

X TRANSFUSION SANGUINEA

DR. STANLEY L. SCHRIER

DR. W. HALLOWELL CHURCHILL

Consideraciones generales

El interés sobre el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y la hepatitis ha dado lugar a cambios drásticos en la práctica de las transfusiones. Se ha establecido las indicaciones para el uso de los eritrocitos y las unidades de plasma en las transfusiones.^{1,2} Existe un fuerte movimiento a favor de las llamadas transfusiones de mínima exposición. Este método destaca el uso de formas de transfusiones autólogas o de donadores únicos para proporcionar todos los componentes necesarios a un solo paciente.^{3,4} El objetivo de este método es reducir la posibilidad de transfusión de infecciones y de reacciones inmunológicas. En los bancos de sangre, los donadores voluntarios son interrogados más explícitamente respecto a las actividades que tienen un riesgo elevado de exposición al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); cuando tales actividades se identifiquen, la donación debe ser retrasada.⁵ La sangre recogida se somete a pruebas de escrutinio específicas para la hepatitis B y el VIH. La prueba para la detección de virus linfotrópico de las células T humanas tipo 1 (HTLV-1) se está llevando a cabo en muchos bancos de sangre y se están desarrollando pruebas con mayor sensibilidad para el VIH. Se ha identificado el virus que produce la mayoría de casos de hepatitis no-A no-B, denominado virus de la hepatitis C (VHC). En mayo de 1990, la FDA de los EUA aprobó el uso de una prueba específica para detección de VHC en sangre, y su uso reducirá notablemente la incidencia de la hepatitis postrasfusional.

Tipificación y pruebas cruzadas

TIPIFICACION

El tipificar y realizar pruebas cruzadas de una muestra de sangre supone la determinación de los antígenos que aparecen en los eritrocitos del paciente y de los anticuerpos contra los antígenos eritrocitarios que están presentes en su suero. Después de separar los eritrocitos del suero y de suspenderlos en solución salina, se tipifica la sangre del paciente para los antígenos eritrocitarios del sistema ABO y para una especificidad del sistema Rh, el fenotipo D.

El sistema ABO es único, ya que el suero del sujeto tiene anticuerpos naturales (o sea, no estimulados por la exposición a eritrocitos extraños) contra los antígenos ABO eritrocitarios que no están presentes en

sus propios eritrocitos. Los eritrocitos en suspensión salina se tipifican añadiéndoles antisueros específicos conocidos, en condiciones que producen una aglutinación identificable [ver tabla 1]. Como es tan importante la tipificación correcta de los grupos ABO, ésta se confirma normalmente mediante una tipificación inversa del suero del sujeto contra eritrocitos A y B conocidos.

Tabla 1 Tipificación ABO			
Grupo sanguíneo	Eritrocitos más suero Anti-A	Eritrocitos más suero anti-B	Anticuerpos en el suero del paciente
A	+	o	anticuerpos anti-B
B	o	+	anticuerpos anti-A
AB	+	+	no hay anticuerpos
O	o	o	anticuerpos anti-A y anti-B

+ = aglutinación o= no aglutinación

La tipificación Rh₀ se realiza mediante aglutinación con suero anti-Rh₀. En contraste con el sistema ABO, los pacientes con eritrocitos Rh₀-negativos no tendrán anticuerpos anti-Rh₀ en el suero a menos que hayan sido previamente inmunizados por exposición a sangre que contenga el antígeno, como en una transfusión o por transferencia fetomaterna durante el embarazo (en especial durante el parto).

PRUEBAS CRUZADAS PARA TRANSFUSIONES DE ERITROCITOS

Las pruebas cruzadas estimulan in vitro la respuesta de un receptor a la transfusión de eritrocitos de un tipo específico más un poco de plasma del donante. Las pruebas cruzadas son costosas y, como la sangre que se separa para un receptor específico no está disponible para otros usos, puede causar problemas en el inventario del banco de sangre y hacer que las unidades caduquen. Las pruebas cruzadas mayores se llevan a cabo sólo en casos específicos y las menores actualmente son obsoletas. Sin embargo, el conocimiento de estas dos pruebas ayuda a entender la evolución en la práctica actual de las transfusiones.

Reacción cruzada mayor

La reacción cruzada mayor es la parte principal en la realización de las pruebas cruzadas. En esta prueba se incuban los eritrocitos del donante potencial con el suero del receptor. Se demuestran fácilmente las

aglutininas, aunque algunos anticuerpos, sobre todo los de la clase IgG, pueden cubrir los eritrocitos sin causar aglutinación. Para demostrar estos anticuerpos se requieren otras pruebas adicionales, incluyendo una prueba de Coombs indirecta. La incompatibilidad en la reacción cruzada mayor indica que existen anticuerpos contra los eritrocitos en el suero del receptor o, lo que es mucho menos probable, que los glóbulos rojos del donante potencial ya están cubiertos con anticuerpos IgG (esto es, que el donante tiene una forma latente de anemia hemolítica autoinmune) [ver tabla 2]. Cuando el receptor tiene anticuerpos contra los glóbulos rojos del donante, es indispensable identificar su especificidad. La identificación se lleva a cabo incubando el suero del receptor con series de eritrocitos de composición antigénica conocida. El patrón de reactividad del suero indica el antígeno o los antígenos contra los cuales se dirige el anticuerpo o los anticuerpos. Una vez conocida la especificidad del anticuerpo del suero receptor, se pueden tipificar las futuras unidades a transfundir en busca de esos antígenos y seleccionarl

Tabla 2 Causas de incompatibilidad en las pruebas cruzadas		
Tipo de incompatibilidad	Donante	Receptor
Prueba mayor	Los eritrocitos ya tienen IgG cubriéndolos, el donante tiene una anemia hemolítica autoinmune latente o puede estar tomando metildopa o cefalotina.*	El suero contiene anticuerpos contra los eritrocitos del donante o proteínas viscosas (generalmente de la clase IgM) que son capaces de producir la agregación de los eritrocitos.
Prueba menor	El suero tiene anticuerpos contra los eritrocitos del receptor o tiene altas concentraciones de proteínas viscosas	Los eritrocitos ya tienen IgG cubriéndolos; receptor o puede tener anemia hemolítica a autoinmune o puede estar tomando metildopa o cefalotina
* La mayor parte de los bancos de sangre no entregan unidades con prueba de Coombs positiva.		

Reacción cruzada menor

En la reacción cruzada menor, considerada actualmente obsoleta, el suero del donante se incubaba con los eritrocitos del receptor. La mayor parte de los bancos de sangre simplemente incubaban el suero del donante con mezclas de glóbulos rojos escogidas de manera que estén representados la mayor parte de los antígenos comunes. Por lo general, el suero del donante que contenga anticuerpos no se usa en el banco de sangre.

Tipificación y selección

Aunque la práctica local varía, muchos bancos de sangre han sustituido el procedimiento denominado tipificación y selección por el de tipificación y pruebas cruzadas. En una variante de este procedimiento, los eritrocitos del paciente son tipificados e incubados en el suero del propio paciente y se realiza una prueba directa de Coombs . Posteriormente, el suero del receptor es seleccionado contra un panel de eritrocitos, elegidos cuidadosamente para detectar anticuerpos clínicamente importante. Si el procedimiento de selección no demuestra anticuerpos detectables en el suero del paciente y la prueba directa de Coombs es negativa, el paciente es transfundido con sangre no cruzada de los tipos ABO y Rh adecuados. Si los procedimientos de selección aplicados demuestran la presencia de anticuerpos o si la prueba de Coombs directa es positiva, se realizan pruebas mayores estandarizadas con las unidades de donadores tipo específicas.

Problemas de compatibilidad

El mejor producto de transfusión es la sangre del propio paciente porque su uso reduce el problema de infecciones y evita la incompatibilidad inmunológica. Existen varias formas de transfusión autóloga (ver adelante). Cuando no puede realizarse una transfusión autóloga y el paciente debe ser transfundido con sangre de otro donante, hay dos circunstancias que pueden dar lugar a serios problemas. La primera corresponde a pacientes que han sido transfundidos en múltiples ocasiones y pueden tener anticuerpos contra varios antígenos eritrocitarios en su suero. La combinación de anticuerpos en el suero del paciente puede hacer difícil determinar con certeza sus especificidades individuales. Además, aunque cualquiera de estos anticuerpos podrían evitarse seleccionando los donantes idóneos, generalmente es difícil encontrar un donante que carezca de todos los antígenos.

El segundo problema se refiere a los pacientes que carecen de un antígeno público pero que pueden haber sido inmunizados contra un antígeno presente en la mayor parte de la población como resultado de una transfusión previa. En dichos casos puede ser productiva la búsqueda de un donante adecuado entre los miembros de la familia o en los archivos de donantes.

