



Casos clínicos

Efectos nocivos de la transfusión de algunos componentes de la sangre

Héctor Rodríguez Moyado *

Resumen

El plasma fresco congelado es causa de efectos nocivos inmediatos que pueden tener consecuencias graves. Los concentrados eritrocitarios y los plaquetarios, aunque con baja frecuencia, causan la enfermedad de injerto contra hospedero de pronóstico grave. El plasma fresco se emplea en recambio plasmático terapéutico, en transfusión masiva como fuente de factores de coagulación y en pacientes con hemorragia secundaria a dosis o efecto excesivo de anticoagulantes cumadínicos, como fuente de complejo protrombínico. La sobrecarga del volumen sanguíneo es una complicación grave, en particular en pacientes con predisposición, como los mayores de 60 años. Su indicación clínica, en base a la prolongación del tiempo de protrombina, es factor de iatrogenia, al omitir la evaluación clínica de ausencia o presencia de hemorragias. Es indispensable el diagnóstico diferencial con la insuficiencia respiratoria atribuida a transfusión (TRALI: Transfusion Related Lung Injury), que distrae al médico tratante y puede retrasar la terapéutica apropiada para aliviar la sobrecarga circulatoria. Otra complicación

Abstract

Fresh frozen plasma transfusion has been related with immediate risk with possible patient's severe consequences. Concentrated the erythrocytes and platelet concentrated may produce graft versus host disease. Fresh frozen plasma is currently employed in: Therapeutic plasma exchange, As a repository of blood coagulation factors in massive transfusion, In case of excessive effect of coumadine anticoagulant, as a source of prothrombinic complex. Blood volume transfusion overload is a serious hazard, particularly in predisposed patients receiving oral anticoagulants. Prothrombin coagulation prolongation time, as isolated factor for plasma transfusion indication is iatrogenic if omission of hemorrhagic clinical evaluation is done. Differential diagnosis of transfusion overload and transfusion related lung injury is mandatory, since it may produce delay in therapeutic measures for a timely relief. Graft versus host disease transfusion related, occurs in predisposed patients as children with immunological deficiency and immunological competent adults. Several

Abreviaturas

TPP: Tiempo de protrombina del plasma, TPTa: Tiempo parcial de tromboplastina activada, PFC: Plasma fresco congelado, CE: Concentrado eritrocitario, CP: Concentrado plaquetario, FOM: Falla orgánica múltiple, EICH-T: Enfermedad de injerto contra hospedero por transfusión, TACO: Del inglés Transfusión Associated Circulatory Overload (Sobrecarga circulatoria), TRALI: Del inglés Transfusion Related Acute Lung Injury (Daño Pulmonar Agudo por Transfusión), MO: Médula ósea.

* Hematólogo Certificado, Fundador y Director del Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS durante el lapso de 1962-1997.

grave de la transfusión es la enfermedad de injerto contra hospedero relacionada con concentrados de eritrocitos o de plaquetas, secundario a la presencia de células mononucleares viables en el componente transfundido. Ocurre en pacientes con predisposición: niños con deficiencia inmunológica congénita o por quimioterapia y en adultos inmunocompetentes. Se transcriben varios casos clínicos reportados en la literatura médica que ilustran la necesidad de un diagnóstico oportuno diferencial entre sobrecarga circulatoria e insuficiencia respiratoria por transfusión.

Palabras clave: Sobrecarga cardíaca por transfusión, enfermedad de injerto contra hospedero por transfusión.

clinical cases are transcribed from medical literature which clinical characteristics obligated a differential diagnosis between transfusion related lung injury and transfusion overload. The serious risk consequences of transfusion graft versus host disease are very well illustrated in several cases. So in both syndromes it is mandatory a rigorous clinical evaluation in order to prevent the circulatory overload or to made a timely diagnosis of graft versus host disease.

Key words: Transfusion related circulatory overload, graft versus host disease transfusion related.

De los varios componentes: concentrado eritrocitario (CE), plasma fresco congelado (PFC) y concentrados plaquetarios (CP), el PFC ocupa un lugar prominente como causal de efectos nocivos inmediatos. Los CE y los concentrados plaquetarios son causa poco frecuente, pero de pronóstico grave, de la enfermedad de injerto contra hospedero por transfusión (EICH-T).

El PFC se emplea en varias circunstancias clínicas; las más trascendentes son:

- Como elemento de restitución del volumen sanguíneo en el recambio plasmático terapéutico, mediante aféresis por ejemplo: *Miastenia gravis*, hiperleucocitosis con leucostasis en leucemia aguda, síndrome de Goodpasture, etc.
- Tratamiento de la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) con la técnica de recambio plasmático.
- Como fuente de factores de coagulación en pacientes con coagulopatía por transfusión masiva.
- Como fuente de complejo protrombínico en pacientes con hipoprotrombinemia y hemorragia activa por dosis excesiva de anticoagulantes coumadínicos (Ej. warfarina).

- En pacientes que en el preoperatorio de cirugía menor o mayor, presentan resultados en las pruebas de protrombina (TPP) y/o de tromboplastina parcial activada (TPTa) mayores de 1.5 veces el testigo normal; en particular, para el TPP se recomienda el uso de reactivos que cuentan con certificación internacional de referencia (INR: International Normalized Ratio).

