



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

ACTUALIZACIÓN SOBRE REACCIONES POST-TRASFUSIONALES AGUDAS

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO
DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**AUTORA: VALENTINA SEPÚLVEDA DURÁN
PROFESORA GUÍA: TM MgCs MARCELA VASQUEZ ROJAS**

**TALCA-CHILE
2019**

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2019

Dedicado a todas aquellas personas que contribuyeron en mi desarrollo profesional y personal, gracias en especial a mi familia y amigos, ya que, que sin su apoyo no podría haber llegado donde estoy ahora.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Pág.
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
OBJETIVOS	4
MARCO TEÓRICO	5
1. Generalidades de la transfusión sanguínea	5
1.1 Productos sanguíneos	7
2. Reacciones post-transfusionales	9
2.1 Reacciones post-transfusionales agudas	12
2.1.1 Reacción febril no hemolítica	14
Etiología y fisiopatología	15
Signos y síntomas	18
Manejo y prevención	19
2.1.2 Reacción alérgica transfusional	24
Etiología y fisiopatología	25
Signos y síntomas	28
Manejo y prevención	30
2.1.3 Reacción hemolítica aguda	32
Etiología y fisiopatología	32
Signos y síntomas	36
Manejo y prevención	38
2.1.4 Daño pulmonar agudo asociado a transfusión	39
Etiología y fisiopatología	40
Signos y síntomas	44
Manejo y prevención	46
2.1.5 Sobrecarga circulatoria asociada a transfusión	47
Etiología y fisiopatología	48
Signos y síntomas	50

Manejo y prevención	54
2.1.6 Contaminación bacteriana	55
Etiología y fisiopatología	56
Signos y síntomas	58
Manejo y prevención	59
3. Hemovigilancia	61
CONCLUSIÓN	65
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

	Pág.
Tabla 1. Clasificación de reacciones transfusionales.	10
Tabla 2. Frecuencias de las reacciones agudas según diferentes autores.	13
Tabla 3. Descripción de los principales fármacos utilizados en RFNH.	22
Tabla 4. Clasificación de caso de RAT según criterios de la CDC.	29
Tabla 5. Incidencia de RAT según producto de glóbulos rojos recibido.	32
Tabla 6. Signos/síntomas y manifestaciones de laboratorio de las RHA.	37
Tabla 7. Volumen y velocidad óptima de infusión de cada hemocomponente.	48
Tabla 8. Comparación entre TACO y TRALI.	53
Tabla 9. Bacterias más frecuentes que causan Contaminación Bacteriana según tipo de hemocomponente transfundido.	58
Tabla 10. Grados de gravedad e imputabilidad para clasificar las reacciones post-transfusionales.	64
Figura 1. Mecanismos que producen RFNH.	16
Figura 2. Pasos en la inducción de la fiebre.	17
Figura 3. Algoritmo para diagnóstico diferencial de las reacciones posttransfusionales agudas.	19
Figura 4. Procedimiento frente a una reacción post-transfusional aguda.	20
Figura 5. Posibles mecanismos que producen Reacciones Alérgicas Transfusionales.	26
Figura 6. Respuesta de hipersensibilidad tipo 1 frente a una RAT.	27
Figura 7. Manejo de reacción aguda transfusional según su gravedad.	31
Figura 8. Etiología de RHA.	33
Figura 9. Hemólisis intravascular mediada por anticuerpos de tipo IgM.	35
Figura 10. Lesión pulmonar aguda mediada por PMN.	42

Figura 11. “Modelo de umbral” de daño pulmonar agudo asociado a la transfusión (TRALI).	43
Figura 12. Clasificación de TRALI.	45
Figura 13. Mecanismos por los cuales se puede desarrollar TACO.	49
Figura 14. Definiciones de TACO según CDC NHSN e ISBT.	51
Figura 15. Número de reacciones por contaminación bacteriana según tipo de hemocomponente entre 2012-2016.	56
Figura 16. Procedimiento frente a la sospecha de una Contaminación Bacteriana.	60

RESUMEN

A pesar de todos los beneficios que presenta la transfusión sanguínea, no se pueden dejar de lado las complicaciones o el riesgo que conlleva el traspasar sangre, o alguno de sus componentes como se hace generalmente, de un individuo a otro. Dentro de los posibles efectos adversos que están asociados a la transfusión sanguínea se encuentran las reacciones post-transfusionales agudas o inmediatas, que son aquellas que se presentan durante las primeras 24 horas después de la transfusión. A pesar de las distintas medidas de seguridad que se han implementado en el área de la medicina transfusional, las reacciones adversas siguen siendo una gran complicación. Las reacciones post-transfusionales agudas más frecuentes son la Reacción Febril No Hemolítica, las Reacciones Alérgicas y las Reacciones Hemolíticas Agudas. Mientras que por otro lado, la Sobrecarga Circulatoria Asociada a Transfusión y Daño Pulmonar Agudo Asociado a Transfusión son las reacciones que a pesar de no ser tan frecuentes son las que causan una mayor mortalidad asociada a transfusión.

A pesar de que su etiología es diversa, la sintomatología clínica no permite diferenciar, en ocasiones, claramente unas de otras si no se tienen los conocimientos previos necesarios y si no se realizan los estudios posteriores adecuados.

El presente trabajo de memoria tiene por objetivo realizar una actualización de conocimientos, mediante una búsqueda bibliográfica, sobre las reacciones post-transfusionales agudas, su clasificación, etiología y las diferentes características fisiopatológicas, los signos y síntomas que estas presentan, y cómo manejarlas y prevenirlas, para así poder identificarlas de manera oportuna empleando los medios disponibles que permitan minimizar el riesgo del paciente transfundido.

Palabras clave: Productos sanguíneos; Transfusión sanguínea; Reacciones transfusionales; Reacciones post-transfusionales agudas; Hemovigilancia.

INTRODUCCIÓN

La medicina transfusional ha tenido un gran impacto sobre la salud de las personas a nivel mundial, ya que, es una opción terapéutica para muchos pacientes que en un momento determinado presentan una carencia de componentes sanguíneos que no puede ser sustituida por otras alternativas. De esta manera la transfusión sanguínea se ha vuelto esencial, por ejemplo, en casos de pacientes con trastornos sanguíneos o hemorrágicos, en pacientes oncohematológicos, donde debido a su tratamiento se puede afectar la capacidad hematopoyética, y en pacientes que han perdido una gran cantidad de sangre debido a accidentes o cirugías.

