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 I

Dr. Jaime Pereira G.

Departamento de Hematología-Oncología

Escuela de Medicina

Pontificia Universidad Católica de Chile

Caso Clínico

- Mujer de 66 años ingresada en el servicio de recuperación, post-operatorio reciente después de ser sometida a reemplazo de cadera.
- Hemoglobina de control 7.2 g/dl; hematocrito 20.5%
- Se decide indicar transfusión de dos unidades de glóbulos rojos.
- Se envía al Banco de Sangre solicitud de transfusión y muestra para prueba de compatibilidad.

Caso Clínico (Cont.)

- Se administra primera unidad sin inconvenientes. Después de haber pasado aproximadamente 30 ml de la segunda unidad de glóbulos rojos, la paciente presenta bruscamente agitación sicomotora, dolor torácico, calofríos e hipotensión arterial.

- Reacción adversa a la transfusión?

Reacción Adversa a la Transfusión

- Cualquier evento no esperado que se presenta como resultado de la administración de un componente sanguíneo (inmediato o tardío)

- Cuando ocurre cualquier signo o síntoma inesperado, durante o inmediatamente después de la transfusion de un hemocomponente, se debe considerar a la transfusión como evento precipitante hasta que se demuestre lo contrario.

- Solamente un alto grado de sospecha va a permitir diagnosticar una reacción transfusional.

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

¿Cuál es el riesgo?

Reacción adversa	Riesgo
Reacción Hemolítica aguda	1: 25.000
Reacción Febril no-hemolítica	1:10 (plaquetas) 1:3.000 (GR)
Reacción alérgica mayor (anafilaxia)	1: 40.000
Reacción alérgica menor (urticaria)	1: 100
TRALI	1:5.000
Sobrecarga de volumen	1:700

Webert KE, 2010

Síntoma y signos

- Fiebre/calofríos
- Dolor
- Disnea/distrés respiratorio
- Sangrado
- Hipotensión
- Hipertensión
- Cefalea
- Nausea y vómitos
- Rash
- Anafilaxia
- Cianosis
- Broncoespasmo
- Taquicardia
- Dolor abdominal
- Diarrea
- Tos
- Ojos rojos
- Ansiedad
- Ictericia

Volviendo a nuestra paciente….

- Fiebre/calofríos
- Dolor
- Disnea/distrés respiratorio
- Sangrado
- Hipotensión
- Hipertensión
- Cefalea
- Nausea y vómitos
- Rash
- Anafilaxia
- Cianosis
- Broncoespasmo
- Taquicardia
- Dolor abdominal
- Diarrea
- Tos
- Ojos rojos
- Ansiedad
- Ictericia

Volviendo a nuestra paciente….

- **Fiebre/calofríos**
- **Dolor**
- Disnea/distrés respiratorio
- Sangrado
- **Hipotensión**
- Hipertensión
- Cefalea
- Nausea y vómitos
- Rash
- Anafilaxia
- Cianosis
- Broncoespasmo
- Taquicardia
- Dolor abdominal
- Diarrea
- Tos
- Ojos rojos
- **Ansiedad**
- Ictericia

Diagnóstico Diferencial

- Reacción Hemolítica aguda
- Reacción Febril no-hemolítica
- Contaminación bacteriana
- Hemólisis no inmune de los GR
- TRALI
- Síntomas no relacionados a Tx

Fiebre y calofríos son síntomas predominantes

Diagnóstico Diferencial

- Reacción Hemolítica aguda
- Reacción Febril no-hemolítica
- Contaminación bacteriana
- Hemólisis no inmune de los GR
- TRALI
- Síntomas no relacionados a Tx