La transfusión de plasma es de utilidad en otras entidades clínicas como la coagulación intravascular diseminada y la insuficiencia hepática grave.

Uno de los riesgos importantes de la transfusión del plasma observado durante su uso terapéutico, es la sobrecarga del volumen sanguíneo, particularmente en los pacientes que reciben anticoagulantes y que son transfundidos en base a resultados de las pruebas de laboratorio, durante el preoperatorio de cirugía menor o mayor. La recomendación de transfundir 10 a 20 mL/kg de peso corporal significa la corrección teórica de 25 a 50% del déficit de algunos factores del complejo protrombínico; el volumen plasmático aumenta en la misma proporción. Esto justifica el tomarlos en cuenta para evitar riesgos, particularmente cuando el paciente no

está con hemorragia activa que afecta el volumen sanguíneo.

Otra observación importante es que a pesar del cálculo teórico para aumentar los niveles de concentración de los factores que producen prolongación del TPP y TPTa, la mejoría en estas pruebas después de la transfusión de PFC, frecuentemente es ínfima o nula, es decir, no se normalizan.¹

Otro riesgo atribuible a la transfusión de PFC es la insuficiencia respiratoria aguda o daño agudo pulmonar (TRALI: Transfusion Related Acute Lung Injury). Estos casos se han relacionado con la transfusión de componentes de la sangre que tienen gran proporción de plasma.² El riesgo de TRALI es teóricamente mayor cuando se transfunde gran cantidad de plasma, como en el caso de la transfusión masiva. Sin embargo, como esto ocurre frecuentemente en pacientes traumatizados, paradójicamente el plasma favorece una menor mortalidad y un menor riesgo de falla orgánica múltiple. En los pacientes no traumatizados, el riesgo de TRALI es casi tres veces mayor.^{3,4}

El empleo de la restitución de volumen con PFC en los varios procedimientos de recambio plasmático, en general, tiene mayores beneficios que riesgos; su empleo actual en la PTT significa una reducción en la concentración de inhibidores circulantes de la proteasa ADAMTS 13 y aporta la enzima que contiene el plasma.^{5,6}

En su aplicación como medida correctiva o preventiva de sangrado por efecto excesivo de warfarina, la transfusión de plasma es benéfica en pacientes con hemorragia cerebral, en tanto produce una reducción significativa de la mortalidad.

En pacientes de 60 años o más, el riesgo de sobrecarga de volumen sanguíneo por transfusión de plasma es mayor, con una tendencia al aumento de la mortalidad.³

En el *cuadro I* se observa una estadística en relación con estos efectos nocivos; en Unidades

Cuadro I. Efectos nocivos de la transfusión de componentes, en pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos (UCI's), (5,044 CE (58.1%); 2,745 PFC (31.6%); 885 CP (10.2%).⁷

8,902 transfusiones en 1,352 pacientes con riesgo:

- 99 con insuficiencia respiratoria aguda en las 6 horas siguientes
- 49 con edema pulmonar
- 25 con TACO, 1 por 356 transfusiones
- 7 pacientes con TRALI, 1 por cada 1,271 transfusiones
- 17 posible TRALI, 1 por cada 534 transfusiones

de Cuidados Intensivos (UCI)⁷ es muy trascendente porque permite distinguir la importancia del número de transfusiones de PFC y de la proporción de efectos nocivos como la insuficiencia respiratoria aguda.⁷

En otros estudios, Robillard y cols.^{8,9} destacan la incidencia de TACO, cuya proporción en un total de 1,746 eventos adversos por transfusión es de 38.7% y de TRALI de 13.5%. Cuando se analizaron 730 casos de TACO, el 60.3% ocurrió en mujeres, y de estas pacientes, las más afectadas fueron las de mayor edad (60 a 69 años: 18.2%, 70 o más años: 65.8%).⁹

El abuso en la transfusión de PFC ha sido demostrado en México en 1999 por Pita-Ramírez L y cols., en una proporción de 96.23% de 229 casos de un hospital general;¹⁰ en un grupo de hospitales públicos y privados de un total de 155 PFC, 93 (69%) fueron valorados como inadecuadamente indicados.¹¹

La proporción del empleo de unidades de PFC en varios países¹² contrasta con la que se emplea en el valle de México (*Cuadro II*).

Dada la magnitud del empleo del plasma en el valle de México, es necesario un programa educativo a largo plazo en nuestro país, a fin de abatir la transfusión inadecuada del plasma, como el publicado recientemente,¹³ desarrollado en un máximo de 10 años y en el que finalmente se recomendó no transfundir PFC si el INR era de < 2 en pacientes sin hemorragia (con y sin war-

Cuadro II. Proporción del empleo de los componentes de la sangre en varios países.

Periodo	1980-2001	2000-2003	2001-2002	2002	2009-2010*
Componente	EUA	Inglaterra	Australia	Dinamarca	V. de México
CE	71.53	85.8	77.02	84.6	40.5-56.8
PFC	20.24	10.31	14.66	8.07	25.7 -30.21
CP	8.21	3.87	8.31	7.32	33.6 -12.98

* 12 meses de 2009 + 6 meses de 2010. Datos de los Bancos Centrales de Sangre del Instituto Mexicano del Seguro Social.

farina). Con este programa, en los últimos siete años se observó una declinación paulatina en el empleo de PFC de aproximadamente 85%.¹³

Los siguientes casos clínicos ejemplifican situaciones en las que la transfusión de plasma puede ser causa de morbilidad o mortalidad.