A pesar de todos los beneficios que presenta la transfusión sanguínea, no se puede dejar de lado las complicaciones o el riesgo que conlleva el traspasar sangre, o alguno de sus componentes como se hace generalmente, de un individuo a otro. Hay que tener presente que aunque el proceso de la transfusión se hace con las mayores garantías de seguridad, tanto para el donante como para el receptor de las unidades sanguíneas, siempre existen riesgos que deben valorarse a la hora de decidir si se debe llevar a cabo una transfusión o no, dependiendo de una evaluación de los riesgos y beneficios para el paciente, y del conocimiento y destreza de los trabajadores para reconocer y tratar reacciones adversas o complicaciones que puedan aparecer.

Dentro de los posibles efectos adversos que están asociados a la transfusión sanguínea se encuentran aquellos que se presentan durante o poco después de iniciada la transfusión denominados reacciones post-transfusionales agudas o inmediatas, y los que se manifiestan

a largo plazo y pueden afectar a la salud del receptor de manera permanente denominados reacciones post-transfusionales crónicas o tardías. Estas reacciones adversas son muchas veces difíciles de prevenir si no se tiene el conocimiento adecuado sobre las características sintomatológicas, inmunológicas o fisiopatológicas de la reacción, pero la gran mayoría de las situaciones pueden ser advertidas tomando las medidas de prevención adecuadas.

Las reacciones post-transfusionales en general se encuentran subnotificadas, debido a que en muchos países no se lleva un registro y reporte adecuado que permita conocer su verdadera incidencia en la población que ha requerido transfusiones sanguíneas. Es por esto que es necesario conocer la fisiopatología de las diversas reacciones, para así poder identificarlas y manejarlas empleando medios disponibles que permitan minimizar el riesgo del paciente transfundido, y también para poder generar un registro controlado de la aparición de estas y así obtener un análisis sistematizado que permita la prevención de su aparición.

Las reacciones transfusionales agudas, que son el foco de esta revisión, con frecuencia son cuadros de comienzo brusco, que ocurren durante o inmediatamente después de iniciada la transfusión. A pesar de que su etiología es diversa, la sintomatología clínica no permite diferenciar, en ocasiones, claramente unas de otras si no se tienen los conocimientos previos necesarios. Por esta razón, es importante recopilar información y muestras necesarias para que su diagnóstico sea lo más preciso posible y se puedan evitar las consecuencias para el paciente.

El presente trabajo de memoria tiene por objetivo realizar una actualización de conocimientos sobre las reacciones agudas post-transfusionales, su clasificación, las causas que las provocan y las diferentes características fisiopatológicas que estas presentan para poder prevenir su aparición o reconocerlas una vez que estas se presenten.

OBJETIVOS

1. Objetivo general

Generar un documento con información actualizada que sirva de orientación para la detección, manejo y comprensión de las reacciones post-transfusionales agudas.

2. Objetivos específicos

Categorizar la información disponible según tipo de reacción post-transfusional.

Detallar la fisiopatología de cada reacción aguda post-transfusional y sus manifestaciones clínicas características.

Sistematizar la información sobre las reacciones post-transfusionales agudas, generando cuadros resúmenes o esquemas didácticos que faciliten la comprensión del tema.

MARCO TEÓRICO

1. Generalidades de la transfusión sanguínea

La medicina transfusional es un recurso de apoyo a numerosas ramas de la medicina, donde el término "transfusión sanguínea" se refiere al uso terapéutico de la sangre total o sus componentes, usado para salvar vidas en muchos tratamientos clínicos (1). La sangre, sus componentes y sus derivados son utilizados como soporte para tratamiento de numerosas enfermedades y para apoyar trasplantes, quimioterapia y cirugías (2).

En los últimos años, los requisitos de transfusión de sangre han aumentado debido a la creciente carga de enfermedades crónicas en una población que envejece, a la mejora de la tecnología de soporte vital, al aumento de la gravedad de la enfermedad en los pacientes tratados en la UCI y a otros procedimientos quirúrgicos que requieran el uso de grandes cantidades de sangre (3). Los avances en medicina transfusional en las últimas décadas han permitido que la transfusión de los diferentes componentes sanguíneos sea realizada bajo altas medidas de seguridad, lo que conlleva a una disminución de los riesgos asociados y una maximización de los beneficios que aporta este tratamiento altamente utilizado a nivel mundial (4).

El proceso para obtener una unidad de sangre de un donante para ser transfundida a un paciente es complejo. Se deben cumplir muchos pasos para garantizar que la transfusión sea

lo más segura posible. Aunque las complicaciones graves de las transfusiones son infrecuentes, los pacientes deben ser transfundidos siguiendo las normas basadas en la evidencia. Esto disminuirá cualquier efecto adverso y garantizará que los productos de la sangre, los cuales son donados por voluntarios, y son costosos y a veces escasos, sean usados en forma apropiada (5). Es por esto que con el fin de prevenir los riesgos asociados a la transfusión, se han tomado distintas medidas, entre ellas la aplicación de criterios para la selección de los donantes, la aplicación de pruebas de tamizaje y la inactivación de virus (6).

Para promover la seguridad sanguínea mundial y minimizar los riesgos asociados con la transfusión, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha desarrollado las siguientes estrategias integradas (7): **1)** El establecimiento de un servicio de transfusión de coordinación nacional con sistemas de calidad en todas las áreas; **2)** La recolección de la sangre únicamente de donantes voluntarios y no remunerados provenientes de poblaciones de bajo riesgo; **3)** El tamizaje de infecciones transmisibles por transfusión a toda la sangre donada, incluyendo el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los virus de la hepatitis, sífilis y otros agentes infecciosos; **4)** Buenas prácticas de laboratorio en todos los aspectos de la clasificación sanguínea, pruebas de compatibilidad, preparación de componentes, almacenamiento y transporte de la sangre y productos sanguíneos; **5)** Reducción de las transfusiones innecesarias.

Cada centro donde se colectan, procesan o transfunden componentes sanguíneos, deben crear y mantener sistemas de trazabilidad y hemovigilancia que mantengan la confianza y credibilidad de la comunidad en la seguridad del sistema, entendiendo trazabilidad como un sistema organizado de registros que permite ubicar e identificar la sangre y sus componentes en cualquier etapa del proceso, desde la donación hasta su destinatario final (8).

La selección de donantes de sangre es una etapa muy importante dentro de la cadena transfusional, debido a que es el primer eslabón que determina la eficiencia de la transfusión, sujeto a controversias debido a los efectos adversos que pueden estar asociados con él, pero vital, ya que, aún no ha podido ser reemplazado por ningún otro tipo de terapia (6). Además, un suministro de sangre seguro y suficiente depende del reclutamiento y retención de donantes voluntarios altruistas que tengan bajo riesgo de infección y que se comprometan a donar sangre en forma regular (9).