Si no puede encontrarse sangre compatible mediante las pruebas in vitro, si el comportamiento clínico de los anticuerpos en el suero de los pacientes no está bien descrito, o si la transfusión es clínicamente indispensable, vale la pena seleccionar una unidad con pruebas cruzadas in vitro incompatible y realizar una prueba cruzada in vivo. Dichas pruebas cruzadas tienen éxito en cerca del 90 por ciento de los casos. En este procedimiento se determina la supervivencia a una hora de cantidades pequeñas de eritrocitos del posible donante marcados con Cr⁵¹ que son transfundidos al paciente. Si más del 90 por ciento de los eritrocitos del donante sobreviven por una hora, es lógico suponer que no serán hemolizados con la velocidad suficiente como para causar las graves consecuencias de una reacción hemolítica y el paciente se beneficiará temporalmente del aumento en la capacidad del transporte de oxígeno.⁶

Principios del tratamiento con productos sanguíneos

Hace algunos años, situaciones clínicas tan distintas como una hemorragia aguda, una anemia aplásica, una hemorragia trombocitopénica o una hemorragia hemofílica, se trataban por medio de la administración de varias unidades de sangre total, lo que era en general un tratamiento inadecuado. Actualmente, los adelantos tecnológicos permiten la recolección y administración selectiva de productos sanguíneos específicos. Este tratamiento tiene varias ventajas: se administra al paciente específicamente lo que necesita, las fracciones separadas se almacenan en condiciones óptimas de forma que sean biológicamente activas en el momento de la transfusión, y se evita la sobrecarga circulatoria y la transfusión innecesaria de antígenos o anticuerpos extraños. La sangre *fresca* total ya no es el tratamiento de elección en ninguna circunstancia.⁷

La sangre donada en un banco de sangre se estudia en busca de sífilis, antígeno de la hepatitis B y anticuerpos contra el VIH. Otras pruebas de escrutinio para detectar directamente en sangre el VIH están en etapa preliminar. El virus de la hepatitis no-A no-B es la principal causa de hepatitis postransfusional. Hasta hace poco tiempo la sangre donada sólo podía ser estudiada indirectamente para detectar la presencia de hepatitis no-A no-B mediante la determinación de los niveles de alaninoaminotransferasa (ALT, antes TGP) y las pruebas de escrutinio para el antígeno central del virus de hepatitis B. Sin embargo, actualmente las pruebas de detección del virus deben ser ampliadas por la identificación del virus C de la hepatitis como la causa principal de la hepatitis no-A no-B.⁸ El material genético del virus de la hepatitis C ha sido parcialmente clonado y el virus ha sido caracterizado, aunque de forma incompleta, como un virus parecido a los togavirus.⁸ En mayo de 1990 se desarrolló y aprobó por la FDA una prueba inmunológica para la detección del VHC para su uso en el escrutinio de productos sanguíneos.⁹ En muchos bancos de sangre se hacen las pruebas de detección de anticuerpos contra el HTLV-1, que produce la leucemia de células T en adultos y la paresia espástica tropical.^{10,11} Si las pruebas para estos agentes son negativas, la sangre se fracciona en algunos o todos los siguientes componentes [*ver tabla 3*]:

***Tabla 3* Productos sanguíneos disponibles en el banco de sangre**

Productos que contienen eritrocitos

- Sangre total: una unidad equivalente a 450 ± 45 ml, incluyendo los anticoagulantes.
- Concentrado de eritrocitos: método antiguo de preparación: una unidad equivalente a 300 ml, el hematocrito es de 70 (centrifugado "suave") o 90 (centrifugado "fuerte"); método de preparación por almacenamiento prolongado*: una unidad equivale a 350 ml, el hematocrito es de alrededor de 55.
- Eritrocitos pobres en leucocitos: una unidad equivale a 300 ml, hematocrito de 70.
- Eritrocitos congelados+: una unidad equivale a 250 ml, hematocrito de 70.
- Eritrocitos lavados: una unidad equivale a 300 ml suspendidos en solución salina, hematocrito de 70.

Productos que contienen plaquetas

- Concentrados plaquetarios: una unidad equivale a 50 ml, 5×10^{10} plaquetas; la plaquetoféresis de un solo donante produce concentrados plaquetarios equivalentes a 4-6 paquetes.
- Plaquetas lavadas: una unidad, en solución de lavado, equivale a 10 ml.
- Sangre total: las plaquetas sobreviven poco en sangre almacenada en solución de ácido-citrato-dextrosa a 4°C.

Productos que contienen procoagulantes

- Crioprecipitado: 10 ml contienen 80-145 unidades de Factor VIII y 250 mg de fibrinógeno.

Plasma fresco congelado (PFC): 220-250 ml contienen todos los procoagulantes, bien conservados; contienen fibrinógeno a una concentración de alrededor de 3-4 mg/ml y todos los demás procoagulantes a una concentración de 1 U/ml.

Plasma de un solo donante (PSD).

Preparaciones liofilizadas u otras purificadas de Factor VIII: se usan en el tratamiento de la hemofilia.

Sangre total: los procoagulantes en la sangre total almacenada se descomponen a su velocidad natural; por lo tanto, queda poco Factor VIII o Factor V después de algunos días de almacenamiento normal.

Concentrados de complejo de protrombina (Proplex: el material liofilizado en general contiene 500 unidades de los Factores IX, II, VII y X, pero hay variaciones de lote a lote, de manera que se tiene que revisar la etiqueta; estos materiales a menudo están contaminados con el virus de la hepatitis B. Como el proceso de purificación activa el Factor IX a Factor IXa y puede activar el Factor VII a Factor VIIa,^{34, 67} la administración de Prolex se asocian con un peligro real de tromboembolia.

Productos que contienen leucocitos

- Granulocitos: se obtienen cerca de 10^{10} neutrófilos realizando leucoféresis de un solo donante.

Expansores del volumen plasmático

- Cristaloides.
- Solución de albúmina al 5%: 250 ml.
- Albúmina pobre en sal al 25%: 50 ml.
- Dextrán-70 (PM 70,000, al 6%) o dextrán-40 (PM 40,000, al 10%).

Inmunoglobulinas humanas

Inmunoglobulinas séricas.

Inmunoglobulinas contra la hepatitis B.

Inmunoglobulinas anti-Rh.

Inmunoglobulina intravenosa.

* Preparado a partir de sangre total que se recoge en una solución de citrato-fosfato-dextrosa-adenina (CPD-A); enseguida se retira el plasma y se añade un aditivo de solución salina-adenina-manitol-glucosa que se agrega a los eritrocitos desde una bolsa satélite estéril.

+ El uso de eritrocitos congelados ha disminuido mucho porque esta preparación es cara y no disminuye el riesgo de hepatitis y porque ahora se pueden almacenar los eritrocitos hasta 49 días usando los medios líquidos de almacenamiento actuales. En este momento los eritrocitos congelados se usan principalmente para contar con grupos sanguíneos raros.⁶⁶

1. Una unidad de concentrado de eritrocitos con un volumen de 300 ml y un hematocrito de 70 ó 90. Una unidad de concentrado de eritrocitos obtenida por los sistemas de almacenamiento prolongado más recientes tiene un volumen de 350 ml y un hematocrito de cerca de 55. La unidad puede conservarse en solución salina-adenina-manitol-glucosa o en una solución de citrato-fosfato-dextrosa-adenina (CPD-A) a 4°C durante más de seis semanas (42 días).
2. Una unidad de plaquetas, conteniendo 5×10^{10} plaquetas en un volumen de 50 ml. Esta unidad se puede conservar a temperatura ambiente hasta siete días, aunque la mayor parte de los servicios de transfusión prefieren usar las plaquetas antes de cinco días.
3. Una unidad de crioprecipitado, conteniendo 145 unidades de Factor VIII y cerca de 250 mg de fibrinógeno en un volumen de aproximadamente 10 ml.¹² (Un banco de sangre de alta calidad publicó estas cifras sobre la composición de crioprecipitado, pero la experiencia del autor es que una unidad de crioprecipitado generalmente contiene sólo de 80 a 120 unidades de Factor VIII). El crioprecipitado se almacena congelado y dura por lo menos un año.
4. Una unidad de plasma (cerca de 250 ml) a la que se han quitado las plaquetas. Este producto contiene todos los procoagulantes, albúmina, sal y anticuerpos que estaban presentes en el plasma inicial. Se puede almacenar congelado o refrigerado o procesar aún más para obtener las globulinas, albúmina y concentrados de los Factores VIII, IX, II, VII y X.
5. Una unidad de plasma fresco congelado (PFC), que es separada, congelada y almacenada a -18°C dentro de las 18 horas posteriores a su recolección. Otro producto, el plasma de un solo donante (PSD), puede ser separado de la sangre total en cualquier momento hasta cinco días después de la fecha de la caducidad de la unidad original de eritrocitos. El PSD es similar al PFC, excepto en que los niveles de los Factores V y VIII son inferiores porque estos factores no soportan el almacenamiento en refrigeración líquida. Los niveles de fibrinógeno estarán agotados si el crioprecipitado ya se ha separado de la unidad.¹³

Además, pueden obtenerse múltiples unidades tanto de plaquetas como de granulocitos de un solo donante en dos a cuatro horas usando un separador de células mecánico. El separador retira sólo el componente específico deseado de la sangre del donante.