Caso I

Diabético juvenil de 46 a. con daño renal moderado, ingresa por sangrado crónico por hemorroides. En la exploración física se observa: disnea de esfuerzo, peso de 100 kg, estatura de 1.75 m, TA 130/80, respiraciones 20 x min, temperatura 37 °C; hemorroides extensos rojizos con sangrado; se programa para hemorroidectomía. Datos de laboratorio: Hb 6.0 g/dL, HT 19%, CMHb 28 pg, VGM 69 fL, CMHbC 31%; leucocitos 8200/mL, plaquetas 356,000/ μ L, TP 20 seg., TPP 20 seg., INR 1.6, TPTa 32 seg. Se le transfunden dos unidades de PFC de 250 mL; durante los primeros mL del segundo PFC, presenta disnea, pulso 136 por minuto, frecuencia respiratoria 36 por minuto, TA 180/105, tos, cianosis labial, enfriamiento y sudoración y opresión precordial. Estertores pulmonares y distensión de venas yugulares. Se le suministra O₂ por intubación, muere 6 horas después.

Caso II

Masculino de 79 a. Se presenta por fatiga y diarrea con sangre, con antecedente de recibir

warfarina durante un mes por infarto subendocárdico; se obtienen los siguientes datos clínicos: pulso 60 x min, TA 110/50, respiraciones 20 x min, temperatura 36 °C, oximetría de pulso 99%, Ht 26.8%, INR/TPP 9.8, Rx de tórax normal. En las siguientes 24 horas recibe: 500 mL de solución salina, 3 CE, 2 PFC, furosemida 80 mg I.V. y 5 mg de vitamina K oral; 48 h después su INR fue de 1.9 y su Ht de 32%. Como preparación para endoscopia gástrica y colónica, se transfunden 2 PFC, después de recibir 90 mL del segundo PFC, presenta escalofrío, disnea, pulso 90 x min, TA 160/60 (previa 150/70), temperatura 37.8 °C, oximetría de pulso 92%; se le aplica O₂ nasal a 2 L/min, mejora en el curso de 2 horas. Se investiga presencia de anticuerpos antileucocitos en el plasma de cada uno de los donadores, el primero resulta positivo (mujer) el segundo negativo (varón). Diagnóstico: Posible TRALI.¹⁴

Caso III

Hombre de 72 a., diabético, hipertenso, con enfermedad arterial coronaria y vascular periférica; ingresa para trombectomía por oclusión de injerto entre arteria femoral derecha y tibial anterior. Recibe numerosos medicamentos, entre los que se incluye warfarina. Su INR/TPP es de 2.0, se prescriben 2 unidades de PFC, después de transfusión de 100 mL de la primera unidad, presenta disnea, se interrumpe la transfusión, su saturación de oxígeno es de 60%, presenta hipotensión,

es intubado y se le aplican vasopresores. En la Rx. de tórax presenta opacidades pulmonares bilaterales; en el ecocardiograma se observa un equilibrio del estado de líquidos y reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (10-15% comparada con 50% previa a la transfusión); no se obtiene respuesta al tratamiento, expira varias horas después. Se documentó descenso de la cifra de leucocitos de $10.6 \times 10^9/L$ a $7.5 \times 10^9/L$ con neutrófilos de 74 y 57% respectivamente. En la autopsia, se encontró edema pulmonar difuso, agregados de neutrófilos diseminados en vasos y alvéolos pulmonares, en corazón, hígado, cerebro y riñones. El plasma transfundido procedía de una mujer múltipara con anticuerpos anti-HLA clases I y II sin anticuerpos antineutrófilos; los autores comentan: «Este caso es evidencia de que el TRALI es una enfermedad sistémica que afecta órganos vitales.»¹⁵

Caso IV

Hombre de 75 a. con historia de diabetes, hipertensión, enfermedad coronaria arterial, con remplazo de válvula aórtica. Ingresa con INR > 8 por coumadina. Se le encuentran enzimas hepáticas elevadas y colédoco dilatado.

Se plantea colangiopacreatografía endoscópica retrógrada se le transfunde un PFC, presenta hipertensión: 221/110 (145/85 previa); 30 minutos después, presenta insuficiencia respiratoria aguda (IRA) con 89% de saturación de O_2 a pesar de oxigenoterapia. Sin respuesta al tratamiento medicamentoso, se le instala ventilación mecánica, la saturación de O_2 es < 90%. Presenta secreción bronquial copiosa y una Rx de tórax muestra edema pulmonar bilateral. No responde a medidas de reanimación, fallece 4 horas después de la transfusión.