1.1 Productos sanguíneos

En la medicina transfusional, varios productos sanguíneos pueden prepararse y usarse como terapia de reemplazo, sin embargo, cuatro de estos productos son más comúnmente utilizados en la práctica general: glóbulos rojos, plasma fresco congelado (PFC), plaquetas y crioprecipitado. Las transfusiones de glóbulos rojos se administran principalmente para mejorar la oxigenación de los tejidos en casos de anemia o pérdida aguda de sangre; las transfusiones de plaquetas a menudo se prescriben para pacientes con sangrado después de un traumatismo grave y/o durante una cirugía mayor; el PFC se transfunde especialmente para el reemplazo de factores de coagulación; y el crioprecipitado se transfunde primordialmente para el reemplazo de fibrinógeno (10).

Una unidad de sangre total contiene hematíes, leucocitos, plaquetas, proteínas plasmáticas, globulinas, anticuerpos, factores estables de la coagulación, entre otros compuestos, y 63 ml de anticoagulante (11). Las donaciones de sangre total se procesan en concentrados eritrocitarios y, de acuerdo con los requerimientos y tiempo de almacenamiento a diferentes temperaturas, en concentrados plaquetarios, PFC y crioprecipitados. El concentrado eritrocitario se suspende en una solución aditiva para mantener la viabilidad de

los glóbulos rojos hasta un volumen final de 220 a 340 ml y puede almacenarse por un período de 35 a 42 días entre 2 -4 °C, las plaquetas se almacenan en plasma (o medio para suspensión de plaquetas) entre 20 °C a 24 °C, hasta por 5 días, en agitadores especiales, y el PFC puede almacenarse por dos años a menos de 30 °C pudiendo ser sometido a inactivación viral con azul de metileno, solvente detergente, u otros (9).

La correcta manipulación y conservación de estos derivados sanguíneos garantiza una disminución en la aparición de efectos adversos durante la transfusión, dependiendo no sólo de la seguridad del producto, sino también de la seguridad del proceso de transfusión clínica y de indicaciones apropiadas para la administración de la hemoterapia. La cadena de la transfusión enlaza tanto a los establecimientos de sangre (responsables del producto), como a los servicios transfusionales, a los médicos (responsables de indicar la transfusión) y a los pacientes receptores de los componentes sanguíneos (12).

En el mundo desarrollado, la provisión de componentes sanguíneos seguros y los laboratorios de referencia se basan en Servicios Nacionales de Sangre compuestos por Centros de Sangre (CS) que procesan anualmente cientos de miles de unidades de sangre. Además, se cuenta con un Programa Nacional, con un Plan Anual que asegura uniformidad en suficiencia y calidad para todas las Unidades de Medicina Transfusional (UMT) de los hospitales donde se practica la medicina transfusional (9).

2. Reacciones post-transfusionales

La reacción transfusional se define como cualquier evento que ocurra como consecuencia de la transfusión de un producto sanguíneo, durante o después de su administración (13). A pesar de todas las medidas de control implementadas, la transfusión sanguínea sigue siendo riesgosa en muchos aspectos, aunque una estimación precisa de este tipo de reacciones no es factible debido a varios problemas. En primer lugar, muchas reacciones se atribuyen erróneamente a las afecciones subyacentes del paciente y nunca se informan. En segundo lugar, casi el 50% de todas las transfusiones se administran en el quirófano a pacientes anestesiados donde las reacciones son más difíciles de reconocer. Y por último, muchas reacciones de transfusión no se informan y no se tienen en cuenta, incluso si se reconocen debido a la falta de un sistema riguroso de notificación de reacciones de transfusión en la mayoría de los centros médicos (10).

Las publicaciones más recientes sugieren que la necesidad de transfusión debe evaluarse cuidadosamente, evitarse cuando sea posible y considerarse solo como una medida de último recurso para salvar vidas, ya que, las transfusiones de sangre alogénica están aún asociadas con varios riesgos, que van desde errores clericales hasta transmisión de agentes de infecciones y complicaciones inmunológicas (14). Esto debido a que en términos fisiopatológicos cuando se transfunde una persona, se le está exponiendo a un trasplante de tejido de un individuo diferente, de vida media corta, lo que conlleva los riesgos inherentes a un tejido trasplantado (3).

Las reacciones adversas son de etiología diversa y pueden suceder durante el acto transfusional, inmediatamente después, o posteriormente, por lo que estas pueden ser clasificadas como agudas y retardadas, además estas se subdividen en inmunológicas y no

inmunológicas (9). Las complicaciones a corto y a largo plazo de la transfusión se muestran en la (Tabla 1) e incluye reacciones alérgicas a los diferentes tipos de células o moléculas, reacciones febriles, transmisión de enfermedades infecciosas como el SIDA, malaria, hepatitis B y C, enfermedad de Chagas y Sífilis, y errores en transfundir productos incompatibles cuyos resultados pueden ser fatales (15).

Tabla 1. Clasificación de reacciones post-transfusionales.

REACCIONES POST-TRANSFUSIONALES	
AGUDAS O INMEDIATAS	TARDÍAS O RETARDADAS
<p>Inmunológicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reacción febril no hemolítica (RFNH) ▪ Reacción alérgica transfusional (RAT) ▪ Reacción hemolítica aguda (RHA) ▪ Daño pulmonar asociado a transfusión (TRALI) 	<p>Inmunológicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reacciones hemolíticas retardadas (RHR) ▪ Púrpura post-transfusional (PPT) ▪ Enfermedad de injerto contra huésped asociada a la transfusión (EICH-AT)
<p>No inmunológicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Contaminación bacteriana ▪ Sobrecarga circulatoria asociada a transfusión (TACO) 	<p>No inmunológicas (Infecciosas):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ VIH, VHB, VHC, CMV ▪ Otras: chagas, parvovirus B19, VHA, VHE, WNV, sífilis, dengue, malaria, brucelosis, vECJ

VIH: virus de inmunodeficiencia humana; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; CMV: citomegalovirus; VHA: virus de la hepatitis A; VHE: virus de la hepatitis E; WNV: virus del Nilo occidental; vECJ: variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Las reacciones post-transfusionales de tipo inmunológicas, de manera simple, están dadas por incompatibilidad entre la sangre del receptor y el donante. Los eventos adversos inmunológicos pueden ser causados por una respuesta inmune celular o por una reacción

antígeno-anticuerpo (16), donde la estimulación de los anticuerpos se produce por parte de los antígenos presentes en la transfusión de glóbulos rojos, leucocitos, plaquetas o proteínas del plasma lo que conlleva a la destrucción celular y/o liberación de sustancias tóxicas o vasoactivas, que inducen diferentes cuadros clínicos (17, 18). Este fenómeno inmunológico ocurre más en personas sometidas a transfusiones previas, ya que, la isoimmunización puede llevar a una reacción futura cuando dichos antígenos son transfundidos por segunda vez al paciente y activan la respuesta inmune mediada por anticuerpos (17).