Necesidad de aumentar la capacidad de transporte de oxígeno

La anemia de Cooley y la anemia asociada con la uremia severa son ejemplos clásicos de entidades que requieren una mayor capacidad de transporte de oxígeno en forma de eritrocitos funcionantes. El componente de elección en dichos casos es el concentrado de eritrocitos. El uso de esta preparación evita la sobrecarga de volumen y la administración innecesaria de plasma del donante que contiene anticuerpos y antígenos adicionales, al igual que concentraciones relativamente altas de potasio, amonio, citrato y ácidos. Una unidad de concentrado de eritrocitos eleva la concentración de hemoglobina del adulto alrededor de 1 g/dl. Algunos expertos recomiendan la administración profiláctica de la vacuna de la hepatitis B en los pacientes que requieren apoyo de transfusiones a largo plazo. La vacuna se administra en dosis de 20 µg I.M., tres veces durante un periodo de seis meses; la segunda dosis se aplica un mes después y la tercera seis meses después de la primera.⁷

Los pacientes que son transfundidos en múltiples ocasiones y desarrollan una o más reacciones febriles por transfusión probablemente están aloinmunizados a los antígenos HLA o antígenos celulares tipo-específicos de leucocitos o plaquetas. Tales reacciones antígeno-anticuerpo generalmente pueden evitarse con la transfusión de concentrados de eritrocitos que se han tratado para reducir el número de leucocitos. Las unidades pobres en leucocitos también pueden prepararse usando lavadores de sangre, por filtración en malla de nylon (la cual reduce sustancialmente el número de leucocitos), o por centrifugación inversa y remoción de la capa amarillenta. Las unidades pobres en leucocitos preparadas mediante filtración en malla de nylon no pueden almacenarse y deben usarse o desecharse dentro de las primeras 24 horas. Se han desarrollado dos nuevos filtros que aumentan notablemente la capacidad de obtener productos con pocos leucocitos y de este modo evitar las reacciones febriles secundarias a las transfusiones. El filtro Pall RC-100 separa los leucocitos de los concentrados de eritrocitos y el filtro Pall PL-100 separa los leucocitos de los concentrados plaquetarios.

En ocasiones, los pacientes con transfusiones múltiples desarrollarán anticuerpos contra las inmunoglobulinas del donante. Este problema puede evitarse lavando los eritrocitos con objeto de eliminar las inmunoglobulinas del donante. Si el receptor tiene necesidad crónica de transfusiones de eritrocitos y requiere un trasplante de médula ósea, debe evitarse la transfusión sanguínea de un donante potencial del órgano. El uso de las unidades con pocos leucocitos está justificado casi desde el comienzo del tratamiento en estos pacientes para prevenir la aloinmunización; sin embargo, esta propuesta no se ha sometido a estudios clínicos rigurosos.

Los pacientes que necesitan transfusiones continuas de eritrocitos, como en la β -talasemia mayor, al final llegan a sufrir una sobrecarga de hierro. La desferroxamina, agente quelante del hierro, se utiliza para tratar las consecuencias de la hemocromatosis.

Reposición de las pérdidas agudas de sangre

El paciente que ha perdido más del 20 por ciento del volumen sanguíneo total requiere eritrocitos, soluciones coloides (expansores del plasma) que permanecerán en el lecho vascular, y cristaloides para reponer las soluciones cristaloides transferidas desde los espacios intracelulares hacia los extracelulares vasculares. Las etapas iniciales en el tratamiento de estos pacientes incluyen la colocación de dos catéteres intravenosos de gran calibre y el envío de sangre para tipificación y pruebas cruzadas; se administrarán de inmediato 1,000 ml de solución de albúmina al 5 por ciento y 1,000 ml de solución salina (ya sea solución normal o de Ringer). Algunos médicos sostienen que los cristaloides como la solución salina, que es barata, proporcionan un apoyo circulatorio equivalente al de los productos de albúmina, mas caros, siempre y cuando se administren en volúmenes de varios litros; son necesarias mayores cantidades de cristaloides porque sólo una cuarta parte permanece en el espacio intravascular.^{7,14}

Las soluciones glucosadas son dañinas para los eritrocitos, por lo que las transfusiones de glóbulos rojos no deben administrarse a través de los catéteres permeabilizados con dichas soluciones. Una vía de presión venosa central es útil en estas circunstancias, pero no debe perderse mucho tiempo en su colocación.

La tipificación puede hacerse en cinco minutos, por lo que la sangre específica puede transfundirse rápidamente en caso de urgencia. El tratamiento para el paciente que ha sufrido pérdida sanguínea muy rápida puede iniciarse con solución salina como se indicó anteriormente y con sangre total o eritrocitos específicos. Si por algún motivo no puede realizarse la tipificación o el tipo específico no está disponible, puede emplearse en su lugar glóbulos rojos O positivos o eritrocitos O negativos suspendidos en solución salina.⁷

El tratamiento subsecuente depende de la causa de la pérdida sanguínea y de la presencia o no de signos de inestabilidad vascular. El objetivo es mantener la presión sistólica cerca de 90 mmHg. Deben evitarse las soluciones de dextrans siempre que sea posible: el dextrán-70 (que permanece en el lecho vascular durante dos a tres días) interfiere con la función plaquetaria y produce aglutinación de eritrocitos alterando las pruebas cruzadas subsecuentes; el dextrán-40 no afecta la función plaquetaria, pero se filtra fuera del árbol vascular en aproximadamente 12 a 18 horas. La administración de albúmina al 5 por ciento o soluciones cristaloides junto con concentrado de eritrocitos debe ser suficiente para restituir el volumen plasmático y los eritrocitos perdidos (ver adelante). Probablemente sea innecesario añadir plasma fresco congelado o gluconato de calcio para mantener la eficacia hemostática.

La trombocitopenia dilucional, o lavado de plaquetas, ocurre después de haberser transfundido 15 a 18 unidades de productos sanguíneos. Por consiguiente, es necesario vigilar al paciente cuidadosamente para detectar heridas filtrantes o hemorragias en sábana después de la administración de 10 unidades, cantidad equivalente a un solo intercambio de volumen sanguíneo en un individuo de 70 kg. Si aparecen signos de tendencia hemorrágica generalizada debe determinarse el número de plaquetas, y si está por debajo de 100,000/mm³ es necesario administrar 10 unidades de plaquetas.¹⁵

Cuando se requiere una transfusión masiva, debe emplearse sangre más tibia; la sangre refrigerada puede disminuir la temperatura corporal e interferir rápidamente con el mecanismo de la coagulación, que es muy sensible a pequeños cambios en la temperatura. Durante el estado de choque incipiente, debe mantenerse la función renal mediante la administración intravenosa de 20 mg de furosemide.

Transfusión autóloga

Debido a que las transfusiones homólogas presentan el riesgo de aloinmunización, reacciones postransfusionales y transmisión de infecciones, en particular infecciones por VIH, se ha despertado un gran interés por el uso de diversas formas de transfusiones autólogas.¹⁶ Varios cambios han permitido que se facilite el uso de una forma de transfusión autóloga, como es la sangre prealmacenada para los pacientes sometidos a cirugía electiva.¹⁷ Un cambio es la mejora de los medios líquidos de almacenamiento, que permiten conservar los concentrados de eritrocitos durante más de 42 días. Otro cambio es la reevaluación de la transfusión en cirugía de una forma práctica (la llamada regla del 10-30), es decir, las cifras de hemoglobina y hematocrito del paciente deben ser 10 ml/dl y 30 por ciento, respectivamente, durante las determinaciones previas a la cirugía.¹⁸ Al parecer, en muchos casos los niveles de hemoglobina de 8 g/dl o el hematocrito de 24 por ciento son adecuados.¹⁹ En estas condiciones, puede extraerse una unidad de sangre total (400 a 500 ml) del paciente cada cuatro días.²⁰ El paciente debe recibir hierro complementario por vía oral y la última unidad de sangre debe obtenerse 72 horas antes de la cirugía. La edad avanzada no es por sí misma una contraindicación para las transfusiones autólogas, debido a que los pacientes entre 80 y 90 años de edad pueden predeponer sangre con seguridad.^{21,22} En principio, pueden almacenarse hasta ocho unidades de sangre, pero la práctica habitual es obtener sólo cuatro unidades en el periodo preoperatorio inmediato. En un estudio se encontró que el 46 por ciento de los pacientes sometidos a cirugía se trataron eficazmente mediante las unidades autólogas prealmacenadas.²³ Se supone que la cantidad disponible de sangre prealmacenada aumentará mediante la administración de eritropoyetina recombinante, que estimula la producción adicional de eritrocitos.

El uso de por lo menos otras dos formas de transfusiones autólogas se está convirtiendo en una práctica sistemática. La recuperación de la sangre en el periodo transoperatorio y posoperatorio se ha vuelto una práctica habitual gracias a la disponibilidad de aparatos de filtración y centrifugación que recogen la sangre perdida durante la cirugía o el traumatismo, eliminando las partículas y los productos activados de la cascada de la coagulación y devolviendo los eritrocitos a la circulación.²⁴ En la técnica denominada de hemodilución, o hemodilución isovolémica, se obtienen una o dos unidades de sangre del paciente al comienzo de la cirugía y el volumen es remplazado de inmediato. La sangre obtenida se conserva en el quirófano y si es necesario se utiliza durante la operación. Algunos cirujanos consideran que dicha técnica de hemodilución mejora la perfusión y disminuye la incidencia de trombosis venosa profunda durante el periodo posoperatorio, pero no hay datos oficiales que apoyen esta hipótesis.