Fiebre y calofríos son síntomas predominantes

Diagnóstico Diferencial

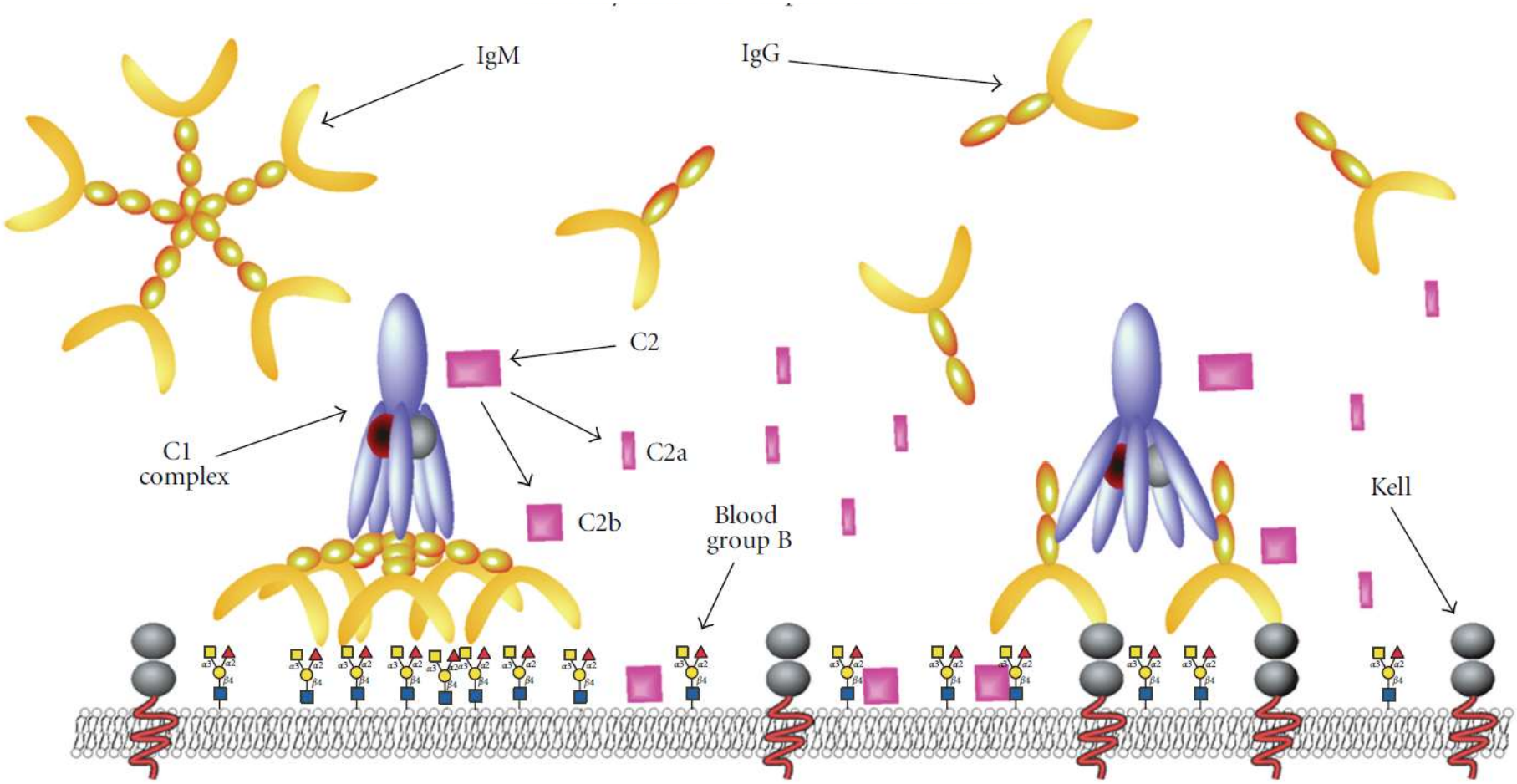
- Reacción Hemolítica aguda
- Reacción Febril no-hemolítica
- Contaminación bacteriana
- Hemólisis no inmune de los GR
- TRALI
- Síntomas no relacionados a Tx

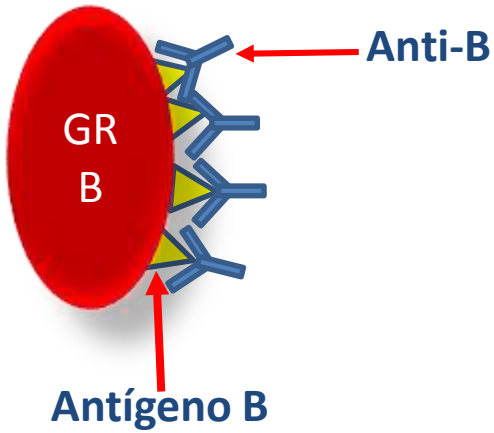
Fiebre y calofríos son síntomas predominantes

