

La transfusión sanguínea como factor pronóstico en el paciente con cáncer

Dr. José Emilio Mille-Loera*

* Jefe del Dpto. de Anestesia y Terapia Intensiva.
Instituto Nacional de Cancerología, México.

INTRODUCCIÓN

La cirugía oncológica suele asociarse a pérdida hemática importante y a la necesidad de transfundir sangre o sus derivados; la transfusión sanguínea representa un riesgo marginal de sensibilización, reacción alérgica y enfermedades transmisibles. Existen también evidencias de que la transfusión sanguínea representa una disminución en la inmunidad celular y en la migración de macrófagos. Desde 1981, Gantt sugirió que las transfusiones eran benéficas para el receptor de un trasplante renal, al disminuir el rechazo; pero que este efecto benéfico en el trasplante podría tener un efecto perjudicial en los enfermos de cáncer⁽¹⁾.

En el paciente con cáncer, la inmunodepresión inducida por la transfusión alogénica representa tal vez el mayor problema clínico, teniendo implicaciones tan importantes como el incremento en las infecciones postoperatorias y las recidivas del tumor. Somos los anestesiólogos los encargados de decir cuándo y cuánto se debe transfundir a un paciente en el periodo perioperatorio. Debemos recordar que la transfusión de sangre y sus derivados equivale a un trasplante celular, causando reacciones inmunitarias y profundizando la inmunodepresión que el paciente oncológico tiene. Por tanto, las células cancerosas residuales tendrán la posibilidad de sobrevivir y reproducirse en los pacientes sometidos a hemotransfusión⁽²⁾.

Ha quedado bien establecido que la complicación más específica de la transfusión de sangre alogénica y/o sus derivados es la inmunomodulación alterada que puede provocar un mayor riesgo de infecciones y recidiva tumoral. Por tanto, la transfusión de sangre autóloga mejorará el pronóstico de los pacientes con cáncer.

INMUNODEPRESIÓN INDUCIDA POR TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA

Las alteraciones inmunológicas observadas por la transfusión de sangre alogénica, no son más que la expresión de los cambios en las respuestas humoral y celular del sistema inmune. Dentro de estos cambios se pueden mencionar algunos: Disminución de células T colaboradoras (helpers), aumento de células T supresoras, disminución de las células NK (Natural Killers), disminución de la función de macrófagos, alteración en la producción de citocinas, elevación en los niveles de prostaglandinas (PGE2) y disminución o desaparición de las reacciones cutáneas de hipersensibilidad retardada⁽³⁾.

Algunas de las teorías que explican esta alteración en la respuesta inmune son:

- Falta de respuesta inmunológica en la periferia, debido a la presencia de gran cantidad de antígenos. Estos antígenos solubles pueden proceder de la apoptosis y muerte de los leucocitos durante el almacenamiento de la sangre.
- Inhibición de la respuesta de las células T cuando donador y receptor comparten al menos un haplotipo en el sistema de histocompatibilidad.
- Presencia de leucocitos en la sangre transfundida y que inducirían la inmunodepresión ocasionada por la transfusión sanguínea. Por tanto, en teoría, la sangre libre de leucocitos sería menos inmunodepresora, lo que no explica la inmunodepresión inducida por transfusión de plasma y eritrocitos.
- Las proteínas plasmáticas pueden inducir el estado de inmunodepresión por transfusión, por lo que se ha involucrado a histamina y prostaglandinas en este proceso.

- Una de las teorías que mejor explica la inmunodepresión ocasionada por transfusión de sangre alogénica es la respuesta Th2 inmunosupresoras. Esta respuesta se caracteriza por la liberación de un patrón de citocinas entre las que se encuentran IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, lo que provoca un predominio de la inmunidad humoral y una disminución o abolición de la inmunidad celular, principal barrera de defensa contra las células neoplásicas. Además la respuesta Th2 tiene la capacidad de inhibir la respuesta Th1 que predomina en la inmunidad celular. Esto se ve evidenciado en el laboratorio al encontrar una disminución de interleucinas en particular la IL2 la cual es necesaria para la activación de los linfocitos T y B en pacientes transfundidos con sangre alogénica.

