamiento específico para esta condición
- Detener la transfusión
- Manejo de la insuficiencia respiratoria
 - 70-90% de los pacientes requerirá ventilación mecánica
 - Se prefiere ventilación con volúmenes corrientes bajos
 - En casos muy graves se ha usado ECMO
 - Corticoides
 - No se han demostrado efectivos
 - Diuréticos,
 - Podrían ser efectivos en casos seleccionados

- **Pronóstico**

- En general bueno, mortalidad 5-10%

Injuria pulmonar relacionada a la transfusión

Prevención

- **Inmune**

- Exclusión de donantes en que se ha demostrado anticuerpos HLA o HNA
 - Involucrados en casos de TRALI con anticuerpos (+)
 - Donantes involucrados en 2 o más casos, aunque Ac sean (-)
- Exclusión de donantes “en riesgo” de poseer anticuerpos
 - Mujeres, especialmente multíparas. El riesgo aumenta con el N° de embarazos de 8% (en ausencia de embarazos) hasta 26% en multíparas
Densmore TL et al. Transfusion 1999; 39:103
 - Implementación de la política de “plasma solo de hombres”.
- Tamizaje de anticuerpos anti-HLA y HNA en donantes de riesgo
 - Caro, engorroso, no para aplicación de rutina

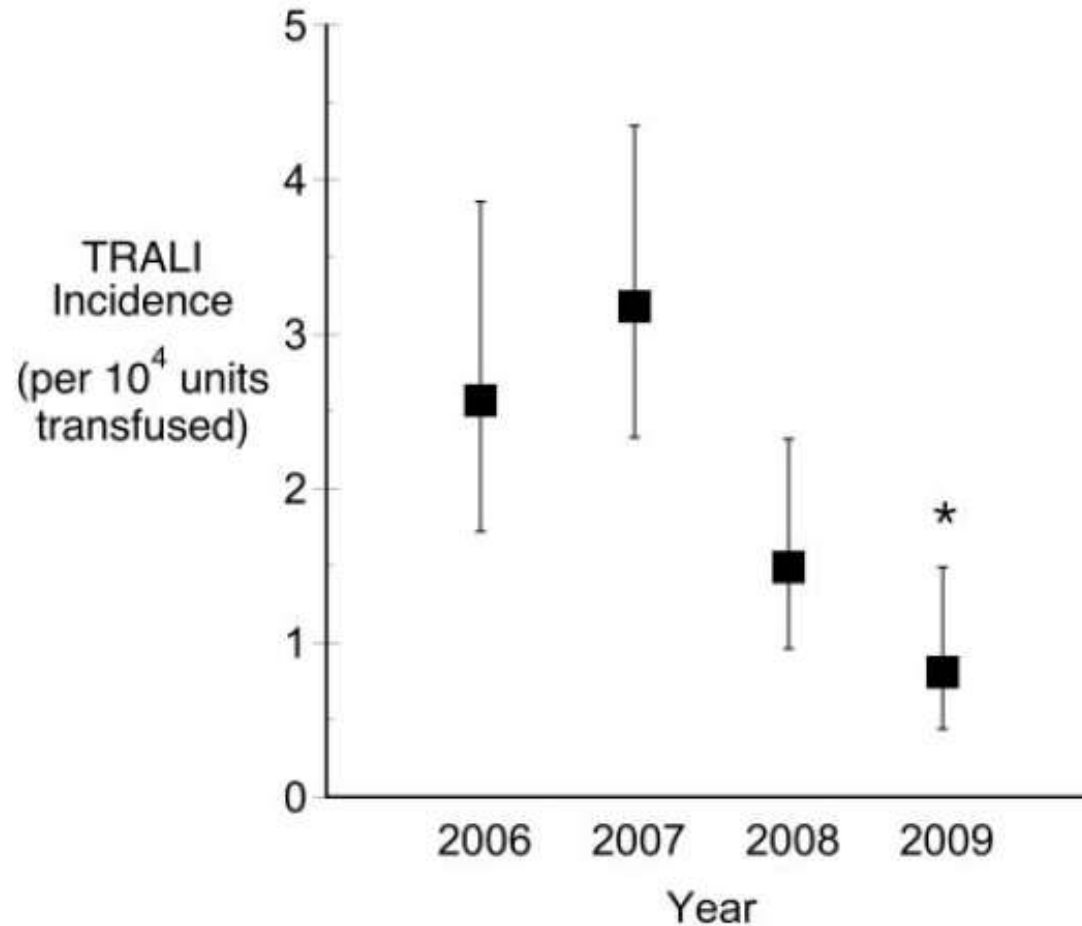
Injuria pulmonar relacionada a la transfusión

Prevención

Referencia	Tipo	País	Año	Meta	Efecto	Efectivo
Palfi et al.	RCT	Suecia	1995-1997	P/F		SI
Wright et al	Retrospectivo	UK	1998-2006	TRALI	OR (0.16-0.90)	SI
SHOT	Retrospectivo	UK	2002-2005	TRALI		SI
Vlaar et al	Retrospectivo	Holanda	2004-2007	TRALI	RR (0.14-0.88)	SI
Eder et al	Retrospectivo	USA	2006-2008	TRALI	OR (0.08-0.45)	SI
Wiersum et al	Retrospectivo	Holanda	2002-2009	TRALI	PAR (0.09-0.51)	
Vlaar et al	Prospectivo	Holanda	2006-2009	TRALI		NO
Nakazawa	Prospectivo	Japón	2008	P/F <300		SI
Toy et al	Prospectivo	USA	2006-2009	TRALI	Pre 2.57 Post 0.81	SI

Injuria pulmonar relacionada a la transfusión

Prevención



Toy et al. Blood 2012; 119:1757.

Injuria pulmonar relacionada a la transfusión

Prevención

- **No inmune**

- Uso de sangre fresca

- Estudios pre-clínicos han mostrado una fuerte asociación entre la transfusión de sangre almacenada por largo tiempo y la aparición de TRALI
 - Estudios clínicos, no han sido concluyentes

- **Receptor**

- En el caso del receptor la mejor medida de prevención es aplicar una política de transfusión restringida (4 “Rs” o “Cs”)
 - Producto correcto; dosis correcta; tiempo correcto y paciente correcto.

En resumen.....

- Manejo inicial de las reacciones transfusionales
 - Detenga inmediatamente la transfusión
 - Notifique al Banco de Sangre
 - No descarte el producto!!
 - Mantenga la vía venosa
 - Monitoree los signos vitales del paciente
 - Compruebe la identificación!
- Este atento a síntomas de una reacción “grave”

Muchas gracias

V Jornadas Hematológicas del Sur

Terapia Transfusional en Medicina de Urgencia