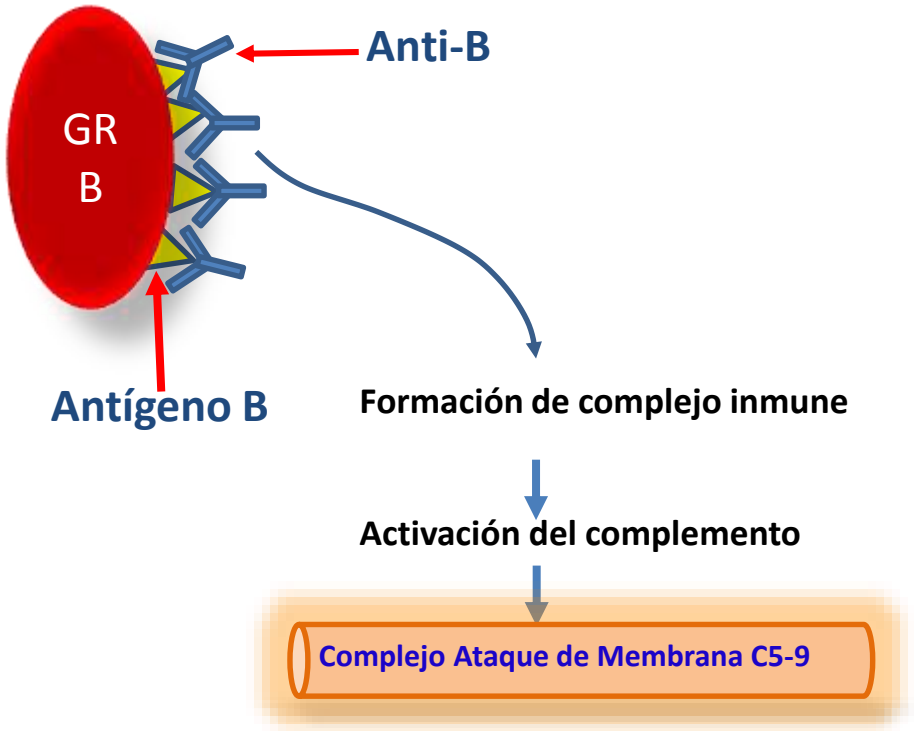
Reacción Hemolítica Transfusional Aguda

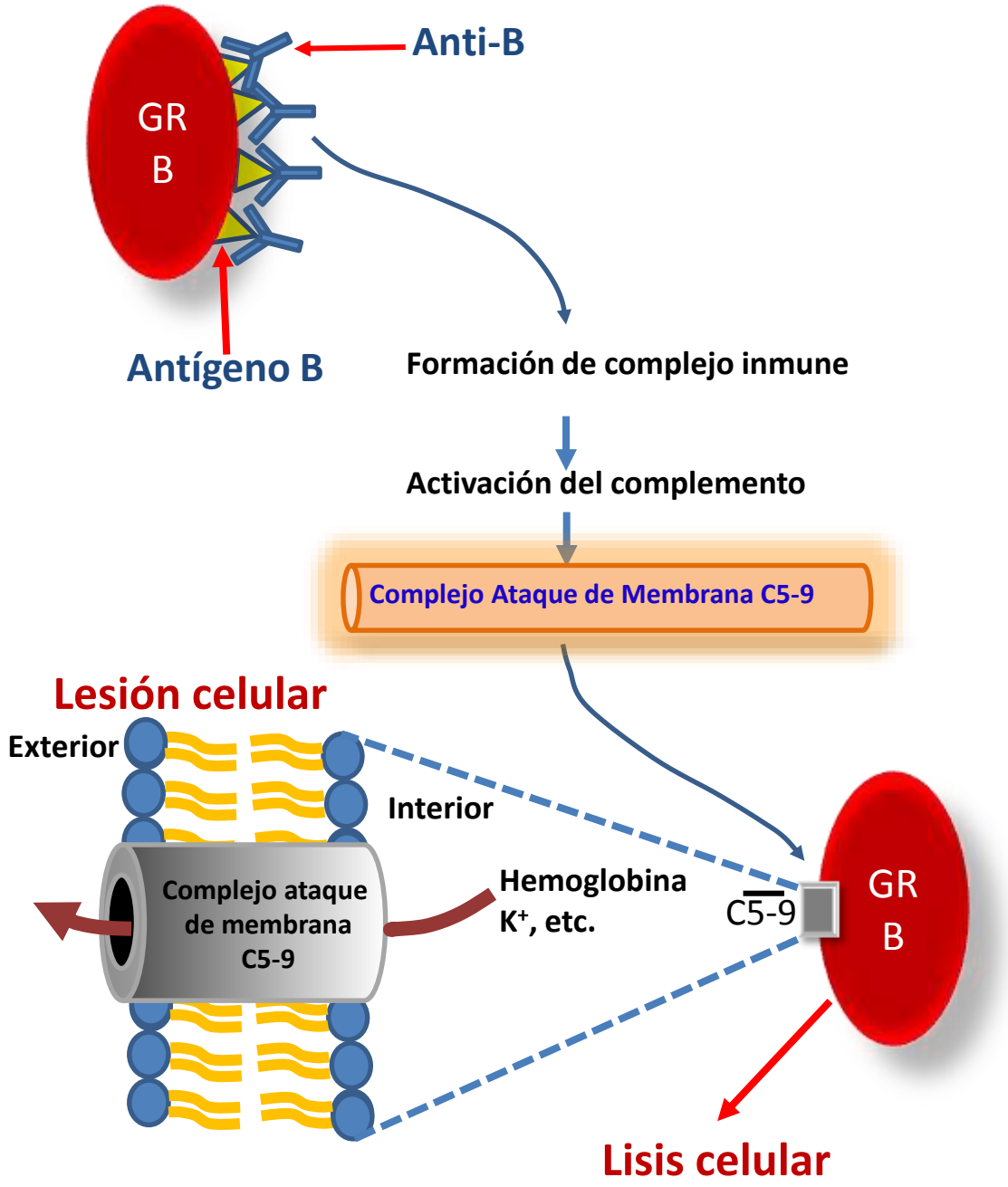
- Causa
  - Destrucción acelerada por interacción de los GR transfundidos con anticuerpos preformados en el receptor. Las reacciones más graves son el resultado de incompatibilidad ABO
- Consecuencia
  - Hemólisis intravascular