Las alteraciones del equilibrio entre las respuestas Th1 y Th2 conducen a distintos estados de susceptibilidad a la enfermedad, dado que el balance entre ambas respuestas es imprescindible para una respuesta inmune óptima⁽⁴⁾.

TRANSFUSIÓN, INMUNOMODULACIÓN Y CIRUGÍA

Aunque no se ha podido demostrar absolutamente que la transfusión de sangre alogénica sea la causa de un incremento en el número de infecciones bacterianas postquirúrgicas, o que facilite la aparición de recidivas o metástasis tumorales o que disminuya la sobrevida del paciente con cáncer; sí hay evidencias que indican que la inmunosupresión inducida por transfusión de sangre alogénica participa directamente en la presencia de estos efectos adversos.

Existen estudios en cirugía ortopédica y cirugía cardíaca en donde se demuestra que la transfusión de 4 o más paquetes globulares se asoció con un incremento en el número de infecciones del área quirúrgica o de neumonías nosocomiales. Desgraciadamente el panorama es mucho menos claro en la cirugía oncológica, sin embargo los datos obtenidos en animales de experimentación y los efectos de inmunodepresión en el paciente con trasplante renal, justifica tener un alto grado de sospecha de que la transfusión de sangre alogénica puede favorecer la presencia de recidiva tumoral, incrementar las metástasis, favorecer la presencia de segundas neoplasias y por tanto acortar la sobrevida de los pacientes transfundidos cuando se compara con los no transfundidos o transfundidos con sangre autóloga^(5,6).

Se ha observado que las recidivas locales y las metástasis fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron más de dos unidades de sangre, lo que en apariencia hace ver que el efecto inmunosupresor de la transfusión de sangre alogénica es dosis dependiente, lo que se observa igualmente en pacientes con infecciones en cirugía de ortopedia y de corazón.

El tiempo de almacenamiento de la sangre es otro factor a considerar; durante el período de almacenamiento se liberan

sustancias inmunomoduladoras que pueden inducir una respuesta Th2. Por otra parte ocurre en la sangre almacenada la llamada «lesión de almacenamiento de los eritrocitos» con disminución de ATP y 2-3- difosfoglicerato, así como alteración de la membrana y pérdida del control metabólico.

La presencia de leucocitos en la sangre transfundida pudiera ser un factor aún controvertido sobre la influencia de estas células en la inducción de alteraciones en la inmunosupresión del paciente que recibe sangre o paquete globular alogénico. De ahí que habrá que considerar la necesidad de transfundir paquetes globulares desleucocitados en el paciente con cáncer.

Cuando se presenta infección asociada a la transfusión de sangre o paquetes globulares, la recidiva tumoral parece ser debida a la liberación de factor de crecimiento del endotelio vascular por los leucocitos y plaquetas inducidas por bacterias. Este factor de crecimiento promueve la regeneración endotelial, estimula la neoformación vascular, incrementa la permeabilidad vascular y la producción de factores tisulares, que en su conjunto favorecen la recidiva tumoral y la aparición de metástasis. A todos estos habrá que sumar otros factores como la enfermedad de base (el cáncer «*per se*»), el tipo de anestesia empleada, el trauma quirúrgico y todos los factores perioperatorios que pudieran influir directa o indirectamente en el pronóstico del paciente⁽⁷⁾.

Hasta este momento la evidencia no es enteramente uniforme, existen publicaciones que hacen ver que la transfusión no tiene influencia sobre la sobrevida de los pacientes con cáncer; ya que existen muchas variables que considerar, como edad, sitio y estadio de la lesión tumoral, estirpe histológica, grado de diferenciación, tiempo de la transfusión, volumen transfundido, tiempo de almacenamiento de la sangre o sus derivados, tipo de cirugía, tipo de anestesia, volumen de sangre transoperatorio perdido, tipo de analgesia postoperatoria, etc. Por lo tanto, todo esto dificulta establecer una correlación definitiva entre transfusión y sobrevida del paciente con cáncer.

