



## Impacto biomolecular de la terapia transfusional

Dr. José Alfonso Ramírez-Guerrero\*

\* Anestesiólogo del Hospital Médica Sur.

La terapia transfusional ha evolucionado a grandes pasos para beneficio de los pacientes. Durante la primera mitad del siglo XX las principales complicaciones eran de origen inmunológico: las reacciones hemolíticas graves por incompatibilidad de grupo o Rh se presentaban hasta en 1 de cada 500 transfusiones. Después fueron las complicaciones infecciosas las que amenazaban la vida de los receptores. Una mejor selección de donadores y estudios de escrutinio de la sangre donada lograron reducir de forma notable los riesgos de infecciones asociadas con el VIH y el virus de hepatitis B y C. Actualmente, la probabilidad de una reacción hemolítica grave por incompatibilidad es de 1 por cada 40 a 70 mil, y el riesgo de transmisión de infecciones virales es bajísimo (Cuadro I). Se han comprendido mejor cuáles son los cambios a nivel bioquímico, molecular e inmunológico, y como éstos pueden impactar en el pronóstico de los enfermos, e irónicamente, cuando los problemas inmunológicos parecían controlados, nuevas complicaciones de este tipo han sido detectadas.

Los anestesiólogos estamos involucrados con mucha frecuencia en el manejo de los productos hemáticos, por lo que es necesario que seamos expertos en el empleo y posibles complicaciones asociadas del uso de la sangre y sus derivados.

Lesión aguda pulmonar asociada con la transfusión (TRALI por sus iniciales en inglés). TRALI es una complicación que ha sido poco reconocida y por lo mismo, poco reportada. Sólo se empezó a detectar en la década de los 90 y hasta el 2004 se desarrollaron los criterios diagnósticos que la definen (Cuadro II). Clínicamente se caracteriza por el desarrollo de edema pulmonar no cardiogénico dentro de las primeras seis horas de la transfusión.

Su frecuencia va de 0.04 hasta el 8% de los pacientes transfundidos, dependiendo del tipo de población estudiada, con la frecuencia mayor en los pacientes en estado crítico<sup>(1,2)</sup>.

Recientemente se reportó un estudio que analiza la población quirúrgica no cardíaca<sup>(3)</sup>, en donde la frecuencia

**Cuadro I.** Riesgos asociados con las transfusiones.

Tipo de infección o reacción	Incidencia
VIH 1 y 2	1:1476000
Hepatitis C	1:1149000
Hepatitis B	1:280000
Hepatitis A	1:1000000
Infección bacteriana	1:1000, con sepsis en 1:500000
TRALI	Eritrocitos 10-20:100000 Plasma/plaquetas 50-100:100000
Reacción hemolítica aguda	1:35000-70000
TACO	16-8000:100000
Reacción febril	70-6000:100000

**Cuadro II.** Criterios diagnósticos por consenso para TRALI.

### TRALI

1. Lesión pulmonar aguda (LPA)
  - a) Inicio agudo
  - b) Hipoxemia:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ ,  $\text{SpO}_2 < 90\%$
  - c) Sin evidencia de hipertensión auricular izquierda
2. Sin LPA antes de la transfusión
3. Desarrollo dentro de las 6 h de la transfusión
4. Sin relación temporal con un factor de riesgo alternativo para LPA

### Possible TRALI

1. Presencia de LPA
2. Sin presencia de LPA antes de la transfusión
3. Desarrollo en las 6 h postransfusión
4. Relación temporal clara con otro factor de riesgo para LPA

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

global fue del 1.3%. Las cirugías con mayor riesgo fueron las torácicas (3%), las vasculares (2.7%) y las de trasplantes (2.2%). La población más susceptible fueron los pacientes de más de 80 años (2.2%) y el riesgo se incrementó en relación con el volumen de productos hemáticos transfundidos: 0.5% con menos de 350 cc versus 4.2% con más de 1,400 cc. La mortalidad de los pacientes transfundidos sin TRALI fue de 2.5% contra una mortalidad 15 veces mayor (29%) de los que desarrollaron esta complicación. Actualmente se considera como la causa principal (38%) de las muertes asociadas con la transfusión.