Se hace diagnóstico de TRALI en tanto el PFC correspondió a una donadora múltipara (tres gestas) con anticuerpos HLA I y II, compatibles con el fenotipo HLA del paciente.¹⁶

Caso V

Hombre de 65 a. que durante la transfusión de un segundo CE, aparentemente por diagnóstico de anemia severa, presenta síntomas de insuficiencia respiratoria; se interrumpe la transfusión. En Rx de tórax tomada 90 min después presenta opacidades parciales pulmonares difusas con imagen de corazón en límites superiores a lo normal.

Se le instala ventilación mecánica; en la aspiración se obtiene líquido espumoso de color rosado. Tiene troponina elevada y en el ECG imagen de infarto reciente. Cuatro meses antes, fracción de eyección normal en el ecocardiograma (60%). Se plantea diagnóstico de TRALI.

En días siguientes presenta diuresis abundante, mejoría en la Rx de tórax y reducción de los requerimientos suplementarios de O_2 . Tiene niveles de péptido natriurético cerebral (PNC) elevados (> 5,000 pg/mL) y descenso del nivel de troponina (3.66 a 1.53 $\mu g/mL$).

Se clasifica como insuficiencia cardíaca congestiva, en tanto los niveles de PNC tienen un alto nivel predictivo de disnea por insuficiencia cardíaca congestiva.¹⁷

Comentarios

En estos cinco casos, la transfusión de componentes de la sangre (PFC) ocasiona síndrome de insuficiencia respiratoria aguda diagnosticada durante o después de la transfusión. En el primer caso se destaca la prescripción de PFC como medida de prevención de sangrado por un INR de 1.6; la transfusión, aparentemente, ocasiona sobrecarga circulatoria en un paciente con anemia crónica (por hemorragia: probable carencia de hierro), que fallece por insuficiencia cardíaca congestiva. En el caso II, también, es muy sugestiva la sobrecarga circulatoria en un paciente con gran afectación por el efecto de la warfarina (INR de 9.8) que motivó la prescripción

en exceso de líquidos y componentes celulares transfundidos, y que probablemente desencadenó edema agudo pulmonar; el hallazgo de anticuerpos anti-HLA en uno de los plasmas transfundidos es un factor concomitante más que una causa del edema pulmonar. En el caso III, nuevamente la observación de un INR de 2.0 determina la transfusión de PFC que ocasiona insuficiencia respiratoria pulmonar; este caso fue considerado como evidencia de que «el TRALI es una enfermedad sistémica que afecta órganos vitales», aunque los datos son contrastantes porque el diagnóstico se basa en que el plasma transfundido procedía de una mujer múltipara con anticuerpos anti-HLA I y II sin anticuerpos antineutrófilos; esto es muy sugestivo de que la observación en la autopsia de agregados de neutrófilos en los vasos de varios órganos corresponde a lo que se ha descrito clínicamente como falla orgánica múltiple (FOM). En el caso IV nuevamente, en relación con un procedimiento de diagnóstico invasivo en un paciente con INR > 8 pero sin evidencia de sangrado, se transfunde con un PFC que desencadena la IRA que lleva a la muerte de este paciente de 75 años, altamente vulnerable por su afectación cardiovascular. En el caso N° V el diagnóstico de anemia severa incita al médico tratante a transfundir 2 CE que también da lugar a IRA y a un nuevo infarto del miocardio; el planteamiento de TRALI fue cambiado retrospectivamente por el de insuficiencia cardíaca congestiva en base a la dosificación del péptido natriurético cerebral¹⁷ que se encontró elevado en las muestras tomadas durante la estancia hospitalaria del paciente; la evolución del enfermo esta más de acuerdo con el último diagnóstico. La investigación de los donadores del plasma, ambos masculinos, no demostró presencia de anticuerpos anti-HLA ni antigranulocitos.

En resumen, estos cinco casos pueden ser anecdóticos pero sugieren fuertemente que la prescripción de plasma para compensar un INR

prolongado, incluso en grado mínimo, incitan al médico tratante a prevenir una hemorragia grave, lo que resulta en una iatrogenia. Al menos en tres de los cinco casos, después de la transfusión, se produce hipertensión arterial; éste es un signo frecuente de sobrecarga cardíaca.⁹

Conviene, por lo tanto, evitar la prescripción preoperatoria de plasma en pacientes con INR de 2 a 4 sin sangrado activo evidente y reservar el plasma, para transfusión durante el operatorio en el caso de que la magnitud de la hemorragia sea importante en la apreciación del cirujano y/o anestesiólogo.

El empleo de cifras para valores normales o alterados en las pruebas de laboratorio, para la valuación de la hemostasia, se utiliza corrientemente para distinguir los límites de normalidad.