Los estudios más extensos sobre transfusión y cáncer se han realizado en el paciente con tumores de colon y recto, pero existe evidencia que la inmunomodulación inducida por transfusión de sangre alogénica afecta a otro tipo de tumores. En cáncer de mama se ha encontrado período libre de enfermedad a 5 años en el 41% de pacientes transfundidas contra 60% de las no transfundidas. Estos datos se repiten en forma similar en cáncer de pulmón, sarcomas de tejidos blandos, carcinoma renal, cáncer cervicouterino y cáncer de cabeza y cuello; en donde la evidencia clínica hace ver que la sobrevida de los pacientes transfundidos es menor cuando se compara con los pacientes que no recibieron ningún tipo de transfusión de sangre o sus derivados.

Los argumentos han sido expuestos, pero surge la pregunta: ¿Cómo evitar o disminuir estos riesgos?

La medicina transfusional empieza a aparecer como una especialidad en los hospitales, se forman comités hospitalarios para verificar el uso racional de las transfusiones y buscar las alternativas de manejo que permitan evitar o disminuir la transfusión de sangre alogénica o sus derivados. Para lograr estos objetivos se deberán adoptar diversas medidas:

PREPARACIÓN DEL PACIENTE

Se deberá realizar en forma conjunta con hematólogos, cirujanos, nutriólogos y anestesiólogos. Habrá que considerar que todos aquellos factores que pueden agravar las pérdidas hemáticas como la medicación concomitante con AINES, anticoagulantes y heparinas de bajo peso molecular. La anemia es un síndrome frecuentemente observado en el paciente con cáncer y una vez establecida la causa podrá ser tratada con suplemento de hierro oral o intravenoso, vitamina B12 y ácido fólico. En otras ocasiones el empleo de eritropoyetina en dosis de 200 a 1,000 U/kg ayuda a resolver este problema. Un factor importante en el paciente con cáncer será mejorar su estado nutricional, lo que permitirá una mejor respuesta inmune y una corrección de la anemia en forma más eficaz.

TÉCNICAS DE AHORRO DE SANGRE

Depósito previo: El paciente asistirá a donar su propia sangre para el día de la cirugía, es decir se establecerá una donación autóloga. Con esto se logra que no haya sensibilización a antígenos celulares y por lo tanto no se vea alterada la respuesta inmune. Una limitante podrá ser la cifra de hemoglobina del paciente previa a la donación de sangre autóloga.

Hemodilución normovolémica aguda: Esta técnica permite extraer una o más unidades de sangre total en el período transoperatorio y ser repuesto el volumen extraído con expansores del plasma y/o cristaloides hasta un hematocrito aproximado de 30%; una vez que la sangre del paciente se requiera durante la cirugía, ésta será retransfundida al propio paciente. En la actualidad esta reposición de volumen puede realizarse con soluciones transportadoras de oxígeno como los perfluorocarbonos; soluciones no disponibles en México.

Recuperador celular: Consiste en la recuperación de la sangre perdida durante la cirugía en las propias cavidades del paciente. Las pérdidas deben ser elevadas, entre 1,000 y 15,000 ml para que permita procesar al equipo la sangre y reinfundirla como concentrado eritrocitario en solución salina. Existen riesgos elevados de infección con estas técnicas, ya que tanto la preparación del equipo como la aspiración deberá de hacerse de manera estéril, y además se ha puesto en duda su utilidad en el paciente con cáncer por la posibilidad de aspirar células malignas del campo quirúrgi-

co y transfundir éstas, vía endovenosa a la circulación sistémica elevando el riesgo de metástasis.

Minimizar las pérdidas sanguíneas: El no tener grandes pérdidas hemáticas trans y postoperatorias, disminuye la necesidad de transfundir sangre alogénica; estas medidas deben valorarse perioperatoriamente. Valorar a los pacientes que tomen AINES o anticoagulantes, considerar alteraciones de la hemostasis congénitas o adquiridas. Solicita al cirujano su participación con técnicas quirúrgicas gentiles y hemostasia rigurosa; y aplicar técnicas farmacológicas y no farmacológicas para minimizar el sangrado, tales como: Evitar la congestión vascular e hipertensión arterial, hipotensión controlada, técnicas de anestesia locorregional, medicamentos transoperatorios como aprotinina, desmopresina, estrógenos conjugados y otros.