En la donación de sangre dirigida, el paciente identifica y designa a familiares o amigos como donantes de sangre tipo específica apropiada. Esta práctica, que continúa siendo tema de controversia, se basa en

la premisa de que estos individuos probablemente estén menos infectados con el virus de la hepatitis o el VIH que los donantes voluntarios. Este procedimiento es más caro y no hay datos de que la sangre de estos donantes sea, de hecho, más segura que la sangre de los donantes voluntarios.

Expansión del volumen plasmático Las soluciones de albúmina son útiles para expandir el volumen plasmático (solución al 5 por ciento) y para aumentar la presión oncótica del plasma (solución al 25 por ciento). Ambas soluciones de albúmina contienen 130 a 160 mEq/L de sodio y menos de 2 mEq/L de potasio. Las soluciones son tratadas con estabilizadores y calentadas a 60°C para destruir el virus de la hepatitis. Las soluciones cristaloides se pueden emplear para expandir el volumen plasmático, pero es necesario administrar tres veces más de solución para producir la misma expansión de volumen que con solución de albúmina al 5 por ciento. Las ventajas relativas del uso de cristaloides en lugar de coloides como expansores de volumen son objeto de discusión. En un estudio en pacientes de edad avanzada (edad promedio de 61 años), el tratamiento con cristaloides para la hipovolemia produjo una incidencia de edema pulmonar del 70 por ciento, mientras que el tratamiento a base de coloides originó esta complicación sólo en el 25 por ciento de los pacientes.²⁵ Otro estudio aleatorio demostró que cuando se administraban las cantidades adecuadas de cristaloides, no ocurre edema pulmonar.²⁶ Por lo tanto, parece seguro confiar en los cristaloides para mantener la hemodinámica circulatoria.

El plasma fresco congelado es caro y puede contener partículas virales infecciosas y anticuerpos contra los eritrocitos del paciente; por ello, no debe usarse como expansor del volumen.^{27,28}

Hemorragia relacionada con trastornos plaquetarios

Actualmente se prefiere el uso de plaquetoféresis de un solo donante y no de donantes aleatorios, para las transfusiones homólogas de plaquetas. Aunque este procedimiento es más caro, sustituye un donante por cuatro a ocho donantes y, al menos en teoría, reduce el riesgo de transmisión de infecciones y la inducción de reacciones inmunológicas. La féresis llevada a cabo en un solo donante sano puede proveer el equivalente a cuatro o seis paquetes o unidades de plaquetas. Debido a que las plaquetas son portadoras del antígeno ABO, es preferible usar plaquetas ABO compatibles.²⁹

Las plaquetas pueden administrarse de manera profiláctica cuando el recuento plaquetario es inferior a 20,000/mm³, como ocurre durante la inducción de la leucemia mieloide aguda, pero es necesario reservar su aplicación para los episodios hemorrágicos importantes (i.e., más graves que el sangrado de piel y mucosas).³⁰ La administración diaria o en días alternos de cuatro a seis unidades de plaquetas, cada uno capaz de aumentar el recuento de plaquetas en cerca de 10,000/mm³/m² de superficie corporal, por lo general es eficaz durante una o dos semanas. Después de este tiempo, el número de plaquetas deja de subir y pueden aparecer signos de hemorragia trombocitopénica. Es indispensable realizar el recuento plaquetario una hora y 24 horas después de la infusión de plaquetas para ver si se presenta el aumento esperado. Cuando no ocurre este aumento ni existe fiebre o esplenomegalia, es probable que el paciente esté aloimmunizado a las plaquetas de los donantes aleatorios. La recuperación de menos de 10,000 plaquetas/mm³/m² de superficie corporal una hora después de la transfusión se

correlaciona con el inicio de la aloinmunización.³¹ Es importante subrayar que las plaquetas se almacenan hasta por cinco días y que al final del quinto día de conservación es probable que la vida media de las plaquetas esté reducida. Por lo tanto, si se administran plaquetas de cuatro a cinco días de antigüedad, la recuperación postransfusional puede ser baja debido a que están al final del tiempo de duración de su vida funcional y su vida media no es normal. Existen algunos datos acerca de que el uso de filtros para eliminar los leucocitos de los concentrados de plaquetas retrasa el inicio de la aloinmunización.³² Si todavía se requieren las infusiones de plaquetas, se dispone de dos procedimientos:

1. Utilizar como fuente de plaquetas a familiares que no sean donantes potenciales de trasplante. Las plaquetas de los hermanos generalmente son más compatibles que las de los padres o hijos.
2. Debe tipificarse el HLA del receptor y encontrar donantes con HLA compatible. La tipificación de HLA de un paciente que después va a necesitar cruce de plaquetas debe realizarse mientras tenga un recuento satisfactorio de leucocitos en sangre periférica.

Es discutible si debe continuarse la administración de plaquetas incompatibles en un paciente con hemorragia trombocitopénica que se ha aloinmunizado. Los pequeños incrementos en el número de plaquetas por debajo de niveles fácilmente medibles pueden apoyar a las células endoteliales y reducir la hemorragia. Sin embargo, la administración de plaquetas incompatibles rara vez llega a causar una caída notable en los recuentos granulocítico y plaquetario del propio paciente, manifestación de la llamada reacción de espectador inocente.³⁰

Los pacientes con trastornos de la función plaquetaria normalmente pueden tratarse mediante la transfusión de cuatro a seis unidades de plaquetas para elevar el número de plaquetas con función normal hasta alrededor de 30,000 a 40,000/mm³.

Trastornos hemorrágicos que requieren procoagulantes

El plasma fresco congelado contiene fibrinógeno en una concentración de 3 a 4 mg/ml y todos los demás procoagulantes en una concentración de 1 U/ml [ver tabla 3]. El PFC también es una fuente útil de antitrombina III para los pacientes que tienen deficiencia hereditaria de inhibidor o para aquéllos que tienen una disminución aguda y requieren heparinización.³³ Se dispone de concentrados de antitrombina III purificada para su uso clínico. Es posible calcular la cantidad adecuada para remplazar el procoagulante Factor VIII, pero estos cálculos deben modificarse para otros procoagulantes. El factor VIII-circulante unido al Factor de von Willebrand (FvW) es un multímero macromolecular que, como el fibrinógeno, está confinado sobre todo al lecho vascular. Sin embargo, las proteínas del complejo de la protrombina están distribuidas en el espacio de la albúmina; esto es, sólo el 40 por ciento de las proteínas administradas permanecen en el lecho vascular y el 60 por ciento se dirigen hacia el espacio extracelular. Por lo tanto, para procoagulantes como el complejo de protrombina, se calcula el valor que se requiere multiplicándolo por 2.0 a 2.5.

El Proplex es un producto concentrado que contiene los Factores II, VII, IX y X. Por desgracia, el Proplex tiene varias desventajas: se relaciona con una elevada incidencia de hepatitis viral y como contiene procoagulantes activados su uso puede producir un síndrome de coagulación intravascular diseminada o trombosis venosa.³⁴ El Proplex o productos similares deben usarse sólo después de consultar con el director del banco de sangre o un hematólogo. Se ha retirado el fibrinógeno de la mayoría de los bancos de sangre porque casi siempre está contaminado con el antígeno de la hepatitis B y porque tanto el crioprecipitado como el plasma fresco congelado pueden suministrar cantidades adecuadas de fibrinógeno.

Los concentrados del Factor VIII producidos antes de 1985 estaban contaminados con el VIH y casi todos los hemofílicos graves que recibieron estos concentrados de forma profiláctica o por episodios frecuentes de hemorragias recurrentes se infectaron con el VIH. Desde entonces los esfuerzos se han dirigido a la producción de concentrados de Factor VIII libres de contaminación por el VIH, conservando su actividad biológica.^{35,36} Diversos procedimientos de calentamiento y tratamiento con detergentes combinados con la purificación por cromatografía de afinidad se han utilizado para obtener estos productos. Las preparaciones aprobadas para su uso en los Estados Unidos son sometidas a inactivación viral, pero aún no están disponibles estudios a largo plazo sobre su eficacia. Sin embargo, el costo es muy alto, el suministro es muy limitado y las preparaciones específicas no están generalmente disponibles. Se han clonado y expresado los agentes para los Factores VIII:C y IX, y las formas recombinantes de los Factores VIII:C y IX libres de contaminación viral estarán pronto disponibles.

Infección neutropénica en adultos

Es probable que el uso de granulocitos para apoyar a un paciente neutropénico durante la quimioterapia para tumores sólidos o durante la fase de inducción en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda sea útil cuando se limite a la siguiente situación específica: pacientes con un número de neutrófilos inferior a $500/\text{mm}^3$ e infección bacteriana demostrada, que no mejora con la administración de agentes antibacterianos seleccionados correctamente y que tuvieran posibilidades razonables de una buena calidad de vida si sobrevivieran a la infección. Los granulocitos se obtienen por filtración, por gravedad o por separadores mecánicos de células. Una vez iniciada la transfusión, se deben administrar al menos 10^{10} granulocitos diarios durante por lo menos cinco días.