A diferencia de las reacciones transfusionales de origen inmunológico, las reacciones no inmunes son causadas tanto por las propiedades físicas o químicas de los productos sanguíneos transfundidos, como por agentes infecciosos contaminantes presentes en las unidades. Dentro de esta clasificación de reacciones post-transfusionales agudas se encuentran la sobrecarga circulatoria y ciertos efectos adversos generados por la administración de varias unidades sanguíneas en corto tiempo, y la aparición de enfermedades infecciosas a causa de agentes microbiológicos presentes en las unidades transfundidas (19).

En el pasado, las complicaciones más temidas fueron la transmisión de enfermedades infecciosas y las reacciones hemolíticas por incompatibilidad ABO, que con el desarrollo de técnicas de laboratorio y el diseño de protocolos para donación y administración de las transfusiones han reducido significativamente su frecuencia y han permitido incrementar ostensiblemente la seguridad del paciente (20). Actualmente, se ha estimado que al menos el 20% de las transfusiones presentan alguna clase de reacción adversa donde el 0,5% de ellas son severas, y se ha determinado que el error humano en la transfusión sanguínea se encuentra en prácticamente un 50% de los incidentes críticos post-transfusionales (12).

2.1 Reacciones post-transfusionales agudas

La práctica de la terapia transfusional sigue siendo un problema ya que no existe un verdadero consenso acerca de sus indicaciones. Se ha demostrado que el uso de guías en la práctica transfusional disminuye el número de unidades transfundidas y favorece la transfusión del componente más apropiado (12), pero a pesar de todo, el número de eventos adversos notificados muestra una tendencia al alza durante los últimos años, encontrándose en un estudio realizado en España que estos han aumentado en un 93% durante el período 2010-2015 (21). Es por esto que las numerosas, variadas y peligrosas reacciones adversas de la transfusión de productos sanguíneos hacen necesario el conocimiento de su clínica y tratamiento con el objeto de identificarlas precozmente y prevenir sus consecuencias (12).

La mayoría de las reacciones transfusionales agudas son leves y manejables, sin embargo, algunas pueden estar asociadas con una morbilidad y mortalidad significativas (10). Las reacciones que se presentan con mayor frecuencia se muestran en la Tabla 2, donde los resultados de los diferentes autores concuerdan en que a lo largo de los años las tres reacciones más comunes son la Reacción Febril no Hemolítica (RFNH), seguida de la Reacción Alérgica y Anafiláctica, y la Reacción Hemolítica Aguda (RHA). Cabe destacar que en el estudio de Ribed-Sánchez et al. los porcentajes son más bajos debido a que el tiempo de investigación fue más corto y por ende se presentaron menos transfusiones, pero de todas maneras las frecuencias de las reacciones son proporcionales al resto de los estudios.

Tabla 2. Frecuencias de las reacciones post-transfusionales agudas según diferentes autores.

Tipo de reacción	Martínez A, et al (2009-2011)(22)	Ribed-Sánchez, et al (2013-2014)(21)	Salgado-Martinez, et al (2013-2016)(23)	Moncharmont P, et al (2014-2016)(24)
Febril no hemolítica	44,1%	7%	47,5%	34,4%
Alérgicas y anafilácticas	28,8%	5%	25,4%	19,3%
Hemólisis aguda	2,2%	-	6,8%	-
TRALI	4%	-	-	-
TACO	-	-	-	4,6%

TRALI: daño pulmonar asociado a transfusión; TACO: sobrecarga circulatoria asociada a transfusión.

A pesar que las RFNH, RHA y las Reacciones alérgicas y anafilácticas sean las más frecuentes, las que causan mayor cantidad de muertes relacionadas a la transfusión son TRALI con un 38%, TACO con un 24% y la RHA con un 22% (25). La mayoría de las mortalidades relacionadas con transfusiones reportadas involucran errores humanos como muestras mal etiquetadas, muestras recolectadas del paciente equivocado, solicitudes de transfusión para el paciente equivocado, entre otras (25, 26). Esto queda en evidencia en un estudio que examinó 70 muertes relacionadas con la transfusión, donde el 75% de estas se debió a la administración de una unidad de sangre correctamente analizada y clasificada al paciente incorrecto (10).

Por lo tanto, debido al incremento de la aparición de las reacciones post-transfusionales a pesar de todas las medidas de control y vigilancia que hay disponibles, se vuelve importante

y necesario el aprender a reconocer su clínica y tratamiento, comprender la fisiopatología y las causas que las producen para así identificarlas precozmente y prevenir sus consecuencias, las cuales pueden ser leves desde una comezón o hinchazón en el sitio de punción, o más graves que incluso pueden llevar a la muerte del paciente. A continuación se presentan detalladamente cada una de las reacciones post-transfusionales agudas.

2.1.1 Reacción febril no hemolítica

La Reacción Febril No Hemolítica (RFNH) se caracteriza por un aumento de temperatura de al menos 1 °C durante o poco después de la transfusión, sin haber otra causa para ello. Este tipo de reacciones puede ser enmascarada por premedicación antipirética que haya recibido el paciente, ya que, no se presentaría la fiebre, pero generalmente estos fármacos no previenen los escalofríos y rigidez muscular que se genera en este cuadro debido a la respuesta inflamatoria sistémica mediada por citoquinas. Esta reacción es de diagnóstico diferencial, por lo que antes de hacer un diagnóstico de RFNH se deben excluir otras causas de fiebre (27).

Históricamente, los RFNH han sido las reacciones de transfusión aguda más comunes, representando del 43 al 75% de todas las reacciones de transfusión en algunos centros. La incidencia informada de RFNH varía ampliamente, donde el hemocomponente mayormente involucrado en este tipo de reacciones son los glóbulos rojos, seguido por las plaquetas, y con menor frecuencia los productos de plasma (28-30). Así mismo, estas reacciones son más comunes en los receptores que han sido expuestos a múltiples glóbulos blancos o antígenos plaquetarios (30). Cabe destacar que la incidencia de RFNH varía con el tipo de producto plaquetario, siendo mayor (0,4 a 2,2% de las transfusiones) en transfusiones de productos sin leucorreducción o con reducción de leucocitos después del almacenamiento (28).