Hemodilución hipervolémica: Con esta técnica no se extrae sangre del paciente, sino que se realiza una expansión del volumen circulante mediante la administración de coloides y cristaloides hasta alcanzar un hematocrito aproximado del 30%. Una de las limitantes será la tolerancia del paciente a la sobrecarga de líquidos, en especial el paciente anciano, el enfermo con insuficiencia renal y el paciente con insuficiencia cardíaca, en donde la sobrecarga de líquidos pudiera no ser bien tolerada.

Como puede observarse, habrá que ser muy cautos en indicar una transfusión sanguínea en el paciente con cáncer o en cualquier otro. Aún hoy en día, las transfusiones evitables son muy frecuentes en el perioperatorio, el objetivo de transfundir menos podemos lograrlo mediante una política institucional restrictiva.

Esta política transfusional restrictiva implica:

- a) Tolerar cifras de hemoglobina bajas y
- b) Individualizar las necesidades transfusionales de cada enfermo

El tolerar cifras de hemoglobinas tan bajas como 7 g/dl es posible, en lugar de las cifras de 10 a 12 g/dl siempre y cuando se mantenga al paciente normovolémico; con excepción hecha de un evento isquémico agudo y/o antecedentes de paciente anciano con infarto agudo del miocardio. Podemos recomendar que en un paciente normovolémico, se pueden tolerar dentro de márgenes de seguridad cifras de hemoglobina de 8 g/dl, pero debe tenerse en cuenta una correcta valoración clínica, la presencia de disfunción orgánica y/o factores de riesgo, así como el grado de monitorización del paciente⁽⁸⁾.

MEDIDAS GENERALES

Limitar el tiempo de conservación de la sangre transfundida: Hemos mencionado ya, que la sangre almacenada sufre

de lesión por almacenamiento. Esto incluye una pérdida del control metabólico progresivo e irreversible, una reducción de 2,3 difosfoglicerato que regula la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y estabiliza la membrana, la reducción del ATP es menos aparente. Estos cambios llegan a su punto crítico en sangre almacenada por más de 15 días, es por eso recomendable que sí es necesario transfundir, la sangre tenga menos de 15 días de almacenada y se le proporcione al paciente un aporte de oxígeno suplementario y se mantenga la normotermia.

Leucodepleción: Se ha buscado la leucodepleción universal de todos los componentes sanguíneos como medida de reducir los efectos adversos de la transfusión de sangre alogénica. La leucodepleción consiste en eliminar los leucocitos mediante el empleo de filtros específicos. Esta medida permite eliminar la transmisión de virus y priones, disminuir la enfermedad de injerto contra huésped, disminuye la acumulación de mediadores que afectan la respuesta inflamatoria y minimiza la alteración de la microcirculación sobre la agregación plaquetaria y la adhesión al endotelio vascular⁽⁹⁾.

Medicamentos inmunomoduladores: Una de las posibilidades para disminuir los efectos indeseables de la transfusión de sangre alogénica, es la administración de fármacos que estimulen la capacidad defensiva del sistema inmune o que disminuyan el estado inflamatorio sistémico. Dentro de este grupo de medicamentos se encuentra levamisol, vitamina A, cimetidina y otros anti H₂, isoprinosina, inhibidores de ciclo-oxigenasa, metamizol, hormona del crecimiento y otras.

- La histamina ejerce diversas acciones sobre el sistema inmune, inhibe la quimiotaxis de los neutrófilos, activa los linfocitos T supresores, altera la función de los linfocitos B y deprime las reacciones cutáneas de hipersensibilidad retardada. Posee efectos proliferativos sobre ciertas líneas celulares de cáncer. Su concentración en sangre almacenada es tiempo dependiente. Todos estos efectos y otros no mencionados pueden revertirse con antagonistas anti-H₂R (cimetidina) o anti-H₁R (difenhidramina)⁽¹⁰⁾.