El uso profiláctico de granulocitos para evitar infecciones en pacientes sometidos a tratamiento de inducción para leucemia aguda y trasplante de médula ósea es muy caro y no se han establecido sus beneficios.^{37,38} Incluso el uso terapéutico de los granulocitos debería considerarse cuidadosamente, teniendo en cuenta los riesgos de las transfusiones de granulocitos. Dichos peligros incluyen enfermedad de injerto contra huésped en receptores inmunosuprimidos (ver adelante), transmisión de infecciones por citomegalovirus (CMV), reacciones pulmonares debidas a reacción de leucoaglutininas e hipotensión aguda, que ocurre en el 10 por ciento de los receptores.^{39,40}

Necesidad de inmunoglobulinas

Varias preparaciones de globulina inmune humana están disponibles para transfusión. La globulina sérica inmune se administra por vía intramuscular para el tratamiento de enfermedades de inmunodeficiencia crónica, como profilaxis contra la hepatitis A y para la prevención o atenuación del sarampión. Para la profilaxis contra la hepatitis A, un viajero que no pasará más de tres meses en un área endémica debe recibir 0.02 ml/kg de globulina sérica inmune. La globulina inmune contra la hepatitis B se aplica como profilaxis posexposición contra la infección por virus de la hepatitis B. Se prepara a partir de plasma con títulos altos de anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B (Ag-HBs). La inmunoglobulina de anticuerpos anti Rh₀ (D) se usa en mujeres Rh-negativas que acaban de dar a luz, de someterse a aminocentesis o de abortar, y cuyas parejas se cree que son Rh positivas.

En la actualidad se dispone de varias preparaciones de inmunoglobulina humana adecuadas para su uso intravenoso en el tratamiento de estados de deficiencia crónica.⁴² La administración intravenosa de inmunoglobulina humana eleva rápidamente los niveles de IgG circulantes y quizá sea preferible a la vía intramuscular. La dosis intravenosa para dichos síndromes de deficiencia es de 0.2 g/kg/mes, pero puede elevarse a 0.3 g/kg/mes o se puede administrar con más frecuencia si es necesario.

Complicaciones asociadas con el uso de inmunoglobulina humana

Las preparaciones de inmunoglobulina humana para uso intravenoso suelen transmitir anticuerpos en cantidad suficiente para producir títulos positivos en pruebas que detectan anticuerpos contra VHC y VIH, según se ha demostrado por la seroconversión temporal y la falta de evidencia clínica de hepatitis o infección por VIH. La seroconversión es temporal y los productos autorizados por la FDA en los EUA no se han asociado con evidencia de infección clínica por VHC o VIH. Aunque no existen evidencias de infección por VIH asociada al uso de inmunoglobulina humana por vía intravenosa, datos recientes recolectados por los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades de los EUA sugieren que la inmunoglobulina humana ha sido causa de una epidemia reciente de hepatitis C.⁴³ Este reporte describe a 112 pacientes con evidencia de hepatitis C aguda que fueron expuestos a inmunoglobulina humana por vía intravenosa durante un periodo adecuado de tiempo antes de diagnosticar la infección. El 92 por ciento de estos pacientes no tuvo otros factores de riesgo para hepatitis C. En todos excepto uno de los 112 pacientes, la infección por hepatitis C se asoció con el uso de *Gammagard*. Las observaciones preliminares de una cohorte de pacientes expuestos a diversas preparaciones de inmunoglobulina humana intravenosa mostraron también asociación significativa con el *Gammagard*. Debido a estos nuevos hallazgos, los CDC recomiendan que se investigue la posibilidad de hepatitis C en los pacientes expuestos a *Gammagard* o a *Polygam* desde abril de 1993. Se incluyó el *Polygam* en la recomendación porque el proceso usado en su manufactura es semejante al del *Gammagard*. El *Polygam* pudo ser también el origen de la infección en uno de los 112 pacientes con evidencia de hepatitis C. Debido a las variaciones en el intervalo de seroconversión, se recomienda una prueba de seguimiento para los pacientes que tienen resultados negativos para los anticuerpos contra VHC pero que tienen química hepática anormal. (No se han implicado otras preparaciones intravenosas o intramusculares de inmunoglobulina humana en la transmisión del VHC.) Como resultado de estos hallazgos, en mayo de

1994 se agregó al proceso de manufactura del *Gammagard* y del *Polygam* un tratamiento con un detergente virucida para eliminar el riesgo de hepatitis.

Los efectos adversos más frecuentes del tratamiento con inmunoglobulina humana (cefalea, náusea y fiebre) suelen responder al tratamiento sintomático y a la reducción en la velocidad de infusión. Son efectos adversos menos frecuentes y más severos la embolia cardíaca y cerebral, la reacción anafiláctica, la hemólisis por infusión de anticuerpos anti-A y anti-B, la insuficiencia renal aguda en pacientes con enfermedad renal previa y, en un caso, la insuficiencia renal aguda después de la administración de inmunoglobulina intravenosa. Esta última complicación se atribuyó a la nefrosis osmótica causada por las concentraciones altas de sucrosa en la preparación.⁴⁴ En un estudio se demostró que la meningitis aséptica era uno de los efectos colaterales serios más comunes, con una frecuencia de 11 por ciento (con intervalos de confianza del 95 por ciento, en cuatro de 23 pacientes). Los pacientes con antecedente de migraña tuvieron mayor incidencia de meningitis aséptica a las 24 horas de la administración de la inmunoglobulina humana y no respondieron a la reducción en la velocidad de la infusión. Los enfermos con meningitis aséptica secundaria a la infusión de gammaglobulina humana pueden requerir hospitalización para tratamiento sintomático. Si se requiere mayor tratamiento, el cambio de lote de la preparación puede evitar la meningitis aséptica.

Aféresis

Un equipo de aféresis puede retirar de la circulación compuestos solubles o elementos celulares que están contribuyendo a la fisiopatología de varios trastornos. Dichos elementos incluyen:

1. Blastos leucémicos de pacientes con leucostasis cerebral o pulmonar incipiente.
2. Plaquetas de pacientes con trombocitemia esencial y tromboembolia en los que puede ser benéfica una reducción aguda de plaquetas.
3. Los eritrocitos que han sido lesionados de forma irreversible como resultado de fenómenos oxidativos o de otro tipo. La eliminación de dichas células reduce el riesgo de hemólisis intravascular y los riesgos relacionados con la coagulación intravascular diseminada y la insuficiencia renal aguda.
4. Macroglobulinas IgM u otras proteínas plasmáticas que estén causando problemas de viscosidad.
5. Complejos antígeno-anticuerpo. En algunas enfermedades los complejos inmunes activan el complemento, produciendo lesiones vasculares, serosas y renales características. La plasmaféresis es eficaz para retirar los complejos inmunes en algunos pacientes con vasculitis. También pueden extraerse mediadores inflamatorios y resolverse bloqueos de células reticuloendoteliales sobrecargadas, lo que les permite reanudar la depuración de complejos patológicos de la circulación⁴⁶; las enfermedades en esta categoría incluyen a la glomerulonefritis rápidamente progresiva.⁴⁷

6. Anticuerpos patológicos como los que existen en el síndrome de Goodpasture, algunos casos de miastenia gravis y púrpura trombocitopénica idiopática.⁴⁸ También se pueden extraer los anticuerpos anti Rh₀ de la circulación de madres Rh negativas embarazadas y sensibilizadas para reducir al mínimo el riesgo de que nazcan niños con eritroblastosis.
7. Anticoagulantes circulantes y proteínas de mieloma que están causando insuficiencia renal.
8. Tipos específicos de células recogidas de la sangre periférica; por ejemplo, células madre pluripotenciales que pueden recolectarse para usarse en trasplantes autólogos de médula ósea. Pueden obtenerse subpoblaciones de linfocitos disponibles para su conversión a células asesinas activadas por linfocinas (LAK) como parte del tratamiento del cáncer.
9. Sustancias relacionadas con trastornos neurológicos. Por lo menos tres procesos neurológicos pueden tratarse actualmente por medio de la aféresis: la miastenia gravis (en la que la aféresis parece actuar por medio de la extracción de los anticuerpos contra receptores de acetilcolina, el síndrome de Guillain-Barré y la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, que es una variante del síndrome de Guillain-Barré.⁴⁹
10. Otros materiales. La aféresis tiene un efecto benéfico en la púrpura trombocitopénica trombótica, aun considerando que la causa de este síndrome es desconocida. La técnica también puede usarse para extraer hormonas tiroideas y, por consiguiente, alivia la tormenta tiroidea.⁴⁷

Eventualmente, puede ser posible extraer de manera selectiva sólo una especie molecular del plasma. De hecho, en un paciente con mieloma múltiple se logró extraer tan sólo la IgG anormal pasando el plasma del paciente sobre una columna de estafilococo A.⁵⁰ Sin embargo, la aféresis es una técnica cara y potencialmente peligrosa; se han publicado 50 muertes relacionadas con el procedimiento, en general como resultado de reacciones de hipersensibilidad, arritmias cardíacas o insuficiencia respiratoria.⁴⁷ En el grupo de tratamiento de los autores ha ocurrido una muerte por insuficiencia respiratoria. Las consecuencias de la exsanguinotransfusión de todo un volumen sanguíneo son similares a las observadas con la transfusión masiva: todos los elementos sanguíneos extraídos se reducen en dos tercios. Los pacientes pueden desarrollar trombocitopenia y deficiencia de procoagulantes. Los pacientes con enfermedad cardiovascular de base pueden no tolerar la reducción del 10 al 15 por ciento del volumen sanguíneo, producida con frecuencia por los separadores discontinuos. La sustitución del plasma eliminado representa un problema adicional. Los cristaloides no proporcionan proteínas oncóticamente activas, la solución de albúmina al 5 por ciento no suministra procoagulantes o inmunoglobulinas, y el plasma fresco congelado es caro y conlleva el riesgo de hepatitis y otras infecciones.