En su fisiopatología se ha propuesto una teoría de «dos golpes»<sup>(4)</sup>: en el primero, el paciente queda predisposto por algún factor de riesgo (como una cirugía mayor, un sangrado abundante o una infección severa) que condiciona una activación del endotelio de la circulación pulmonar que causa atrapamiento de leucocitos en este sitio. El «segundo golpe» es cuando el paciente recibe la transfusión y aquí hay factores mediados por anticuerpos (Ac's) y factores no mediados por Ac's. Los mediadores proinflamatorios que se acumulan en el proceso de almacenamiento se han implicado en el TRALI-no mediado por Ac's. El TRALI mediado por Ac's (la forma más común) ocurre cuando el receptor recibe Ac's antileucocitarios tipo HLA clase I y II, así como Ac's antigranulocitos. Este tipo de Ac's los desarrollan predominantemente dos tipos de donadores: los que previamente han recibido una transfusión y las mujeres que han sido embarazadas debido a la aloinmunización que ocurre durante el embarazo (se calcula que un 20% de las mujeres con dos o más embarazos tienen este tipo de Ac's). Estos Ac's se encuentran en el plasma del donante por lo que los componentes sanguíneos que contienen plasma son los de más riesgo (plasma > aféresis de plaquetas > sangre total > paquete globular). Una vez que los mediadores proinflamatorios o los Ac's llegan a la microcirculación pulmonar, activan a los leucocitos para que liberen citokinas y aumenta la permeabilidad vascular, desarrollándose así el edema pulmonar no cardiogénico.

A partir de estos conocimientos, se implementaron en varios países de Europa nuevas políticas para la selección de donadores de plasma, en donde quedaban excluidas las mujeres y se trataba de usar sólo donadores masculinos. Esto logró una reducción significativa en los casos de TRALI (con un riesgo relativo de 0.61) con un mayor beneficio para la población de alto riesgo (riesgo relativo de 0.51) y también una disminución de la mortalidad (riesgo relativo de 0.69). No se logró disminuir de manera total el riesgo debido a que: hasta el 1% de los hombres pueden ser portadores de estos Ac's, las plaquetas y los paquetes globulares son suspendidos en plasma, por lo que este tipo de productos hemáticos aún pueden ser de riesgo. Teóricamente, la única manera de eliminar por completo el riesgo de TRALI inducido por Ac's sería analizar a todos los donantes para ver si son o no portadores de

los Ac's antileucocitarios, pero esto incrementaría los costos de manera importante<sup>(5)</sup>.

El manejo debe ser similar al del edema pulmonar no cardiogénico de otras etiologías, suspender la transfusión del producto hemático, notificar al banco de sangre para usar productos de otro donador en el paciente que necesita la transfusión, y no usar los productos hemáticos derivados del donador que indujo el desarrollo de TRALI. Existe el caso reportado de una donadora cuyos productos hemáticos ocasionaron cuadros de TRALI a cinco pacientes diferentes<sup>(6)</sup>.

## INMUNOMODULACIÓN ASOCIADA CON TRANSFUSIÓN (TRIM)

Los efectos inmunosupresores de las transfusiones quedaron demostrados desde la década de los 70 cuando se observó un mejor resultado en los receptores de trasplantes renales cuando previamente habían recibido transfusiones para el manejo de la anemia por la insuficiencia renal. Además, el efecto era dosis dependiente: a mayor número de transfusiones, mayor probabilidad de éxito en el trasplante renal<sup>(7)</sup>. Aunque los resultados en relación con los trasplantes son consistentes, el efecto inmunosupresor y el impacto que éste puede tener en la recurrencia tumoral después de cirugía oncológica, o de las infecciones postquirúrgicas, es algo que aún es muy controvertido.

Mecanismos de inmunomodulación: el efecto ha sido atribuido a los leucocitos del donador, alteraciones en la relación linfocitos T ayudadores/supresores y en la función de los linfocitos B.

El almacenamiento de la sangre provoca el acumulo de substancias bioactivas liberadas por los leucocitos. Aún en la sangre leuco-reducida, muchas otras substancias derivadas de los eritrocitos y de las plaquetas se acumulan. El efecto global de todas ellas es inmunosupresión y promotores del crecimiento tumoral<sup>(8)</sup>.

Recurrencia de cáncer y transfusiones: los conocimientos teóricos apoyan la posibilidad de que las transfusiones favorecen la recurrencia tumoral. Para que las células cancerígenas sean invasivas requieren de una proteólisis extensa de la matriz extracelular. Las citokinas Th2 promueven la actividad de una enzima (metaloproteína de matriz) lo que favorece la invasividad de las células tumorales. Es posible entonces que una carga inflamatoria (la transfusión) en presencia de un medio ambiente de inmunosupresión (estrés perioperatorio) se combinen y creen el medio ideal para el establecimiento de metástasis a distancia. Los estudios experimentales en animales confirman esta teoría<sup>(8)</sup>.