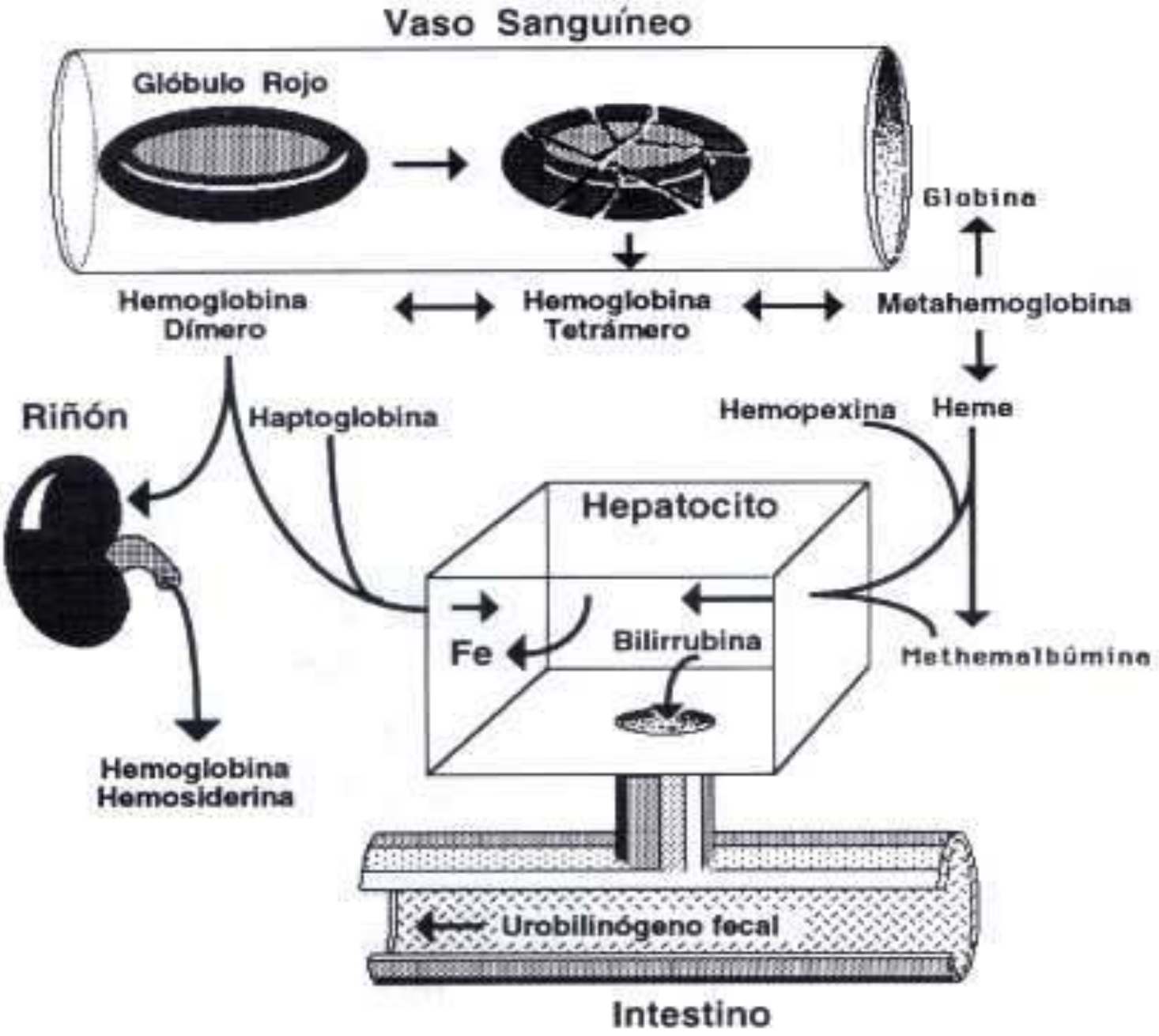
Reacción Hemolítica Transfusional Aguda

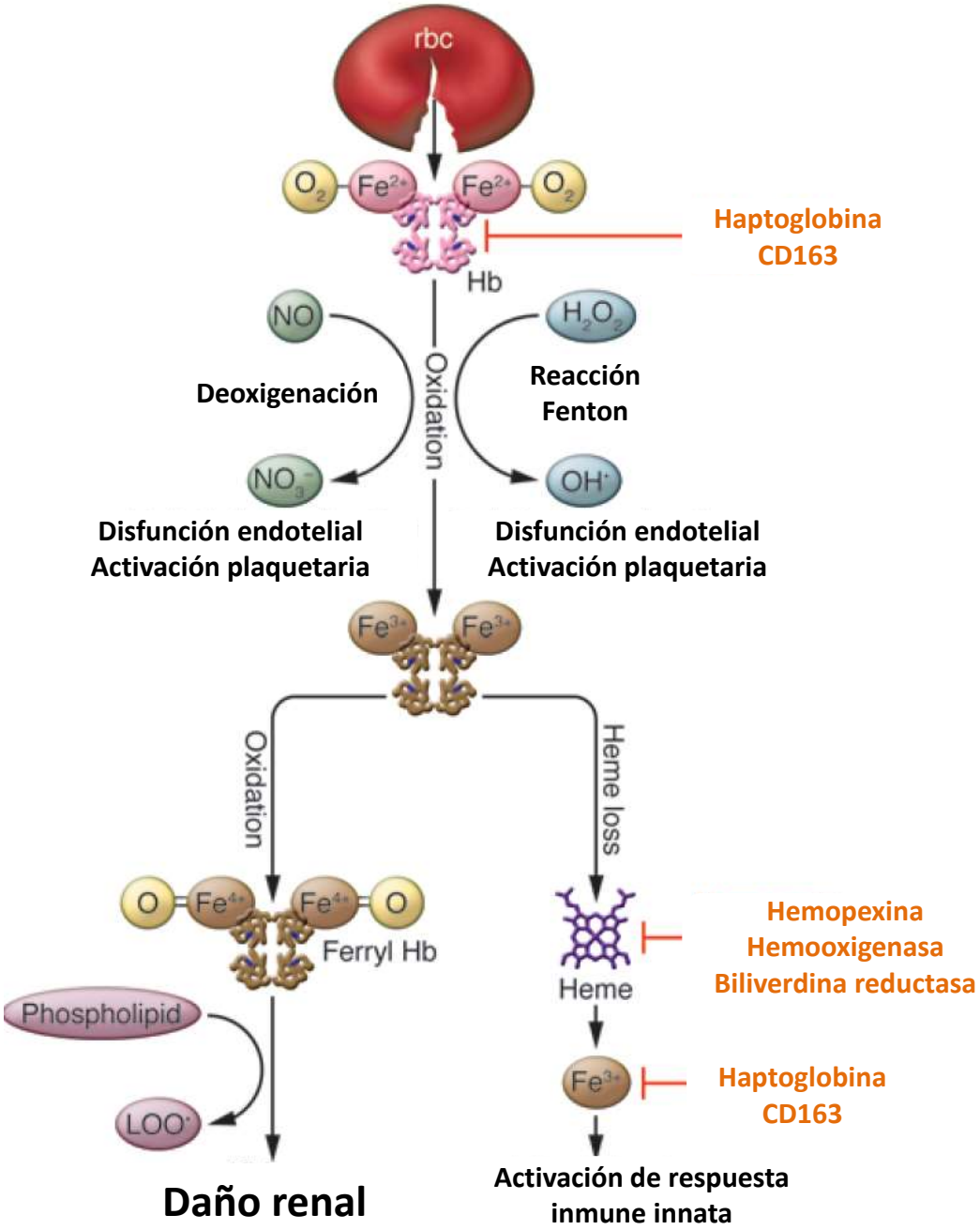



GR
B
Anti-B
Antígeno B


GR
B
Anti-B
Antígeno B
Formación de complejo inmune
Activación del complemento
Complejo Ataque de Membrana C5-9


Anti-B
GR
B
Antígeno B
Formación de complejo inmune
Activación del complemento
Complejo Ataque de Membrana C5-9
Lesión celular
Exterior
Interior
Complejo ataque
de membrana
C5-9
Hemoglobina
K+, etc.
C5-9
GR
B
Lisis celular


Vaso Sanguíneo
Glóbulo Rojo
Globina
Hemoglobina
Dímero
Hemoglobina
Tetrámero
Metahemoglobina
Riñón
Haptoglobina
Hemopexina
Heme
Hepatocito
Fe
Bilirrubina
Methemalbúmina
Hemoglobina
Hemosiderina
Urobilinógeno fecal
Intestino


rbc
Haptoglobina
CD163
Hb
NO
Deoxigenación
Oxidation
Reacción
Fenton
Disfunción endotelial
Activación plaquetaria
Disfunción endotelial
Activación plaquetaria
Oxidation
Heme loss
Ferryl Hb
Hemopexina
Hemooxigenasa
Biliverdina reductasa
Heme
Phospholipid
Haptoglobina
CD163
Daño renal
Activación de respuesta
inmune innata

Reacción Hemolítica Transfusional Aguda Fisiopatología

- **Respuesta neuroendocrina**
  - Activación de FXII, generación de bradicinina
    - Hipotensión, aumento de permeabilidad vascular
    - Vasoconstricción renal, esplácnica y pulmonar
- **Activación del complemento**
  - Hemólisis intravascular, activación de plaquetas, liberación de factor tisular
- **Activación de la coagulación**
  - Trombosis microvascular, consumo de factores de la coagulación, activación de la fibrinolisis, generación de PDF.
- **Citoquinas** (FNT, IL-1b, IL-6)