Complicaciones de la transfusión

El uso de equipo desechable estéril ha eliminado prácticamente el riesgo de infecciones bacterianas después de las transfusiones. La transmisión de la sífilis también ha cesado debido a que se llevan a cabo pruebas serológicas en busca de sífilis en todas las unidades donadas. Sin embargo, existe ahora la posibilidad de transmisión de paludismo en los Estados Unidos por la entrada reciente de inmigrantes de regiones de Asia donde la enfermedad es endémica; por lo tanto, se debe investigar a todos los donantes de dichas áreas en búsqueda de paludismo.

Los pacientes multitransfundidos aún tienen riesgo de adquirir hepatitis viral e infecciones por citomegalovirus (CMV). El CMV se transmite más fácilmente por la transfusión de granulocitos de un donante seropositivo para CMV a un receptor seronegativo,^{39,40,51} pero otros componentes también transmiten la infección por CMV.

El problema de la hepatitis postransfusional parece haberse controlado. El uso de sangre obtenida de donantes voluntarios y la práctica rutinaria de pruebas de escrutinio para el virus de la hepatitis B han reducido la incidencia de hepatitis B postransfusional a un caso por cada 200 a 300 unidades transfundidas.⁵² La incidencia de hepatitis no-A no-B es probable que también haya disminuido a cerca de un caso en 100 transfusiones como resultado de la determinación sérica de ALT y de los anticuerpos contra el antígeno central de la hepatitis B. Esta incidencia debe disminuir aún más ahora que se ha identificado al VHC como la causa principal de la hepatitis no-A no-B⁸ y se han desarrollado las pruebas inmunológicas adecuadas para el escrutinio de los donadores.⁹

Para prevenir la transmisión del VIH por las transfusiones se comenzó a realizar en marzo de 1985 la prueba de detección obligatoria para anticuerpos contra VIH. Actualmente se considera que la transmisión de VIH por las transfusiones es poco frecuente, aproximadamente de un caso por cada 40,000 a 250,000 unidades de sangre transfundida.⁵²⁻⁵⁴

EFFECTOS ADVERSOS DE LAS TRANSFUSIONES MASIVAS

Cada 10 unidades de sangre o materiales equivalentes representan el intercambio de un volumen de la sangre nativa del receptor por productos sanguíneos almacenados.⁵⁵ El uso de grandes cantidades de esos componentes puede producir varias complicaciones.

Hipotermia

La infusión de grandes cantidades de sangre almacenada en refrigeración reduce la temperatura corporal, interfiriendo con el mecanismo de la coagulación y quizá produciendo arritmias cardíacas.⁵⁶ Probablemente sea útil el uso de un calentador de sangre antes de una transfusión masiva.

Alteraciones metabólicas

La sangre total almacenada contiene cantidades excesivas de potasio, ión amonio, ácido (hasta un 30 a

50 mEq/L después de tres semanas de almacenamiento) y citrato. El citrato quela el calcio y en teoría reduce la disponibilidad del ión. Sin embargo, los concentrados de eritrocitos contienen muy poco citrato, de manera que son innecesarios los suplementos de calcio cuando se transfunde sólo este componente. De hecho, es probable que se exagere la preocupación acerca de la quelación del calcio. Salvo circunstancias excepcionales, como cuando se administra más de 1 L de plasma con citrato a un adulto en el lapso de cinco minutos, posiblemente no sea necesaria la suplementación con gluconato de calcio.

Alteraciones de la coagulación

Después de una transfusión masiva se puede desarrollar un estado hemorrágico que se caracteriza por hemorragia difusa microvascular.⁵⁷ La fisiopatología de esta alteración no está clara y la idea previa de que es producida por la disminución de las plaquetas y la dilución de los procoagulantes no es precisa del todo. El estado clínico se puede sospechar mediante la determinación del tiempo de protrombina (TP) y el tiempo parcial de tromboplastina (TPT), que tienen valores 1.8 veces superiores a los sujetos control. En estas circunstancias los niveles de los factores de la coagulación suelen ser inferiores al 20 por ciento de lo normal, y los niveles de fibrinógeno, menores de 50 mg/dl. No es útil reemplazar los anticoagulantes y las plaquetas según reglas arbitrarias. Sin embargo, los pacientes deben recibir la suficiente cantidad de plaquetas para mantener su número por encima de 100,000/mm³ en las siguientes circunstancias: 1) si se presenta hemorragia microvascular, 2) si el TP y TPT exceden a 1.8 veces los valores de los sujetos control, 3) si los niveles de fibrinógeno son inferiores a 50 mg/dl, y 4) si el recuento plaquetario es menor de 100,000/mm³. En estos casos debe administrarse plasma fresco congelado y crioprecipitados para aumentar los niveles de fibrinógeno a cerca de 100 mg/dl.

Otros problemas

La sangre que llega al final de su periodo de almacenamiento puede contener niveles subnormales de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) y otros compuestos que son necesarios para el reparto normal de oxígeno,⁵⁸ así como microagregados que pueden causar problemas.

REACCIONES TRANSFUSIONALES

Reacciones alérgicas

En alrededor del uno por ciento de las transfusiones, los receptores sufren prurito, ronchas y urticaria. En dichos casos se debe suspender la transfusión y administrar al receptor 50 mg de difenhidramina por vía intravenosa. Se pueden evitar reacciones urticarianas subsecuentes usando eritrocitos o plaquetas lavados para eliminar las proteínas plasmáticas, que son los alergenos usuales. En algunas ocasiones, un receptor multitransfundido, especialmente los deficientes en IgA, desarrolla aloanticuerpos anti-IgA. Si se transfunden componentes que contengan IgA del donante a dicho paciente, ocurre una reacción inmunológica que puede causar anafilaxia con estado de choque y broncoespasmo. El tratamiento con

0.3 ml de epinefrina intravenosa más 50 mg de difenhidramina intravenosa puede salvar la vida del paciente.

Reacciones febriles

Las reacciones febriles generalmente ocurren en las cuatro horas que siguen al inicio de la transfusión y pueden durar hasta 36 horas. Con mayor frecuencia están causadas por interacciones inmunes entre los anticuerpos del receptor y los leucocitos y plaquetas del donante. La interacción antígeno-anticuerpo puede incluir el sistema de antígenos HLA, otros antígenos leucocitarios o plaquetarios, o ambos. Si se administran grandes cantidades de antígenos del donante, se pueden atrapar agregados de leucocitos en los vasos pulmonares. La difenhidramina y los esteroides no producen ningún beneficio. El diagnóstico se puede confirmar identificando anticuerpos anti-HLA u otros en el suero del receptor. Es posible evitar dichas reacciones febriles usando eritrocitos pobres en leucocitos si se necesitan unidades de eritrocitos. Si se necesitan plaquetas, se tratará de obtener donantes HLA compatibles. Se puede centrifugar "suavemente" el concentrado plaquetario para retirar un número sustancial de células mononucleares, que llevan gran parte de los antígenos del donante.⁵⁶ El uso de filtros Pall ha facilitado la obtención de paquetes eritrocitarios depletados de leucocitos.

Reacciones hemolíticas

Las reacciones hemolíticas por incompatibilidad ABO se deben casi invariablemente a mala etiquetación o a la identificación defectuosa, ya sea del paciente o de la unidad, por un error administrativo.

Si participa el sistema ABO, los anticuerpos IgM capaces de activar la vía del complemento producirán una reacción aguda con calosfríos, fiebre, dolor de espalda, disnea y colapso vascular. Estos hallazgos clínicos resultan de la interacción de anticuerpos específicos con los eritrocitos, que causa hemólisis intravascular y quizá la activación de la vía del complemento y la vía de las cininas. Se debe suspender de inmediato la transfusión y manejar la situación de la siguiente forma:

Mientras se confirma el diagnóstico, se debe apoyar al paciente en estado de choque con la administración de una solución de albúmina al cinco por ciento. La confirmación del diagnóstico incluye:

1. Comprobar la identificación de la sangre y el paciente.
2. Enviar la sangre donada, tubo piloto y una muestra fresca de la sangre del paciente al banco de sangre para nueva tipificación y pruebas cruzadas.
3. Tomar una muestra de la sangre del paciente con cualquier anticoagulante, centrifugarla en un tubo para hematocrito y buscar hemólisis en el plasma sobrenadante. Se pueden detectar visualmente de 20 a 25 mg/dl de hemoglobina libre en el plasma. Es una pérdida de tiempo peligrosa ordenar una determinación de la hemoglobina o la haptoglobina plasmática o esperar una muestra de orina para

llevar a cabo una determinación de la hemoglobina urinaria; de hecho, puede no haber producción de orina en semanas.