Los estudios en humanos son observacionales o retrospectivos. Varios estudios retrospectivos sugieren que las transfusiones perioperatorias incrementan el riesgo de recurrencia e incrementan la mortalidad. El grupo Cochra-

ne<sup>(9)</sup> publicó el metaanálisis más grande en el que incluyó estudios prospectivos, junto con estudios retrospectivos observacionales. Aunque el riesgo relativo es 1.42 veces mayor en quienes recibieron transfusiones, los autores no se atreven a confirmar una relación causal por lo heterogéneo de los estudios donde hay variables que no se pueden controlar como es el tipo de cirugía realizada.

Es probable que las transfusiones perioperatorias incrementen el riesgo en los pacientes sometidos a cirugía colo-rectal, sin haberse podido comprobar en otro tipo de cirugía.

¿Influye la leucorreducción? aunque los leucocitos y sus productos parecen ser los involucrados en los cambios inmunológicos, la leucorreducción no ha demostrado un beneficio claro en la reducción de las recurrencias en los estudios realizados<sup>(10,11)</sup>.

En Europa y en la mayor parte de los EUA se empezó a utilizar sangre depletada de leucocitos desde finales de la década de los 90 para evitar algunas complicaciones que claramente estaban asociadas con la presencia de leucocitos: las reacciones febris no hemolíticas, la transmisión de citomegalovirus y la refractariedad a las plaquetas asociadas con la aloinmunización por antígenos leucocitarios. Esto ha impedido realizar algún estudio prospectivo que aclare la pregunta sobre si la transfusión de productos hemáticos leucorreducidos disminuye el riesgo de recurrencia tumoral.

Volumen transfundido y duración de almacenamiento: el metaanálisis del grupo Cochrane<sup>(9)</sup> muestra una relación directa entre el volumen transfundido y el riesgo de recurrencia. Sin embargo, también es probable que aquellos pacientes que recibieron más sangre fueran aquéllos con tumores más grandes o con mayor invasividad a estructuras vecinas, variables difíciles de controlar en estudios retrospectivos.

En relación con el tiempo de almacenamiento, los estudios en animales apoyan la teoría sobre la relación mayor tiempo, mayor riesgo<sup>(12)</sup>, algo que, sin embargo, en humanos no ha podido comprobarse<sup>(13)</sup>.

Infecciones y transfusión: éste es también un tema de controversia. Los estudios realizados en pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal que reciben sangre leucorreducida son contradictorios<sup>(14-16)</sup>. Los pacientes que muestran mayor beneficio son aquéllos sometidos a cirugía de corazón abierto, compleja, en donde los volúmenes transfundidos son considerables (> de 4 unidades). En este estudio, no sólo son más frecuentes las infecciones en los pacientes politransfundidos que reciben sangre no leucorreducida, sino también desarrollan con más frecuencia falla multiorgánica y tienen una mayor mortalidad<sup>(17)</sup>. Es probable que la transfusión de leucocitos en un sistema inflamatorio activado por el bypass cardiopulmonar genera una mayor producción de citokinas y radicales libres que generan daño orgánico y mayor mortalidad.

## CAMBIOS ASOCIADOS CON EL ALMACENAMIENTO<sup>(18-19)</sup>

El tiempo máximo de almacenamiento de los productos hemáticos puede ser hasta de 42 días y esto causa:

1. Alteraciones en el metabolismo de los eritrocitos: aunque son almacenados a 4 °C, el metabolismo no cesa por completo por lo que se agrega dextrosa al medio de almacenamiento. Esto provoca que se acumule ácido láctico en el sobrenadante. Otro cambio asociado con la baja temperatura son las alteraciones en la bomba de Na-K, lo que causa un incremento del K en el sobrenadante y además, el incremento del Na intracelular altera la forma y deformabilidad de los eritrocitos.
2. Estrés oxidativo: normalmente la oxihemoglobina sufre oxidación para formar metahemoglobina, la cual es rápidamente metabolizada a globina y hemina (que libera hierro). Estos dos generan radicales OH que oxidan los lípidos y proteínas de la membrana eritrocitaria. En presencia de un medio ácido estos pasos metabólicos se ven acelerados e impide que los mecanismos de protección puedan actuar.
3. Daño a la membrana celular: para ser eficiente, el eritrocito debe mantener su capacidad de estabilidad mecánica y deformabilidad. La membrana está compuesta de una bicapa lipídica intercalada con proteínas. La fosfatidilcolina normalmente se encuentra en la cara interna de la membrana, al envejecer el eritrocito se externaliza y es reconocida por el sistema reticuloendotelial para ser removido, y además, es altamente trombogénico. El colesterol de la membrana aumenta, lo que lo hace menos deformable. Las proteínas de la membrana más importantes son la *anion exchanger 1* o AE1, y las proteínas estructurales (espectrina y ankirina).