  - Hipotensión, movilización de neutrófilos, activación endotelial

Reacción Hemolítica Transfusional Aguda
Cuadro clínico

- Fiebre
- Calofríos
- Dolor torácico
- Hipotensión
- Nauseas
- Disnea
- Dolor lumbar

Hemoglobinuria

Shock

Sangrado difuso

Oliguria, anuria

Muy importante considerar la temporalidad del cuadro clínico

Reacción Hemolítica Transfusional Aguda
Manejo

1. Detener la transfusión inmediatamente
2. Mantener vía venosa con cristaloides o coloides
3. Mantener pulso y presión arterial
4. Vía aérea permeable
5. Forzar la diuresis (Volumen, diuréticos)
6. Obtener muestras para investigación de hemólisis IV
   - Comprobar la identidad del paciente y de la bolsa
   - Observar el plasma (hemoglobinemia)
   - Coombs directo, repetir PC, repetir ABO y Rh, otros...
   - Determinar hemoglobinuria
7. Si se confirma hemólisis intravascular
   - Monitorizar función renal (BUN, creatinina, volumen urinario)
   - Pruebas de coagulación: TTPA, TP, plaquetas, fibrinógeno
   - Signos de hemólisis: LDH, haptoglobina, bilirrubina
   - Si se sospecha sepsis: cultivo del paciente y la bolsa

Volviendo a nuestra paciente……

- Paciente tipificada como grupo O Rh (+)
- Se cruzan dos bolsas O Rh(+)
- Se despachó la primera unidad (la que pasó sin incidentes)

- En el intertanto ingresa otro paciente a recuperación desde pabellón junto a unidad de GR no utilizada (A Rh+) que se guarda en refrigerador de recuperación.
- Luego, se traslada el paciente sin usar esta unidad

- Cuando finaliza 1ª unidad de nuestra paciente, la enfermera solicita la 2ª, pero la auxiliar dice “está aquí, en el refrigerador” y se le administró.
- …….