Se debe mantener la función renal, y el tratamiento del estado de choque tiene este objetivo. Además, se debe administrar furosemide en una dosis de 20 mg por vía intravenosa; la dosis se repite una vez si el volumen de orina no aumenta después de una hora. Se administran de 4 a 5 g de bicarbonato intravenoso, que alcalinizan la orina y pueden mejorar la solubilidad de los productos de degradación de la hemoglobina liberados por la hemólisis intravascular.

Se debe anticipar la aparición de un estado de choque y coagulación intravascular diseminada, producidos por la hemólisis intravascular. Debe ordenarse un estudio de coagulación y se tienen que hacer preparativos para las hemorragias debidas a coagulación intravascular. La coagulación intravascular puede estimular una hemólisis intravascular posterior por el mecanismo de la destrucción microangiopática de eritrocitos.

Es posible que el paciente esté anémico, llegue a sufrir hemorragia, estado de choque, y quizá necesite productos sanguíneos. Como la sangre del paciente puede contener eritrocitos residuales incompatibles y anticuerpos extraños, debe realizarse una tipificación y pruebas cruzadas muy cuidadosas. Se deben administrar sólo concentrados de eritrocitos o componentes de la coagulación definidos.

Las reacciones transfusionales hemolíticas que incluyen los sistemas Rh o Kell no son tan graves, porque casi siempre son extravasculares y rara vez se asocian con colapso vascular.

Reacciones tardías

Algunas veces se observan reacciones transfusionales tardías. En dichos casos se administran en un principio varias unidades de sangre adecuadamente cruzada sin efectos nocivos aparentes, con una elevación calculada de la concentración de hemoglobina y beneficio clínico. Sin embargo, unos 10 a 14 días después el paciente presenta ictericia y muestra otros signos de hemólisis, incluyendo esferocitosis y reticulocitosis. Las pruebas muestran que el paciente tiene una prueba directa de Coombs positiva, y quizá también indirecta. La prueba indirecta de Coombs positiva indica que el suero del paciente contiene anticuerpos contra un antígeno que se encuentra presente en las células transfundidas, pero no en las células autólogas. Si se pueden separar los anticuerpos de los eritrocitos en cantidad suficiente como para hacer el ensayo, éstos mostrarán la misma especificidad que el anticuerpo sérico. Lo que ha ocurrido es que los eritrocitos transfundidos dos semanas antes contenían un antígeno que el paciente no posee. El paciente desarrolló lentamente una respuesta inmunológica contra este antígeno extraño y ahora tiene anticuerpos que cubren los eritrocitos transfundidos residuales y provocan su hemólisis.⁵⁹

En estos casos deben proporcionarse medidas de apoyo. Si se necesitan más transfusiones de eritrocitos, la unidad se debe seleccionar cuidadosamente usando la prueba cruzada de Coombs estándar. Los esteroides no están indicados en el tratamiento de una reacción transfusional hemolítica tardía aunque la

prueba de Coombs directa sea positiva y la situación se parezca a una anemia hemolítica autoinmune.

Reacciones a las transfusiones de granulocitos

Las transfusiones de granulocitos pueden producir reacciones febriles, así como varios tipos de reacciones pulmonares. Los granulocitos transfundidos a pacientes neutropénicos con infecciones pulmonares se alojan en los pulmones, lo que se manifiesta por la aparición repentina de infiltrados pulmonares en las radiografías, acompañados de signos de consolidación e insuficiencia respiratoria. Otro síndrome, similar al pulmón de choque, puede ocurrir en pacientes sépticos que reciben transfusiones de granulocitos. Los granulocitos pueden interactuar con una endotoxina sérica, causando la liberación de enzimas, activación del complemento y lesión posterior de las células endoteliales pulmonares. Esta complicación parece responder a dosis altas de esteroides, equivalentes a 500 mg de hidrocortisona intravenosa.

Los pacientes transfundidos antes pueden tener leucoaglutininas previas que produzcan la agregación y embolización a los pulmones de los granulocitos transfundidos, causando edema pulmonar severo. Se han notificado reacciones severas y aún mortales en pacientes que recibieron granulocitos seguidos de una infusión de anfotericina. Se debe evitar esta combinación hasta que se aclare el mecanismo de la interacción.^{38,40,60}

La mayoría de las preparaciones de granulocitos y plaquetas están contaminadas en grados variables con linfocitos inmunocompetentes. La infusión de esos linfocitos en un receptor HLA-incompatible que no sea capaz de desarrollar una respuesta inmune adecuada contra las células donadas puede producir el síndrome llamado enfermedad de injerto contra huésped (EICH). Aunque antes se pensaba que esta complicación era rara, se está encontrando con mayor frecuencia después de transfundir a receptores inmunocomprometidos. La transfusión de cualquier componente sanguíneo puede producir la EICH, aunque los informes iniciales se centraron en los casos de EICH inducidos por transfusiones de granulocitos y plaquetas. Típicamente, una a dos semanas después de la transfusión el paciente desarrolla un síndrome caracterizado por febrícula, pancitopenia, erupción cutánea y alteraciones de la función hepática. Puede ocurrir la muerte por complicaciones infecciosas. En un estudio, la EICH contribuyó a la muerte de dos de 105 pacientes tratados con un programa agresivo contra la enfermedad de Hodgkin y cuatro de 47 pacientes que tenían un neuroblastoma.⁶¹ También se reportó EICH después de transfusiones a pacientes sometidos a cirugía cardiovascular; estos pacientes no se clasifican como inmunodeprimidos de acuerdo a los criterios usuales.^{62,63}

La radiación destruye los linfocitos inmunocompetentes, pero no deteriora la función de los granulocitos o las plaquetas. Se ha determinado empíricamente que la administración de 1,500 cGy (1,500 rads) a una unidad parece ser eficaz, y algunos investigadores proponen que se aplique este tratamiento a todas las transfusiones para pacientes inmunocomprometidos.⁶¹

En contraste con la mayoría de los procedimientos de aféresis que tienen riesgo para los donantes

normales, la leucoféresis plantea un riesgo pequeño, pero significativo, para el donante. El donante recibe esteroides para aumentar el recuento de leucocitos, además de almidón de hidroxietilo, un expansor de volumen que induce el fenómeno de rouleaux en los eritrocitos. La extracción de los granulocitos puede causar la activación del complemento, produciendo neutropenia, insuficiencia respiratoria, dolor abdominal y priapismo.

Perspectivas futuras en el tratamiento transfusional

Las investigaciones sobre los sustitutos de la sangre pueden finalmente transformar la práctica de las transfusiones. Las investigaciones actuales siguen dos caminos principales. Uno incluye la conservación de la hemoglobina como ligando del oxígeno y transportador, pero inyectándola directamente como hemoglobina libre de estroma o en forma encapsulada por una membrana. Las membranas están hechas de varios lípidos o proteínas naturales.

Una alternativa es sustituir la hemoglobina por otras sustancias transportadoras de oxígeno. Uno de estos sustitutos son los perfluorocarbonos, que disuelven, pero no fijan, el oxígeno. Los perfluorocarbonos, que se han ensayado de forma limitada en el hombre, tienen una buena capacidad de transporte de oxígeno. Sin embargo, como el oxígeno solamente está disuelto en el líquido, los pacientes deben respirar oxígeno al 100 por ciento o estar en una cámara hiperbárica para que sea adecuado el reparto de oxígeno a los tejidos. La tensión de oxígeno (PO_2) debe llegar a 760 mm Hg para que la capacidad de transporte de oxígeno de los perfluorocarbonos iguale la de la hemoglobina. De cualquier manera, un sustituto de la sangre que tuviera la capacidad ilimitada de almacenar oxígeno sin necesidad de tipificación ni pruebas cruzadas y no produjera sobrecarga de hierro, ofrecería varias ventajas sobre el tratamiento actual. Dichas preparaciones no transmitirían infecciones como la hepatitis o el SIDA,^{64,65} y se podrían administrar a personas cuyas prácticas religiosas prohíben el uso de productos sanguíneos.

Otras investigaciones también ofrecen ciertas esperanzas para reducir la incidencia de las infecciones transmitidas por las transfusiones. En la actualidad parece posible la identificación de otros virus, además del VHC que causa la hepatitis no-A no-B. Los niveles bajos de contaminación por VIH presentes en los productos sanguíneos es probable que desaparezcan mediante pruebas que puedan detectar la infección por VIH antes de que los títulos de anticuerpos anti-VIH aumenten hasta niveles detectables.⁵³ Finalmente, la introducción de preparaciones de factores de la coagulación recombinantes no contaminadas por VIH probablemente reemplazarán a las preparaciones de los factores de la coagulación que existen en la actualidad.