Para evaluar el efecto anticoagulante de los coumadínicos se ha planteado que se debe alcanzar un valor del INR de 2 a 4 veces el del testigo normal. Cuando se emplean estas pruebas como preoperatorias, el valor de 1.5 o mayor que el del testigo normal, se toma como umbral para prescribir la transfusión de PFC como medida preventiva para evitar el sangrado excesivo durante el acto quirúrgico.^{18,4}

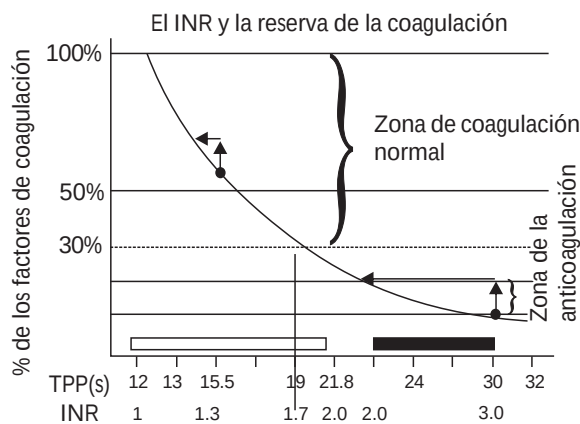
Las pruebas de coagulación tienen como fin identificar los factores que pueden estar alterados en el mecanismo de la misma; esto es, hacer el diagnóstico básico de deficiencia de complejo protrombínico (tiempo de coagulación de la protrombina del plasma) o de factores que intervienen en la activación de factor X (tiempo de coagulación de la tromboplastina parcial activada).

Particularmente, en la valoración del TPP ha sido planteado un esquema que facilita la identificación de los niveles de riesgo cuando el tiempo de coagulación es prolongado (*Figura 1*).

Durante la coagulación se activa la trombina y se consumen los factores relacionados: plaquetas, protrombina y fibrinógeno; durante la producción del coágulo, los coumadínicos afectan

varios de los factores que promueven la producción de la protrombina, lo que hace que el paciente tenga un impedimento para la activación de la trombina y la formación del coágulo.

En la *figura 1* se relaciona el TPP en segundos y el INR con la zona de anticoagulación, que resulta relativamente amplia (2.2 a 3). Esta estimación numérica debe relacionarse con la condición clínica, esto es: sólo cuando se excede el límite mayor (INR = 3) se presenta hemorragia



TPP(s) = Tiempo de protrombina del plasma en segundos. INR = Proporción de la prolongación del tiempo de coagulación según índice de referencia internacional.

Figura 1. Relación entre el TPP/INR y el nivel de los factores de coagulación (tomado de Dzik WH).¹

y es recomendable interrumpir temporalmente o diferir la administración del anticoagulante, suministrar plasma a dosis y ritmo de aplicación concordantes con la condición física y cardiovascular del paciente¹⁸ para prevenir el agravamiento de la hemorragia y riesgos mayores (TACO).

Recientemente, Roback y cols.³ plantearon las guías para transfusión de PFC; para el efecto, las evidencias se graduaron en calidad y fortaleza en el grado de recomendación, conforme a lo que se anota en el *cuadro III*.

Los grados de recomendación para la transfusión de PFC pueden resumirse conforme a preguntas específicas planteadas por Roback y cols.³ en la forma siguiente:

- ¿Se debe emplear en pacientes traumatizados que requieren transfusión masiva?
Recomendación (R) = Se sugiere (evidencia moderada)
- ¿La relación PFC/CE en transfusión a pacientes traumatizados que la reciben en forma masiva debe ser de 1:3 o mayor? *
R = No se recomienda (evidencia baja)
- ¿Debe hacerse en pacientes quirúrgicos o traumatizados en ausencia de transfusión masiva?
R = No se recomienda (evidencia muy baja)

Cuadro III. La evidencia como fundamento para la formulación de guías en la práctica clínica.³

Calidad

Alta: Confiable, sin posibilidad de cambio

Moderada: Requiere de mayor número de investigaciones para tener un impacto importante en la confiabilidad

Baja: Requiere necesariamente de mayor investigación para tener un impacto importante en la confiabilidad y poder cambiar en su eficiencia

Muy baja: Con eficiencia dudosa

Fortaleza en el grado de recomendación

Fuerte (se recomienda): Todos los expertos la recomiendan

Débil (se sugiere): La mayoría de los expertos la recomiendan, aunque una minoría sustancial no lo hacen

Incierta (no se recomienda): La opinión del grupo de expertos no se define específicamente en pro o en contra, sólo la aceptan en el contexto de investigación

- ¿Debe hacerse en pacientes que reciben anticoagulante (coumadínicos) que presentan hemorragia intracraneal?
R = Se sugiere (evidencia baja)
- ¿Debe hacerse para neutralizar el efecto anticoagulante en ausencia de hemorragia intracraneal?
R = No se recomienda (evidencia muy baja)
- * En estudios recientes se ha manejado que la relación PFC/CE en pacientes traumatizados que reciben transfusión masiva debe ser, como mínimo 1:3 o mayor, para evitar el riesgo de una coagulopatía.¹⁸

Es importante destacar que en opinión de los autores de las guías para la transfusión de PFC, éstas no pretenden sustituir el juicio del clínico en pacientes o situaciones clínicas especiales.

Enfermedad de injerto contra hospedero

Otro efecto nocivo inmediato trascendente de la transfusión es la enfermedad de injerto contra hospedero; no es una complicación frecuente: se han mencionado cifras menores de 0.1% de las transfusiones en pacientes con riesgo, aunque en general no se tiene información de su frecuencia real. Después de la implantación de la irradiación de la sangre como medida preventiva, en el Reino Unido se ha observado ausencia de casos por lapsos prolongados.¹⁹

En los siguientes resúmenes clínicos se ilustra la EICH secundaria a transfusión alogénica por sangre procedente de donadores familiares directos del paciente.