Se considera que ciertas poblaciones de pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones febriles, como lo son los pacientes con neoplasias malignas hematológicas, ya que estos están en riesgo de aloinmunización constante debido a que deben recibir transfusiones frecuentemente, y en quienes los factores clínicos existentes, como la inflamación, pueden aumentar la probabilidad de respuesta febril por las citoquinas transfundidas (28).

Etiología y fisiopatología

Las RFNH se pueden producir por dos mecanismos (Fig. 1) (25, 30, 31). Las reacciones inmunológicas están determinadas por anticuerpos citotóxicos o aglutinantes presentes en el plasma del receptor que tienen especificidad y reaccionan contra antígenos presentes en linfocitos (HLA), granulocitos (HNA) o plaquetas provenientes del donante (30). Por otro lado, el mecanismo de la acumulación de citoquinas en las unidades no es entendido del todo, sin embargo, estudios recientes han sugerido que la apoptosis de los leucocitos y / o la activación de los monocitos durante el proceso de fabricación pueden jugar un papel importante (32).

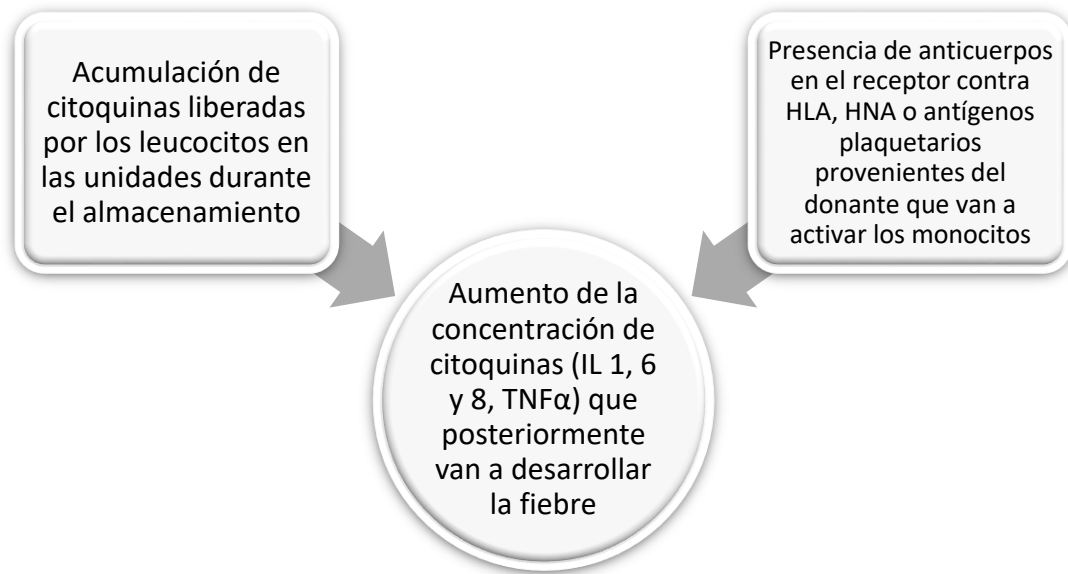


Figura 1. Mecanismos que producen RFNH. HLA: antígeno leucocitario humano; HNA: antígenos neutrófilos humanos.

La vía común final para estos diferentes mecanismos es el aumento de la concentración de citoquinas (28), las que consisten en una amplia variedad de glicoproteínas que regulan la comunicación intercelular y que tienen actividad en procesos inflamatorios. Estas son segregadas por una variedad de células distribuidas ampliamente por el organismo tales como los linfocitos, macrófagos y células endoteliales (33).

Las citoquinas mayormente implicadas en RFNH son las interleucinas (IL) 1, 6 y 8 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa). Además, las reacciones generadas por transfusiones de plaquetas se han asociado con la liberación de CD154 de las plaquetas, lo que induce también la generación de citoquinas (34). Estos moduladores, como se muestra en la Fig. 2, inducen la producción de prostaglandina E2 que actúa sobre el centro termorregulador del hipotálamo para aumentar la temperatura corporal y de este modo causar la fiebre (30, 32).