- La transfusión sanguínea eleva los niveles de PGE₂ debido a la inducción de ciclo-oxigenasa, la PGE₂ disminuye la migración de macrófagos, inhibe la proliferación celular de los linfocitos, participa en la tumorigénesis, en la progresión tumoral y en la recidiva del cáncer colorrectal. Muchos estudios han demostrado la posibilidad de evitar estos efectos mediante AINEs inhibidores de la COX y en especial los selectivos para COX-2⁽¹¹⁾.

El principal objetivo de la transfusión de eritrocitos es la reducción de la mortalidad, la morbilidad y la alteración funcional producida por un inadecuado aporte de oxígeno a los tejidos. El momento de la transfusión se ha establecido en base a las cifras de hemoglobina o al hematocrito, sin embargo en el individuo sano este nivel no se conoce con exactitud; en el paciente quirúrgico además habrá que considerar la patología concomitante del enfermo, la edad, la magnitud y velocidad de la pérdida hemática y el comportamiento clínico y hemodinámico del paciente.

Es así, que en el Consenso convocado por el National Health Institute, se acordó que es necesario transfundir con cifras de Hb < 7 g/dl, individualizar para Hb de 7 a 10 g/dl y no transfundir si la Hb > 10 g/dl. Todo esto basado en la presencia o no de disfunción orgánica y de factores de riesgo clínicos.

CONCLUSIÓN

Existen fuertes evidencias que vinculan a la transfusión de sangre o sus derivados con inmunosupresión y subsecuentemente a pobres resultados en sobrevida de los pacientes con cáncer. Es posible que la asociación entre transfusión y recurrencia del tumor o incremento en la mortalidad pueda ser atribuida a estos factores transfusionales.

Ante lo aquí expuesto, podemos concluir que la administración de sangre o sus derivados en el paciente con cáncer, deberá indicarse sólo después de valorar cuidadosamente los riesgos/beneficios, y que la mejor opción ante las evidencias actuales será transfundir al paciente con cáncer cuando no exista otra alternativa terapéutica viable⁽¹²⁾.

REFERENCIAS

1. Gantt CL. Red cells for cancer patients. *Lancet* 1981;2:363.
2. Mille LJE. Transfusión: Pronóstico para el paciente con cáncer. *Memorias. XXII Curso Anual de Actualización en Anestesiología* 1996:51-53.
3. Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? *Blood* 2001;97:1180-1195.
4. Muñoz GM, García EJA, Gómez LA. Manejo racional de la transfusión sanguínea en el paciente con cáncer. En: Plancarte SR, Torres AL, Mille LJE, Guajardo RJ. *Medicina Perioperatoria en el Paciente con Cáncer. El Manual Moderno*. México, 2006;Cap. 28:261-279.
5. Leal NSR, Márquez JA, García CA. Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Crit Care Med* 2000;28:935-940.
6. Wether K, Christensen IJ, Nielsen HJ. Danish RANX05 Colorectal Cancer Study Group. The association between preoperative concentration of soluble vascular endothelial growth

- factor, perioperative blood transfusion, and survival in patients with primary colorectal cancer. *Eur J Surg* 2001;167:287-292.
7. López AA, Almazan A, Martín JL. Respuesta inmune en el paciente quirúrgico: influencia de la anestesia y la transfusión sanguínea. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2000;47: 67-80.
 8. Hébert PC, Yetisir E, Martín C. Is a low transfusion threshold safe in critical ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med* 2001;29:227-234.
 9. García EJA, Muñoz M. Leucodepleción universal y autotransfusión. *Med Clin (Barc)* 2002;119:138-139.
 10. Jutel M, Watanabe T, Klunkers S. Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H1 and H2 receptors. *Nature* 2001;413:420-425.
 11. Strong VE, Winter J, Yan Z. Prostaglandin E2 receptors EP2 and EP4 are down-regulated in human mononuclear cells after injury. *Surgery* 2001;130:249-255.
 12. Landers DF, Hill GE, Wong KC, Fox I. Blood Transfusion-Induced Immunomodulation. *Anesth Analg* 1996;82:187-204.