Los cambios metabólicos repercuten en la integridad y función del eritrocito:

- La mayor auto-oxidación incrementa los niveles de metahemoglobina que modifica a las proteínas de la membrana.
- La formación de hemina e hierro libre oxidan la membrana, externaliza a la fosfatidilcolina y aumenta la relación colesterol/fosfolípidos.
- Aumenta la formación de microvesículas (formadas por hierro y hemoglobina libres).

Todos estos cambios se traducen en: menor deformabilidad, incremento en las señales de envejecimiento (que llevan a una menor viabilidad pre- y postransfusión de los eritrocitos) y, aumento en la trombogenicidad y mayor consumo de óxido nítrico (que se traduce en riesgo de isquemia tisular y daño orgánico).

Viabilidad de eritrocitos: los cambios antes señalados provocan una menor viabilidad. Cuando se transfunde una unidad que tiene cuatro semanas almacenada, 25% de los eritrocitos son hemolizados y removidos en la primera hora. Esto satura al sistema reticuloendotelial para remover a todos estos eritrocitos «viejos» y disfuncionales. En teoría, al quedar saturado el sistema reticuloendotelial con esta función, existe el riesgo de que bacterias y células tumorales queden libres, lo que puede contribuir al incremento en infecciones postoperatorias y recidivas tumorales en pacientes oncológicos.

## EVIDENCIA CLÍNICA

Los estudios en voluntarios y los observacionales no han confirmado la hipótesis de que se incrementen las complicaciones derivadas del uso de sangre con mayor tiempo de almacenamiento. Algunos estudios retrospectivos que han mostrado efectos deletéreos con el uso de sangre más «vieja» pueden ser debido a resultados sesgados por el uso de esta sangre en pacientes más delicados. Los primeros estudios clínicos controlados eran pequeños y sin el suficiente poder estadístico para demostrar diferencias.

Sólo recientemente han sido publicados tres estudios prospectivos con mejor diseño: en el primero<sup>(20)</sup> se evaluó el uso de sangre «fresca» (promedio de 5 días) versus «vieja» (promedio de 15 días) en neonatos. No se observaron diferencias en la mortalidad ni en otro tipo de complicaciones infecciosas o no infecciosas. Una de las críticas a este estudio ha sido que la

sangre «vieja» no lo era tanto y que desconocemos que pudo haber sucedido con sangre de más días.

En el segundo estudio multicéntrico<sup>(21)</sup> realizado en pacientes en estado crítico, tampoco lograron observarse cambios en la mortalidad o en otras complicaciones entre los pacientes que recibieron sangre «nueva» (6 días promedio) versus «vieja» (22 días promedio). Ambos grupos recibieron sangre leucodepletada.

El tercer estudio multicéntrico prospectivo<sup>(22)</sup> fue realizado en pacientes sometidos a cirugías cardíacas complejas, en donde los pacientes parecerían más vulnerables por los volúmenes de transfusión requeridos, asociados al estado proinflamatorio provocado por el bypass cardiopulmonar. Los pacientes recibieron sangre «nueva» (promedio 7.8 días) o «vieja» (promedio de 28 días), toda la sangre fue leucodepletada. Sin embargo, en este estudio tampoco hubo diferencias significativas en la mortalidad, en el desarrollo de falla multiorgánica, en la estancia en la UTI ni en la estancia hospitalaria. Esto contrasta con los hallazgos del estudio antes señalado<sup>(17)</sup> de Bilgin y cols. La diferencia principal, es que el grupo que mostró más complicaciones infecciosas en ese trabajo había recibido sangre no leucodepletada, por lo que parece que los leucocitos sí juegan un papel importante en la tendencia a desarrollar infecciones.