Caso 1

Mujer de 23 a. que ingresa en julio de 2004 durante el postparto por presentar rash maculopapular, fiebre e ictericia. En la 37ª semana de gestación le transfundieron 3 unidades de

sangre fresca total proveniente de un hermano y dos primos, por tener Ht de 21.4%.

Referida al hospital de tercer nivel con Dx de probable infección viral o LES. Se le encontró pancitopenia: Ht 32.7%, Hb 8.8 g/dL, leucocitos $0.8 \times 10^9/L$, plaquetas $43 \times 10^9/L$; ALT 737 UI/mL, AST 238 UI/mL, DHL 1178 UI/mL, bilirrubina total 10.9 mg/dL.

En biopsia y aspirado de MO y biopsia de piel, se encuentran datos compatibles con EICH aguda grado II. Se le trató con antibiótico de amplio espectro, metilprednisolona, G-CSF, etc. El fenotipo HLA I y II de la paciente resultó con un haplotipo compartido con el hermano homocigoto.

Murió al noveno día de choque séptico y FOM. Hemocultivo: *C. albicans*.²⁰

Caso 2

Mujer de 70 a. admitida en el Departamento de Emergencias en julio de 2005 con alteración de la consciencia y rash observado en los cinco días previos que no respondió a los antihistamínicos. Dos semanas antes recibió cinco unidades de sangre fresca donada por sus familiares descendientes, por cirugía de bypass coronario.

Se internó en la UCI por hipotensión e hipoxia, con rash macular eritematoso generalizado y estertores basales pulmonares = choque séptico grave y FOM. Datos de laboratorio: Ht 35%, Hb 10 g/dL, leucocitos $1.6 \times 10^9/L$, plaquetas $29 \times 10^9/dL$, ALT 215 UI/mL, AST 180 UI/mL, DHL 1501 UI/mL, bilirrubina total 0.89 mg/dL.

Estudios para infección viral negativos, biopsia de piel compatible con EICH grado III. Biopsia de MO con hipocelularidad. Recibió antibióticos de amplio espectro metotrexato y metilprednisolona.

Murió a las 36 h de su admisión. En el cultivo de sangre creció: *C. albicans*.²⁰

Entre otros ejemplos de la literatura se destacan casos clínicos observados en niños.²¹

Caso 3

Niña de 5 a. que cursa con leucemia aguda linfoblástica, se presenta con fiebre y letargia observada desde la noche anterior, después de recibir quimioterapia de intensificación por cinco días con las siguientes drogas: daunorrubicina, citarabina, etoposido, tioguanina y dexametasona. Hasta el momento, en primera remisión de 18 semanas de duración, en el examen físico sólo se le encuentra febril sin características de focalización; se encuentran Hb 95 g/L de leucocitos $0.04 \times 10^9/L$, plaquetas de $8 \times 10^9/L$; la química sanguínea, que incluye pruebas hepáticas y renales, es normal. Por la neutropenia febril se le inicia cefotaxima IV y amikacina. Al tercer día de hospitalización, se transfunde un concentrado eritrocitario por anemia de 69 g/L. En el hemocultivo se desarrollan *Streptococcus pneumoniae* y *Escherichia coli*, ambos sensibles a los antibióticos administrados. En el cuarto día, la fiebre desaparece; la niña, aparentemente se muestra en recuperación hasta el día 9 cuando presenta fiebre severa y rash eritematoso maculopapular en tronco que se extiende después a palmas y plantas. Simultáneamente presenta evacuaciones pastosas y se observa ictericia. En una nueva biometría, se encuentra hemoglobina de 82 g/L, leucocitos de 0.1×10^9 y plaquetas de $11 \times 10^9/L$; la bilirrubina total es 8.4 mg/dL, con fracción conjugada de 7 mg/dL. Se plantea la posibilidad de EICH por transfusión, se le hace biopsia de piel en la que se diagnostica EICH grado II. Se le administra metilprednisolona IV 30 mg/kg/día por 3 días. Se recupera dramáticamente en 48 h; se le administra la metilprednisolona por 3 meses al final de los cuales se reduce la dosis paulatinamente.²¹

Caso 4

Niño de 6 a. con diagnóstico de anemia aplásica severa, tratada con globulina antitímocito,

seguida de ciclosporina por 6 meses. Se presenta espontáneamente a consulta por fiebre, palidez y sangrado gingival; en el examen físico se encuentran palidez severa y sangrado de piel y mucosas. En la citología hemática se encuentra Hb de 62 g/L, leucocitos de $2.5 \times 10^9/L$ con 0.625 neutrófilos y plaquetas de $18 \times 10^9/L$; se le administran cefotaxina y amikacina, se transfunden 2 unidades de glóbulos rojos y 1 de concentrado plaquetario. Al día 8 de su ingreso presenta fiebre alta, rash eritematoso maculopapular generalizado que incluye palmas y plantas; 2 días después presenta diarrea. La pancitopenia persiste y se encuentra además bilirrubina de 3.5 mg/dL con fracción conjugada de 2.1 mg/mL. Por biopsia de piel se diagnostica EICH grado II. Se le administra un bolo de metilprednisolona; se continúa con prednisolona oral; sin embargo, se deteriora progresivamente y fallece la siguiente noche por infección y sangrado.²¹