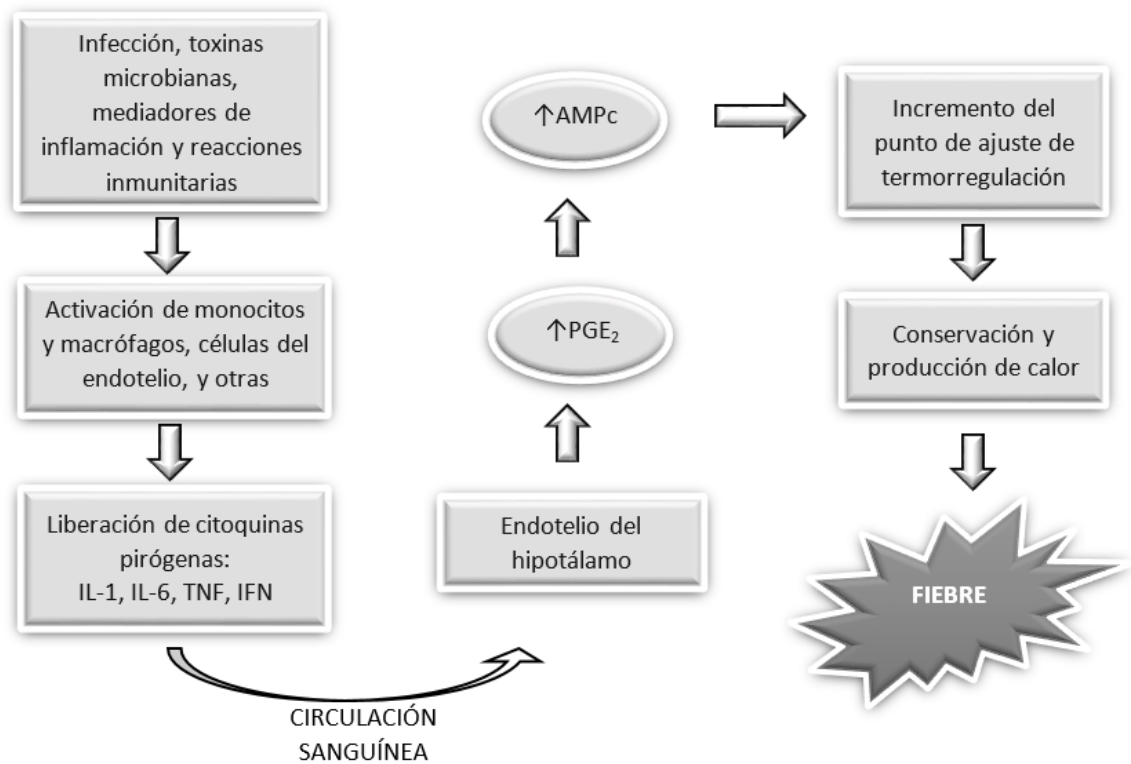


Figura 2. Pasos en la inducción de la fiebre. IL-1: interleuquina 1; IL-6: interleuquina 6; TNF: factor de necrosis tumoral; IFN: interferón; PGE₂: prostaglandina E2; AMPc: adenosín monofosfato cíclico. Adaptado de HARRISON Principios de Medicina Interna, 18ª edición, 2012 (35).

Las citoquinas derivadas de los leucocitos IL8, IL-1 β e IL-6 se acumulan particularmente en productos plaquetarios e inducen fiebre. Otros mediadores, como las proteínas inflamatorias de macrófagos (por ejemplo, MIP-1) también pueden participar en la respuesta febril, pero esta reacción no está mediada por la síntesis de prostaglandinas. Además, CD154 (ligando CD40) derivado de plaquetas también está involucrado en reacciones febriles al inducir ciclooxigenasa-2 y PGE₂ (30).

Signos y síntomas

Como su nombre lo indica, estas reacciones se caracterizan por fiebre y ausencia de hemólisis u otros síntomas significativos como disnea, hipotensión, hipertensión y rigidez muscular (36, 37). El diagnóstico definitivo que estipula la guía de la CDC ocurre cuando durante la transfusión, o dentro de las 4 horas posteriores a esta, se presenta fiebre con temperatura oral mayor o igual a 38 °C y un cambio de al menos 1 °C con respecto al valor previo a la transfusión; o también cuando hay ausencia de fiebre pero se presentan escalofríos o rigidez muscular (38), lo cual suele atribuirse a la premedicación con antipiréticos (28).

Las RFNH pueden ser difíciles de reconocer y diagnosticar, especialmente en pacientes con fiebre al inicio del estudio. La confusión puede surgir cuando los pacientes presentan fiebre o rigor además de otros síntomas, o cuando surgen síntomas adicionales durante el curso de la reacción. Es por esto que se vuelve imperativo que todas las demás reacciones asociadas con la fiebre sean excluidas antes de decidirse por un diagnóstico de RFNH como la reacción transfusional hemolítica aguda, TRALI o reacciones por causas infecciosas (36), lo cual se puede realizar siguiendo el algoritmo que se presenta en la Fig. 3.

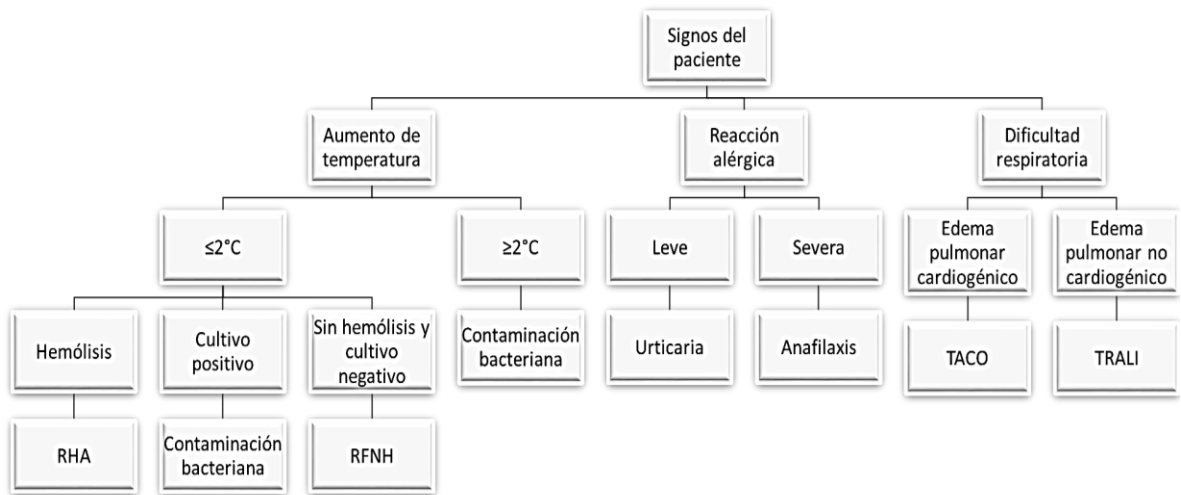


Figura 3. Algoritmo para diagnóstico diferencial de las reacciones post-transfusionales agudas.

Las reacciones leves y moderadas causan incomodidad al paciente y aumentan el uso de los recursos del hospital. Las reacciones graves por otro parte, se manifiestan como rigidez muscular, elevación de la temperatura de más de 2 °C, dolor de cabeza, náuseas y vómitos. Los pacientes que experimentan reacciones graves, especialmente si se repiten, pueden sentirse aprensivos sobre futuras transfusiones (28).

Manejo y prevención

Al igual que con casi todas las reacciones, cuando se sospeche de la presencia de una RFNH la transfusión debe interrumpirse de inmediato. Por lo general, no hay secuelas graves de este tipo de reacciones, pero en caso de que los síntomas sean parte de una reacción más grave, continuar con la transfusión pone al paciente en riesgo (36).

Como se deben descartar otras patologías que den origen a la fiebre antes de confirmar una RFNH, la unidad debería ser cultivada si el aumento de la temperatura es de 2 °C o superior. La sangre del paciente también se puede enviar para realizarle cultivos en búsqueda de microorganismos que puedan ser causa de la reacción (34). Además, se debe realizar el protocolo mencionado en la Fig. 4, donde posteriormente en la UMT se deben repetir las pruebas de compatibilidad y se debe descartar una RTHA mediante un Test Antiglobulina Directo (TAD) post-transfusional el cual debería dar resultados negativos, ya que las RFNH no implican aloanticuerpos de glóbulos rojos (30).