Bibliografía

1. Surgenor DM, Wallace EL, Hale SG, et al: Changing patterns of blood transfusions in four sets of United States hospitals, 1980 to 1985. *Transfusion* 28:513,1988
2. Sherrnan LA: The implications of trends in transfusion. *Transfusion* 28:511, 1988
3. Brecher ME, Moore SB, Taswell HF: Minimal-exposure transfusion: a new approach to homologous blood transfusion. *Mayo Clin Proc* 63:903,1988
4. Oberman HA: Strategies for blood transfusion. *Mayo Clin Proc* 63:950, 1988
5. Silvergleid AJ, Leparc GF, Schmidt PJ: Impact of explicit questions about high-risk activities on donor attitudes and donor deferral patterns: results in two community blood centers. *Transfusion* 29:362, 1989
6. Silvergeid AJ, Wells RF, Hafleigh EB, et al: Compatibility testing using ⁵¹Cr labeled RBC in crossmatch positive patients. *Transfusion* 18:8, 1978
7. Toy P: Therapeutic use of blood components. *Conn's Current Theapy*. Conn HF, Ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1985, p 336
8. Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, et al: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244:359,1989
9. Kuo G, Choo Q-L, Alter HJ, et al: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 244:362, 1989
10. NeelySM:AdultT-celleukemia-lymphoma. *WestJMed* 150:557,1989
11. Blattner W A: Human T -lymphotrophic viruses and diseases of long latency. *Ann Intem Med* 111:4,1989

12. Ness PM, Perkins HA: Fibrinogen in cryoprecipitate and its relationship to factor VIII (AHF) levels. *Transfusion* 20:93, 1980
13. Oberman H: Inappropriate use of fresh-frozen plasma (editorial). *JAMA* 253:556, 1985
14. Ramsay G: Intravenous volume replacement: indications and choices. *Br Med J* 296:1422, 1988
15. Counts RB, Haisch C, Simon TL, et al: Hemostasis in massively transfused trauma patients. *Ann Surg* 190:91, 1979
16. Silvergleid AJ: Reviving an old technique: autologous transfusion. *Diagnostic Medicine* 4:2, 1981
17. Surgenor DM: The patient's blood is the safest blood (editorial). *N Engl J Med* 316:542, 1987
18. Greenwalt TJ: Autologous and aged blood donors (editorial). *JAMA* 257:1220, 1987
19. National Institutes of Health Consensus Conference: Perioperative red blood cell transfusion. *JAMA* 260:2700, 1988
20. Kay LA: The need for autologous blood transfusion. *Br Med J* 294:137, 1987
21. Pindyck J, Avorn J, Kuriyan M, et al: Blood donation by the elderly: clinical and policy considerations. *JAMA* 257:1186, 1987
22. Haugen RK, Hill GE: A large-scale autologous blood program in a community hospital: a contribution to the community's blood supply. *JAMA* 257:1211, 1987
23. Toy PT: Predeposited autologous blood for elective surgery: a national multicenter study. *N Engl J Med* 316:517, 1987

24. Solem JO, Tengbom L, Steen S, et al: Cell saver versus hemofilter for concentration of oxygenator blood after cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 35:42, 1987
25. Finlayson JS: Albumin products. *Semin Thromb Hemost* 6:85, 1980
26. Virgilio RW, Rice CL, Smith DE, et al: Crystalloid vs. colloid resuscitation: is one better? *Surgery* 85:129, 1979
27. Jones J: Abuse of fresh frozen plasma. *Br Med J* 295:287, 1987
28. National Institutes of Health Consensus Conference: Fresh-frozen plasma: indications and risks. *JAMA* 253:551, 1985
29. Platelet transfusion therapy (editorial). *Lancet* 2:490, 1987
30. Slichter SJ: Controversies in platelet transfusion therapy. *Annu Rev Med* 31:509, 1980
31. Daly PA, Schiffer CA, Aisner J, et al: Platelet transfusion therapy. *JAMA* 243:435, 1980
32. Sniecinski I, O'Donnell MR, Nowicki B, et al: Prevention of refractoriness and HLA-alloimmunization using filtered blood products. *Blood* 71:1402, 1988
33. Consensus Development Panel: Fresh-frozen plasma: indications and risks. *JAMA* 253:551, 1985
34. Aronson DL: Factor IX complex. *Semin Thromb Hemostas* 6:28, 1979
35. Brettler DB, Levine PH: Factor concentrates for treatment of hemophilia: which one to choose? *Blood* 73:2067, 1989

36. Pierce GF, Lusher JM, Brownstein AP, et al: The use of purified clotting factor concentrates in hemophilia: influence of viral safety , cost, and supply on therapy. JAMA 261:3434, 1989
37. Buckner CD, Clift RA, Sanders JE, et al: Prophylactic granulocyte transfusions. Prog Clin Biol Res 88:93,1982
38. Winston DJ, Ho WG, Gale RP: Prophylactic granulocyte transfusions during chemotherapy of acute nonlymphocytic leukemia. Ann Intern Med 94:616,1981
39. Wright DG: Leukocyte transfusions: thinking twice. Am J Med 76:637,1984
40. Clift RA, Buckner CD: Granulocyte transfusions. Am J Med 76:631, 1984
41. McIver J, Grady GF: Immunoglobulin preparations. Transfusion Medicine. Churchill WH, Kurtz SR, Eds. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1988, p 189
42. Brugnara C, Churchill WH: Plasma component therapy. Thrombosis and Hemorrhage. Loscalzo J, Schafer AI, Eds. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1994, p 1091
43. Schneider L, Geha R, Magnuson WG: Outbreak of hepatitis C associated with intravenous immunoglobulin administration-United States, October 1993-June 1994. MWR 43:505,1994
44. Ahsan N, Palmer BP, Wheeler D, et al: Intravenous immunoglobulin-induced osmotic nephrosis. Arch Intern Med 154:1985,1994
45. Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC: Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous irnmunoglobulin therapy: frequency and risk factors. Ann Intern Med 121:259,1994
46. Lockwood CM, Peters DK: Plasma exchange in glomerulonephritis and related vasculitides. Annu Rev Med 31:167,1980

47. Council on Scientific Affairs: Current status of therapeutic plasmapheresis and related techniques: report of the AMA panel on therapeutic plasmapheresis. JAMA 253:819,1985
48. Branda RF, Tate DY, McCullough JJ, et al: Plasma exchange in the treatment of fulminant idiopathic (autoimmune) thrombocytopenic purpura. Lancet 1:688,1978
49. Behan PO, Behan WMH: Plasma exchange in neurological diseases. Br Med J 295:283,1987
50. Ray PK, Besa E, Idiculla A, et al: Efficient removal of abnormal immunoglobulin G from the plasma of a multiple myeloma patient. Cancer 45:2633,1980
51. Winston DJ, Ho WG, Howell CL, et al: Cytomegalovirus infections associated with leukocyte transfusions. Ann Intern Med 93:671,1980
52. Willis JL. Transfusion of red cells. FDA Drug Bulletin 18(3):26,1988
53. Ward JW, Holmberg SD, Allen JR, et al: Transmission of human immunodeficiency virus (HIV) by blood transfusions screened as negative for HIV antibody. N Engl J Med 318:473, 1988
54. Zuck TF: Transfusion-transmitted AIDs reassessed (editorial). N Engl J Med 318:511,1988
55. Collins JA: Massive blood transfusion. Clin Haematol 5:201, 1976
56. Barton JC: Nonhemolytic, noninfectious transfusion reactions. Semin Hematol 18:95, 1981
57. Ciavarella D, Reed RL, Counts RB, et al: Clotting factor levels and the risk of diffuse microvascular bleeding in the massively transfused patient. Br J Haematol 67:365, 1987

58. Bunn HF, May MH, Kocholaty WF, et al: Hemoglobin function in stored blood. J Clin Invest 48:311, 1969
59. Greenwalt TJ: Pathogenesis and management of hemolytic transfusion reactions. Semin Hematol 18:84, 1981
60. Dutcher JP, Kendall J, Norris D, et al: Granulocyte transfusion therapy and amphotericin B: adverse reactions? Am J Hematol 31:102, 1989
61. Weiden P: Graft-v-host disease following blood transfusions (editorial). Arch Intern Med 144:1557, 1984
62. Transfusion and graft-versus-host disease (editorial). Lancet 1:529, 1989
63. Thaler M, Shamiss A, Orgad S, et al: The role of blood from HLA homozygous donors in fatal transfusion-associated graft-versus-host disease after open-heart surgery. N Engl J Med 321:25, 1989
64. Tremper KK, Friedman AE, Levine EM, et al: The preoperative treatment of severely anemic patients with a perfluorochemical oxygen-transport fluid, Fluosol-DA. N Engl J Med 307:277, 1982
65. Jones PM: Artificial blood. Br Med J 286:246, 1983
66. Chaplin H: Frozen red cells revisited (editorial). N Engl J Med 311:1696, 1984
67. Hultin MB: Activated clotting factors in factor IX concentrates. Blood 54:1028, 1979