Caso 5

Niño de siete meses bien desarrollado, sin antecedentes de infecciones; ingresa a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica por sepsis debida a neumococo y que se complica con una bronquiolitis por adenovirus. Se le coloca ventilación mecánica; se le inician 4 miligramos/kg/día de hidrocortisona; en los días 2 y 7 se le transfunden 10 mL/kg de glóbulos rojos leucorreducidos no irradiados de sangre de menos de 5 días de almacenamiento del mismo donador. En el día 14 presenta fiebre, rash generalizado con maculas eritematosas coalescentes que involucran palmas y plantas; se le trata como reacción tóxica a drogas con 3 mg/kg/día de metilprednisolona (se retiran las drogas sospechosas: vancomicina y cefotaxina). Se le traslada a la sala general de pediatría, en donde permanece con oxígeno y en donde se observa progreso del rash con áreas de pápulas eritematosas. En el día 40 reingresa a la Unidad

de Cuidados Intensivos por rash severo, sepsis e insuficiencia respiratoria. Se le hacen estudios por PCR y cultivo para enterovirus, Epstein-Bar, citomegalovirus, herpes VI, VII y VIII, varicela zoster, jc BK; todos resultaron negativos. Se planteó el diagnóstico de inmunodeficiencia complicada con EICH. Los estudios inmunológicos dirigidos confirman el diagnóstico de inmunodeficiencia combinada. Se inicia tratamiento profiláctico antibacteriano y antifúngico, así como suministro de inmunoglobulina; el paciente evoluciona bien. Los estudios de quimerismo confirman la presencia de linfocitos ajenos, en una proporción de 16% de la cuenta total. Se demuestra que los linfocitos ajenos proceden del donador de glóbulos rojos. La ausencia de otras manifestaciones características del síndrome de EICH por transfusión y el resultado de la biopsia en la que se encontró parakeratosis y necrosis de keratinocitos, con infiltración de linfocitos y ausencia de infiltración por eosinófilos, da lugar al diagnóstico de EICH por transfusión, atenuado. Se inicia el tratamiento con ciclosporina (a niveles de 150-250 mg/mL); la corticoterapia se reduce, hay mejoría clínica progresiva con desaparición del rash y del quimerismo después de 1 mes. A la edad de 14 meses es dado de alta de la Unidad de Cuidados Intensivos aún con tratamientos con ciclosporina y corticoterapia sin presentar manifestaciones de EICH.²²

Comentarios

La enfermedad de injerto contra hospedero por transfusión se caracteriza por la aparición de signos y síntomas después de un lapso de 2 a 30 días posteriores a la transfusión. El cuadro clínico se manifiesta por fiebre y lesiones cutáneas que pueden variar entre rash, máculas eritematosas y en casos muy graves de ampollas hemorrágicas. Las manifestaciones cutáneas pueden simular reacciones por drogas. La sintomatología incluye diarrea que puede ser muy abundante. En las

pruebas hepáticas se encuentran alteración de las transaminasas, elevación de la fosfatasa alcalina y elevación de la bilirrubina directa. La mortalidad puede alcanzar a más del 90% de los casos.²³

La patogenia implica la agresión de las células inmunológicas del donador (linfocitos T, monocitos), las que en los pacientes susceptibles no son rechazadas como ocurre generalmente en las transfusiones de la mayoría de los pacientes. Los pacientes pueden ser inmunocompetentes con deficiencia inmunológica congénita o adquirida.

En los casos aquí presentados, dos de ellos (casos 3 y 5) sobrevivieron; los autores que los publicaron los clasifican como «casos atenuados no letales»; ambos son pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con corticosteroides y antiinfeccioso. En los tres casos restantes, a pesar de ser pacientes con probable sistema inmunológico estable y competente, sucumbieron a la agresión de las células inmunológicas incompatibles transfundidas. En el caso 2, al tratarse de un paciente con leucemia aguda en tratamiento con quimioterapia y durante una remisión prolongada, puede plantearse el que sus células inmunológicas están abatidas y que, finalmente, aceptan las células mononucleares del donador del componente sanguíneo, como ocurre con los pacientes hematológicos trasplantados con células progenitoras, en los cuales las células ajenas son aceptadas (quimerismo).

En el caso 5, aparentemente, se establece un quimerismo equilibrado transitorio, el cual finalmente desaparece.

Debe recalcar que en los casos de trasplante por células progenitoras alogénicas, como tratamiento frecuente de hemopatías malignas es factible que las células trasplantadas tengan una estructura genética que favorece el que el daño por las células mononucleares de la transfusión no cause gran morbilidad. Puede pensarse, como especulación, que la transfusión en pacientes receptores de un trasplante alogénico de médula

la ósea, compatible por genotipo, pueda tener algún papel en la presencia de un EICH agudo o crónico, en particular si el componente no ha sido irradiado como medida preventiva de EICH.