Reacción Hemolítica Transfusional Aguda
Prevención

- Correcta identificación!!!
  - Del paciente
  - De las muestras
  - De las unidades

	Instructivo: Administración de la Transfusión		
Revisión	03	Código	IN-BSUT-03/01
Fecha de Emisión	Diciembre 2010		
Preparado por	TM. Sonia Bravo Cádiz	Página	Carátula

Instructivo:
Administración de la transfusión

Reacción Hemolítica Transfusional Aguda
Prevención

- Quién administra la transfusión es el último eslabón de la cadena de detección de errores en la identificación
- Si es primera unidad, se verifica el grupo ABO del paciente junto a la cama
- Se debe verificar la identidad de la unidad (en la

errores de identificación antes de la transfusión. Por lo tanto le corresponde individualizar al paciente. Si el paciente está despierto, se corrobora con él mismo y ver la pulsera de identificación. Si el paciente está dormido, preguntar a la enfermera y ver la pulsera de identificación del paciente. Si el paciente no tiene la pulsera de identificación la unidad no es entregada y se debe pedir a la enfermera responsable del paciente que le instale el brazalete. **Sin brazalete no hay transfusión.**

Caso Clínico

- Hombre de 72 años portador de anemia crónica por mielodisplasia.
- Ha recibido 4 transfusiones previas de GR
- En último control, hemoglobina 6.8 g/dl, sintomático.
- Se indica 2 unidades de GR en forma ambulatoria
- Paciente es O Rh(+); se cruzan dos unidades.
- Al finalizar la administración de la 1ª unidad el paciente refiere calofríos, cefalea y malestar general.

Caso Clínico (Cont.)

- Al examen físico:
  - Inquieto
  - Tembloroso
  - PA 140/90 (basal 110/70)
  - Pulso: 104 por minuto
  - Temperatura: 37.6º C (inicial: 36.4º C)

- Reacción adversa a la transfusión?

Diagnóstico Diferencial

- Reacción Hemolítica aguda
- Reacción Febril no-hemolítica
- Contaminación bacteriana
- Hemólisis no inmune de los GR
- TRALI
- Síntomas no relacionados a Tx

Fiebre y calofríos son síntomas predominantes

Diagnóstico Diferencial

- Reacción Hemolítica aguda
- Reacción Febril no-hemolítica
- Contaminación bacteriana
- Hemólisis no inmune de los GR
- TRALI
- Síntomas no relacionados a Tx

Fiebre y calofríos son síntomas predominantes

Reacción Transfusional Febril no Hemolítica (RTFNH)

- Reacción Hemolítica aguda
- Reacción Febril no-hemolítica
- Contaminación bacteriana
- Hemólisis no inmune de los GR
- TRALI
- Síntomas no relacionados a Tx

Fiebre y calofríos son síntomas predominantes

Reacción Transfusional Febril no Hemolítica (RTFNH)

- **Definición**
  - Alza de la temperatura corporal en >1°C que ocurre durante o en las horas siguientes a una transfusión y que no está relacionada a hemólisis, infección u otras causas conocidas de fiebre.

- **Frecuencia**
  - 0.2 – 6.8% en transfusiones de glóbulos rojos
  - 0 – 37% en transfusiones de plaquetas

Reacción Transfusional Febril no Hemolítica (RTFNH)

- **Etiopatogenia**
  - Parte de un sindrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) provocada en los receptores de una transfusión por el estímulo inmunológico que resulta de transfundir células o mediadores inflamatorios solubles

- **Características del SIRS**
  - Temperatura corporal >38°C o <36°C
  - Pulso >90/min
  - Taquipnea (> 20 respiraciones/min)
  - PACO2 < 32 mmHG
  - Leucocitos > 12.000/µL o < 4000/µL

Reacción Transfusional Febril no Hemolítica (RTFNH)

- **Causas**
  1. Anticuerpos citotóxicos o aglutinantes en el suero del receptor reaccionan con linfocitos, granulocitos o plaquetas presentes en la unidad transfundida

  2. Infusión de citoquinas pirógenas u otras mediadores inflamatorios que se acumulan en el plasma de los componentes sanguíneos durante el almacenamiento