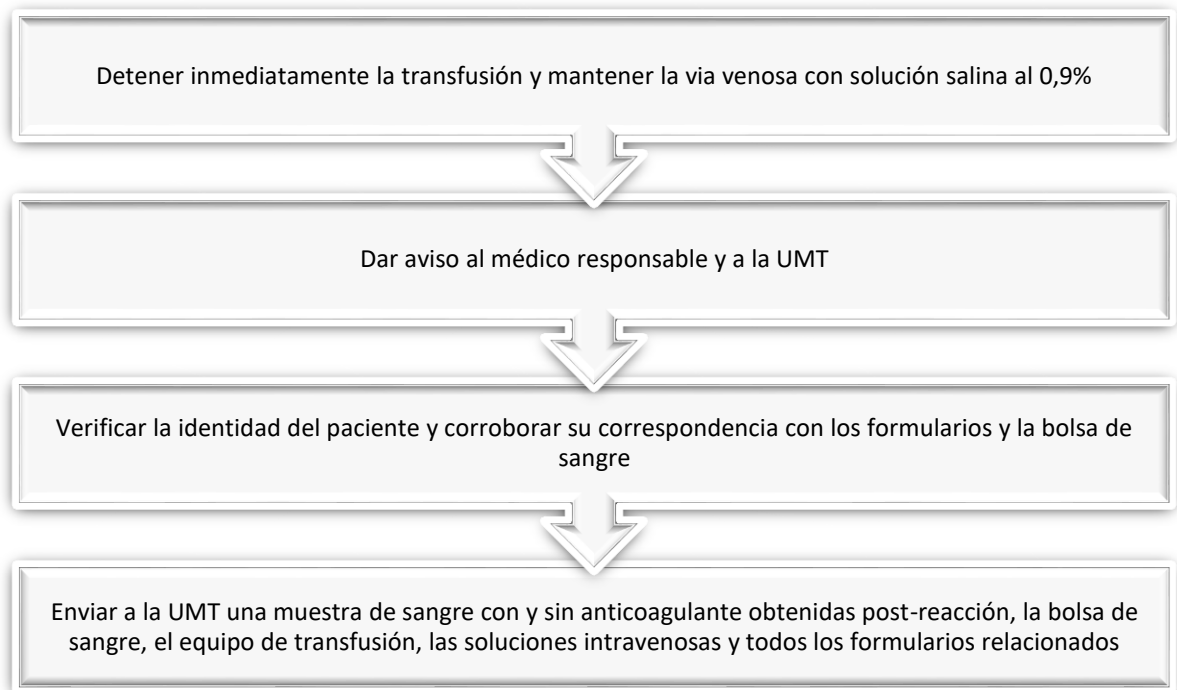


Figura 4. Procedimiento frente a una reacción post-transfusional aguda. UMT: unidad de medicina transfusional.

Para muchas RFNH, los aumentos de temperatura y los síntomas asociados se resolverán sin un tratamiento específico, sin embargo, aunque estas son en su mayoría reacciones benignas, los pacientes pueden experimentar efectos adversos incómodos, como altas temperaturas o rigor severo. Los pacientes que experimentan estos síntomas a menudo se benefician de una dosis única de un antipirético como el paracetamol. Además, la meperidina puede ser útil para contrarrestar el rigor severo y los escalofríos asociados con estas reacciones (40).

El manejo de estas reacciones se lleva a cabo mediante la administración de medicamentos antes de realizar la transfusión (Tabla 3), donde el preferido es el paracetamol, mientras que los antiinflamatorios no esteroideos, siendo la aspirina la más usada, son contraindicados en pacientes que reciben transfusiones de plaquetas. Por su parte, la meperidina es otro fármaco que se administra a los pacientes que desarrollan rigidez muscular para controlar el temblor severo que incrementa significativamente la demanda de oxígeno. Este último medicamento debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal o que estén en terapia con inhibidores de la monoamino oxidasa (28).

Tabla 3. Descripción de los principales fármacos utilizados en RFNH.

	Paracetamol	AINES	Meperidina	Betametasona
Función	Fármaco con propiedades analgésicas y antipiréticas	Efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos	Analgésico opiáceo	Corticoide con propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias
Mecanismo de acción	Bloquea el pirógeno endógeno en el centro hipotalámico regulador de la temperatura inhibiendo la síntesis de las prostaglandinas	Capacidad inhibidora de la síntesis de prostaglandina por la ciclooxigenasa a nivel central, fundamentalmente la prostaglandina E ₂	Actúa como depresor del sistema nervioso central	Reduce la liberación de moléculas que promueven la inflamación. Interfiere con la adhesión leucocitaria a las paredes de los capilares

Como método de prevención se encuentra la administración de componentes leucorreducidos. Existen amplios datos que sugieren que la leucorreducción de productos sanguíneos antes del almacenamiento se asocia con una incidencia reducida de RFNH (36). Para disminuir los daños en los procesos de transfusión causados por las moléculas acumuladas durante el almacenamiento, se han desarrollado métodos de leucorreducción prealmacenamiento donde se puede evitar la liberación de citoquinas como la IL-1, IL-6, IL-8 y TNF α desde los leucocitos y su posterior acumulación (41).

Dentro de las técnicas de leucodepleción disponibles, los filtros de leucodepleción de almacenamiento son el método más común utilizado para prevenir las reacciones febriles, ya que, permiten eliminar hasta un 99.99% de los leucocitos, siguiendo las normas internacionales de leucorreducción para reducir la aloinmunización a los antígenos

leucocitarios de histocompatibilidad (HLA), las reacciones transfusionales febriles no hemolíticas y la transmisión del citomegalovirus (CMV) (30, 42).

Otros métodos para preparar productos pobres en leucocitos son la centrifugación con separación de la capa leucoplaquetaria, el uso de concentrados eritrocitarios lavados y la leucorreducción al pie de cama (42). El lavado de células o el uso de glóbulos rojos deshidratados y congelados también pueden eliminar hasta el 95% de los glóbulos blancos contaminantes (30).

La leucorreducción es menos efectiva para prevenir las RFNH en las plaquetas que en los componentes de los glóbulos rojos debido a los modificadores de la respuesta biológica derivados de las plaquetas. Sin embargo, los estudios muestran que la generación de citoquinas durante el almacenamiento es directamente proporcional al recuento de leucocitos de la unidad y la duración del almacenamiento (30). Por lo tanto, cuando se realizan transfusiones con productos leucorreducidos, la RFNH es un diagnóstico de exclusión y otras posibilidades como RHA, contaminación microbiana, TRALI, eventos adversos de medicamentos o una infección subyacente deben considerarse primero, porque la leucorreducción previa al almacenamiento hace que las RFNH sean poco probables (43).