Desde el punto de vista clínico, la evolución de la EICH por transfusión y por trasplante, en la primera es aguda y en la segunda, predominantemente, de evolución crónica. Es probable que esto sea consecuencia de un balance o desbalance de las funciones de las células del receptor y del donador que influyen en el desarrollo y la severidad de la EICH.²⁴

En conclusión, la trascendencia clínica de los síndromes de TACO y la EICH por transfusión, cuyo diagnóstico puede pasarse por alto, obliga a recomendar una evaluación clínica rigurosa, para alcanzar la prevención de efectos nocivos en el primero y un diagnóstico oportuno de la segunda, en particular cuando hay condiciones de riesgo para producción de los mismos.

Referencias

1. Dzik WH. The James Blundell award lecture 2006: Transfusion and the treatment of haemorrhage: past, present and future. *Transfusion Medicine* 2007; 17: 367-374.
2. Gajic O, Rana R, Méndez JL, Rickman OB, Lymp F, Hubmayr RD, Moore B. Acute lung injury after blood transfusion in mechanically ventilated patients. *Transfusion* 2004; 44: 1468-1474.
3. Roback JD, Caldwell S, Carson J, Davenport R et al. Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion* 2010; 50: 1227-1239.
4. Guía para el uso Clínico de la Sangre. Publicación original de la Secretaría de Salud, la Asociación Mexicana de Medicina Transfusional A. C. y la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología A.C. tercera edición, México 2007.
5. McLeod BC. Therapeutic apheresis: History, clinical application and lingering uncertainties. *Transfusion* 2010; 50: 1413-1426.
6. Brunshell SJ, Tusold A, Benjamin S, Stanworth SJ, Murphy MF. A systematic review of randomized controlled trials for plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion Medicine* 2007; 17: 17-35.
7. Rana R, Evans R, Fernández-Pérez S, Khan A, Rana S, Winters JL et al. Transfusion-related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: a retrospective study. 2006; 46: 1478-1483.
8. Robillard P, Vik J, Hyson C. Trends in adverse transfusion events related to blood components reported to the Canadian Transfusion Transmitted Injuries Surveillance System 2002-2007. *Vox Sanguinis* 2010; 99 (Suppl. I): 460.
9. Robillard P, Nawej Kim Chapdelaine A. Transfusion Associated circulatory overload (TACO): The leading cause of transfusion-associated fatalities in the Quebec Hemovigilance System. *Vox sanguinis* 2010; 99 (Suppl. I): 456-457.
10. Pita RL, Cabrera CBE, Ortega ZC. Razones para la transfusión de plasma fresco congelado en un hospital general. *Rev Invest Clin* 1999; 51: 89-92.
11. Juárez RE, Vite CMJ, Marín LRA, Sánchez GSA. Auditoria Transfusional Retrospectiva en el Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea. *Rev. Invest Clin.* 2004; 56: 38-42.
12. Cobain TJ, Vanvakas EC, Wells A, Tittlestad K. A survey of the demographics of blood used. *Transfusion Medicine* 2007; 17: 1-15.
13. Sweeney JD, Tavares M, Conti G, DeQuatro P, Nolette NL: Reduction in the use of FFP over a ten years period after implementing an educational and enforcement program. *Vox Sang* 2010; 99 (Supl. 1): 17 (3D-S09-05).
14. Davis A, Mandal R, Johnson M, Makar R et al. A touch of TRALI. *Transfusion* 2008; 48: 541-545.
15. Lima J, Reddy Vishnu VB, Marques MB: Systemic neutrophilic aggregates in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 2010; 50: 1427-1428.
16. Danielson C, Benjamin RJ, Mangano MM, Mills CJ, Waxman DA. Pulmonary pathology of rapidly fatal transfusion-related acute lung injury reveals minimal evidence of diffuse alveolar damage or alveolar granulocyte infiltration. *Transfusion* 2008; 48: 2401-2408.
17. Burgher AH, Aslan D, Laudy N, Bowman RJ. Use of brain natriuretic peptide to evaluated transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 2004; 44: 1533.
18. Hess JR, Holcomb JB. Transfusion practice in military trauma. *Transfusion Medicine* 2008; 18: 143-150.
19. SHOT Annual Report 2009 Summary. <http://www.shotuk.org>.
20. Agbaht K, Altintas, ND, Topeli A, Gokoz O, Ozcebe O. Transfusion-associated graft versus host disease in immunocompetent patients: Case series and review of the literature. *Transfusion* 2007; 47: 1405-1411.
21. Gupta A, Bansal D, Dass R, Das A. Transfusion associated graft versus host disease. *Indian Pediatrics* 2004; 41: 1260-1264.
22. Neves JF, Marques A, Valente R, Barata D. Nonlethal, attenuated, transfusion-associated graft versus host disease in an immunocompromised child: case reported and review of the literature. *Transfusion* 2010; 50: 2484-2488.
23. Dwyre DM, Et Holland PV. Transfusion-associated graft versus host disease. *Vox Sanguinis* 2008; 95: 85-93.
24. Klein HG. Transfusion-associated graft versus host disease: less fresh blood and more gray (Gy) for an aging population. *Transfusion* 2006; 46: 878-880.

Correspondencia:

Dr. Héctor Rodríguez Moyado

Irlanda Núm. 86,

Col. Parque San Andrés, 04040, Coyoacán, México, D.F.

Tel.: 5544 5709

E-mail: elisahec@prodigy.net.mx