Concentración de citoquinas en concentrados plaquetarios

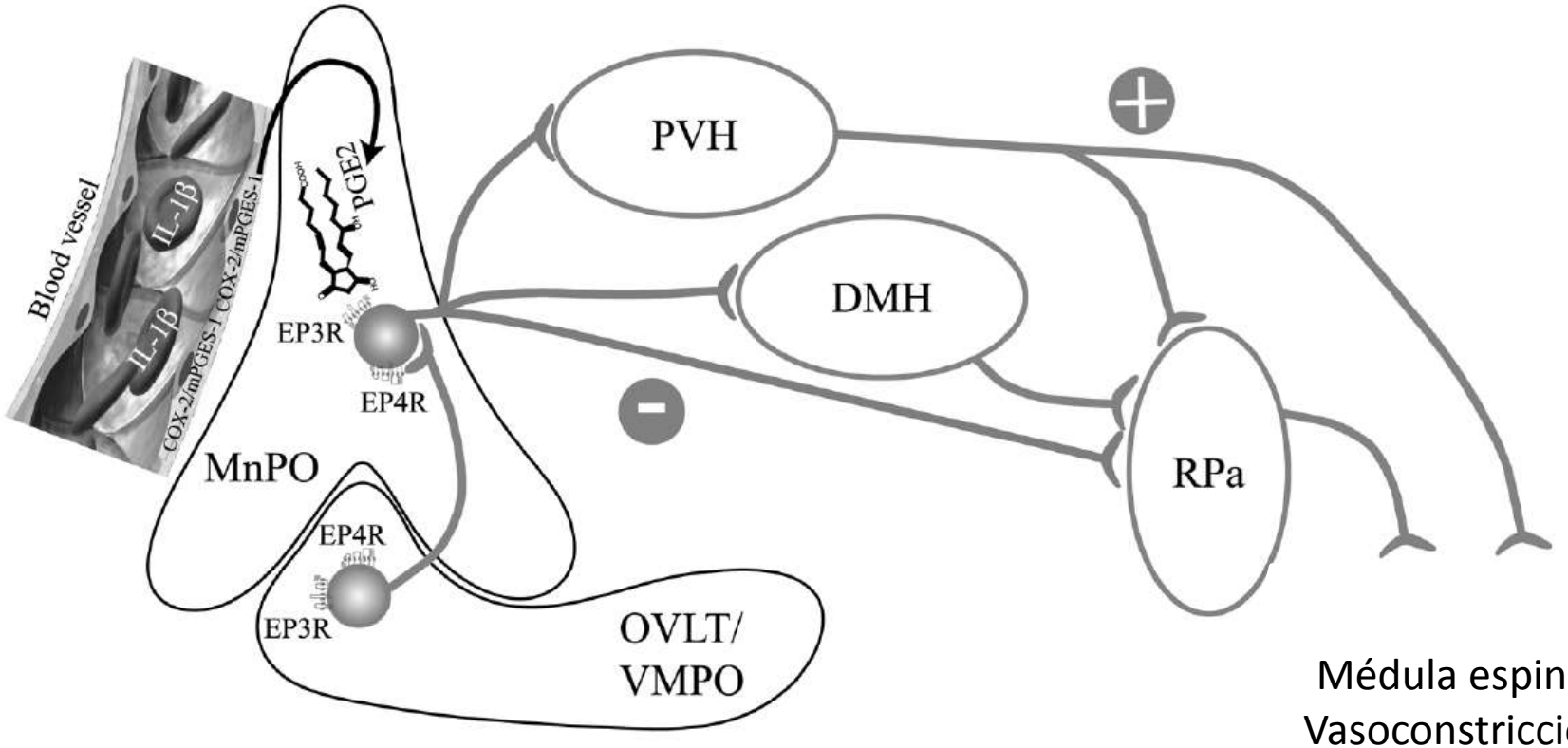
Días de almacenamiento	Interleukina 1-β (pg/ml)	Interleukina0-6 (pg/ml)
Leucodepletados		0
Día 1	0	1 (0-23)
Día 3	4 (0-59)	64 (0-4087)
Día 5	14 (0-143)	540 (0-10,027)
Día 10	106 (5-447)	1314 (37-11,922)
No leucodepletados		
Día 1	0	2 (0-29)
Día 3	0	8 (0-27)
Día 5	0 (0-0,4)	6 (0-50)
Día 10	0 (0-2)	5 (0-105)

Heddle M, et al. N Engl J Med 1994: 331:625.

Reacción Transfusional Febril no Hemolítica (RTFNH)

- **Fisopatología**
  - Los receptores de mayor riesgo son aquellos que poseen anticuerpos dirigidos contra leucocitos o plaquetas, que reciben componentes conteniendo un número elevado de estas células.
  - La mayor parte de los anticuerpos tienen especificidad anti-HLA
  - Se requiere más de $1x10^7$ leucocitos por unidad para causar una RTFNH.
  - El mecanismo común por el que se induce el cuadro febril es el aumento de citoquinas pirogénicas en el receptor tales como IL-1β, IL-6 o FNTα, por activación de monocitos o generación de componentes activados del complemento.

Fisiopatología de la reacción febril



Médula espinal
Vasoconstricción
Activación tejido adiposo

Lazarus M et al. Nat Neurosci 2007;10:1131.

Reacción Transfusional Febril no Hemolítica (RTFNH)
Cuadro Clínico

- Fiebre (>1^{o}C alza) durante o inmediatamente después de la transfusión
- Habitualmente acompañado de calofríos y temblor
- Se puede asociar a náuseas y vómitos
- Los síntomas aparecen típicamente hacia el final de la transfusión
  - 5-10% de las reacciones se presenta 1-2 horas después de la transfusion
- Defervescencia: 2 –24 horas

Reacción Transfusional Febril no Hemolítica (RTFNH)
Manejo

- **Del episodio agudo**
  - Detener inmediatamente la transfusión
  - Mantener la vía venosa permeable
  - Descartar una reacción hemolítica aguda o contaminación bacteriana
  - Usar antipiréticos (paracetamol)
  - En casos graves, meperidina
  - Antihistamínicos, inefectivos

Reacción Transfusional Febril no Hemolítica (RTFNH) Prevención

- **Transfusión de componentes sanguíneos leucorreducidos**
  - La remoción del 90% de los leucocitos, que deja usualmente $<5x10^8$ glóbulos blanco por unidad, es suficiente para prevenir la mayoría de las RTFNH
    - Remoción del buffy coat
    - Filtros de alta eficiencia que remueven > 99.9% de los leucocitos ($<1x10^6$ o menos por unidad)
    - Uso de plaquetas de aféresis (LRS) o de donante al azar preparadas por método de buffy coat
  - Papel de la leucodepleción prealmacenamiento?
    - Resultados controvertidos