Por los resultados de los estudios, al parecer, los cambios observados por el paso de los días a nivel de laboratorio, pueden ser de consecuencias clínicas limitadas.

## REFERENCIAS

1. Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, Elzi DJ, Dickey WO, Podlosky L, et al. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood*. 2003;101:454-462.
2. Gajic O, Rana R, Winters JL, Yilmaz M, Mendez JL, Rickman OB, et al. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:886-891.
3. Clifford L, Jia Q, Subramanian A, Yadav H, Wilson G, Murphy S, et al. Characterizing the epidemiology of postoperative transfusion-related acute lung injury. *Anesthesiology*. 2015;122:12-20.
4. Gillis BM, Looney MR, Gropper MA. Reducing noninfectious risks of blood transfusion. *Anesthesiology*. 2011;115:635-649.
5. Müller MCA, van Stein D, Binnekade JM, van Rhenen DJ, Vlaar APJ. Low-risk transfusion-related acute lung injury donor strategies and the impact on the onset of transfusion-related acute lung injury: a meta-analysis. *Transfusion*. 2015;55:164-175.
6. Kopko P, Marshal CS, Mackenzie MR, Holland PV, Popovsky MA. Transfusion-related acute lung injury. Report of a clinical look-back investigation. *JAMA*. 2002;287:1968-1971.
7. Opelz G, Sengar DP, Mickey MR, Terasaki PI. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc*. 1973;5:253-259.
8. Cata JP, Wang H, Gottumukkala V, Reuben J, Sessler DI. Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth*. 2013;110:690-701.
9. Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD005033.
10. van Hilten JA, van de Watering LM, van Bockel JH, et al. Effects of transfusion with red cells filtered to remove leucocytes: randomized controlled trial in patients undergoing major surgery. *Br Med J*. 2004;328:1281.
11. Lange MM, van Hilten JA, van de Watering LM, et al. Leucocyte depletion of perioperative blood transfusion does not affect long-term survival and recurrence in patients with gastrointestinal cancer. *Br J Surg*. 2009;96:734-740.
12. Atzil S, Arad M, Glasner A, et al. Blood transfusion promotes cancer progression: a critical role for aged erythrocytes. *Anesthesiology*. 2008;109:989-997.
13. Mynster T, Nielsen HJ. Storage time of transfused blood and disease recurrence after colorectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum*. 2001;44:955-964.
14. Houbiers JGA, Brand A, van de Watering LMG, et al. Randomised controlled trial comparing transfusion of leukocyte-depleted or buffycoat-depleted blood in colorectal cancer. *Lancet*. 1994;344:573-578.
15. Jensen LS, Kissmeyer-Nielsen P, Wolff B, et al. Randomised comparison of leucocyte-depleted versus buffy-coat-poor blood transfusion and complications after colorectal surgery. *Lancet*. 1996;348:841-845.
16. Titlestad IL, Ebbesen LS, Ainsworth AP, et al. Leukocyte-depletion of blood components does not significantly reduce the risk of infectious complications. *Int J Colorectal Dis*. 2001;16:147-153.

17. Bilgin YM, van de Watering LMG, Eijsman L, Versteegh MIM, Brand R, van Oers MHJ, et al. Double-blind, randomized controlled trial on the effect of leukocyte-depleted erythrocyte transfusions in cardiac valve surgery. *Circulation.* 2004;109:2755-2760.
18. Orlov D, Karkouti K. The pathophysiology and consequences of red blood cell storage. *Anaesthesia.* 2015;70:29-37.
19. Luten M, Roerdinkholder-Stoelwinder B, Schaap NP, de Grip WJ, Bos HJ, Bosman GJ. Survival of red blood cells after transfusion: a comparison between red cells concentrates of different storage periods. *Transfusion.* 2008;48:1478-1485.
20. Fergusson DA, Hébert P, Hogan DL, et al. Effect of fresh red blood cell transfusions on clinical outcomes in premature, very low-birth-weight infants: the ARIPI randomized trial. *JAMA.* 2012;308:1443-1451.
21. Lacroix J, Hébert PC, Fergusson DA, Tinmouth A, Cook DJ, Marshall JC, et al. Age of transfused blood in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2015;372:1410-1418.
22. Steiner ME, Ness PM, Assmann SF, Triulzi DJ, Sloan SR, Delaney M, et al. Effects of red-cell storage duration on patients undergoing cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2015;372:1419-1429.