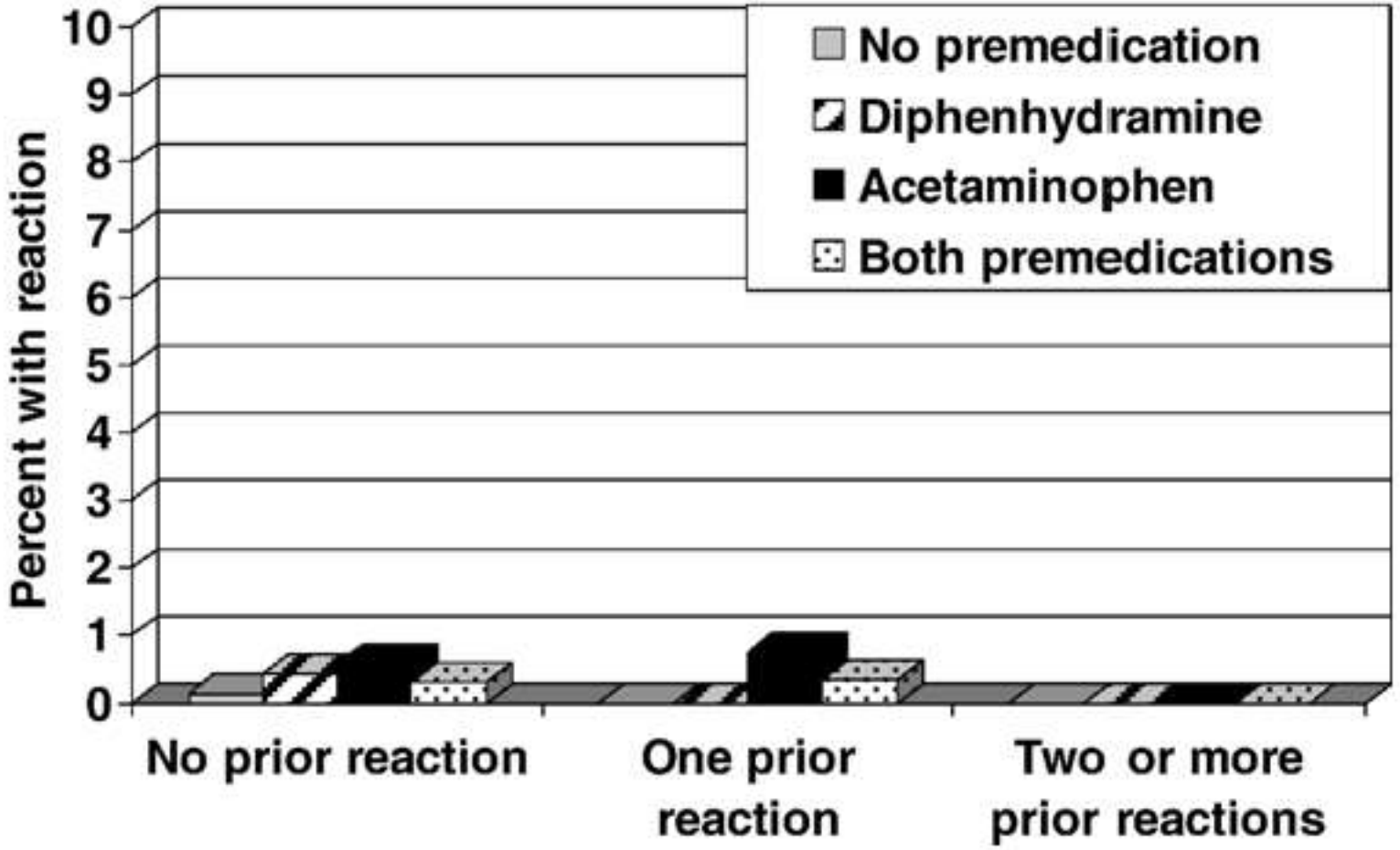
Reacción Transfusional Febril no Hemolítica (RTFNH)
Prevención

- **Premedicación**
  - Muy extendida práctica clínica sin evidencia científica
  - Lo habitual
    - Paracetamol
    - Paracetamol + difenhidramina
    - Paracetamol + difenhidramina + hidrocortisona
  - Hasta el momento no existen ensayos clínicos que hayan demostrado el beneficio de la premedicación en la prevención de la RTFNH

TABLE II. Transfusion Reactions

	Premedication	Placebo
Total no. of transfusions in all patients	52	46
NHTR	8	7
Fever only	2	0
Fever with chills	0	1
Chills only	5	3
Chills with rigors	1	0
Hives	0	3
Transfusions in patients with history of NHTR	14	13
NHTR	4	3
Transfusions in patients with no history of NHTR	38	33
NHR	4	4

Wang SE et al. Am J Hematol 2002; 79: 191



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

Pharmacological interventions for the prevention of allergic and febrile non-haemolytic transfusion reactions (Review)

Martí-Carvajal AJ, Solà I, González LE, Leon de Gonzalez G, Rodriguez-Malagon N

THE COCHRANE COLLABORATION®

AUTHORS' CONCLUSIONS

Implications for practice

We found no evidence that pre-transfusion medication prevents NHTR. This applies regardless of the patient's history of NHTR and whether or not they were transfused with leukodepleted blood products.

Muchas gracias

V Jornadas Hematológicas del Sur

Terapia Transfusional en Medicina de Urgencia