Es por esto que las personas con antecedentes de reacciones febriles severas recurrentes deben tener anotaciones en su registro de la UMT para garantizar el uso futuro de componentes reducidos de leucocitos (30). La premedicación de rutina con antipiréticos es una práctica común utilizada para prevenir las RFNH en pacientes de alto riesgo y en aquellos con reacciones recurrentes. En conjunto, la evaluación del beneficio del uso rutinario de la premedicación para prevenir estas reacciones debe realizarse a la luz de los costos asociados y las posibles toxicidades; el riesgo potencial de que los antipiréticos puedan enmascarar la

fiebre debido a razones más serias y reduzca significativamente las tasas de reacciones febriles asociadas con la administración de componentes sanguíneos leucorreducidos (28).

2.1.2 Reacción alérgica transfusional

Las Reacciones Alérgicas Transfusionales (RAT) son un espectro de reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 y una de las reacciones de transfusión más comunes. Estas pueden ser leves manifestándose como urticaria, lesiones urticariales aisladas, prurito o angioedema localizado que se produce dentro de las primeras 4 horas después de la transfusión; o pueden ser más severas llegando a la anafilaxia, que es una reacción alérgica sistémica aguda caracterizada de manera más significativa por hipotensión y / o compromiso respiratorio que ocurre típicamente después de que ha empezado la transfusión (44).

Las reacciones alérgicas a la transfusión de carácter leve ocurren en hasta el 31% de la atención crítica en salas de unidad de cuidados intensivos (UCI) (45). Por otro lado, la morbimortalidad de las RAT severas es baja, puesto que se ha informado que la mortalidad por anafilaxia fue solo el 6% de todas las reacciones en el período de 2011 a 2015 (46). Aunque su incidencia informada varía ampliamente, se considera que los RAT son más comunes en transfusiones de los productos que contienen plasma, ya que las proteínas plasmáticas son las mayormente implicadas en los procesos alérgicos (44, 47).

Etiología y fisiopatología

En general, se cree que las RAT son multifactoriales con una combinación de factores del donante, del producto y del receptor (48). Las reacciones alérgicas ocurren después de la transfusión de sangre y son el resultado de una interacción entre un alérgeno y un anticuerpo preformado, principalmente de tipo IgE (49). De hecho, se ha establecido que las RAT pueden ocurrir debido a **1)** la transferencia pasiva de un anticuerpo específico a un receptor de transfusión y la posterior exposición al alérgeno o **2)** el desarrollo en un receptor de transfusión de un anticuerpo específico a una proteína del donante (48).

Además de lo anteriormente mencionado, existen varios mecanismos posibles para explicar las reacciones alérgicas a la transfusión de componentes sanguíneos (50) (Fig. 5). Estos mecanismos pueden generar reacciones que abarcan un amplio espectro, desde reacciones focales urticariales leves hasta reacciones anafilácticas, las cuales pueden presentar shock y pérdida de conciencia, o ser sistémicas potencialmente mortales con hipotensión intratable. Además, se incluye el término “Anafilactoide” que se usa para describir reacciones menos graves que la anafilaxis y que no son mediadas por anticuerpos IgE, sino que son debido a anti-IgA de reacción serológica limitada y a receptores con niveles normales de IgA (49).

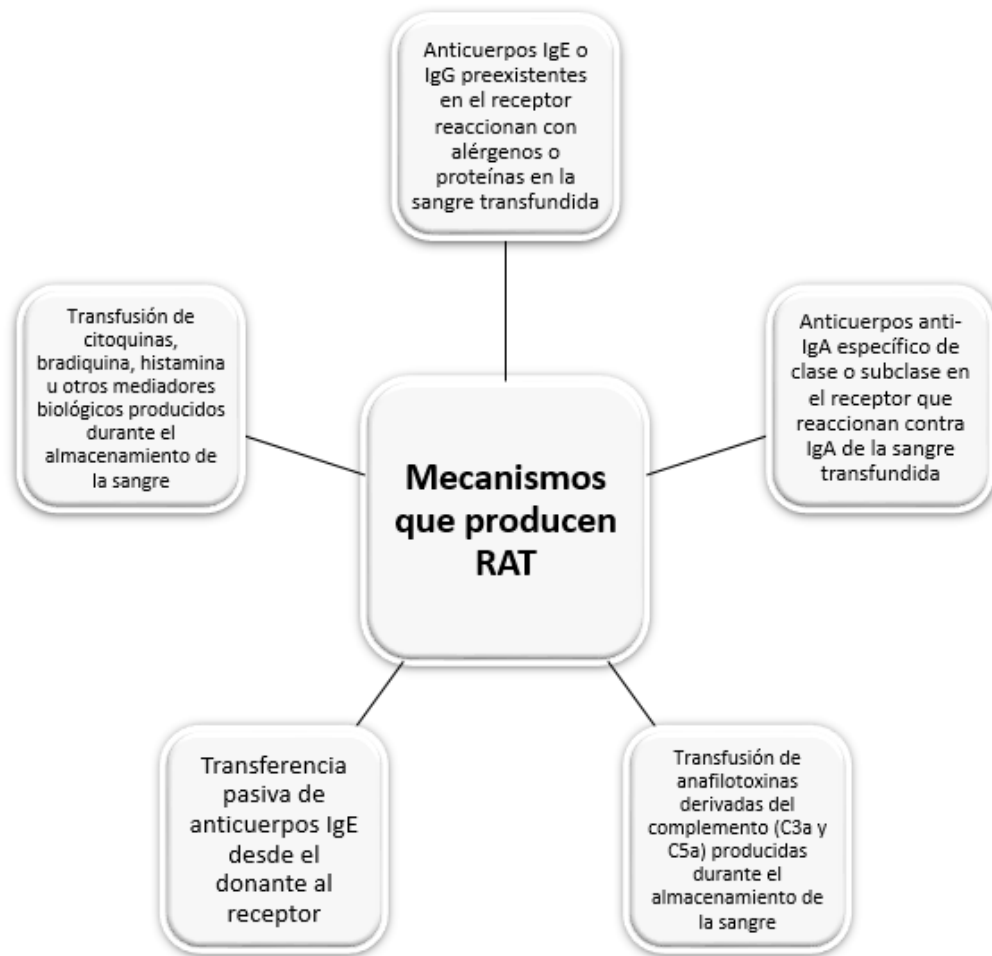


Figura 5. Posibles mecanismos que producen Reacciones Alérgicas Transfusionales. Ig: inmunoglobulinas.

Cabe destacar que desde el 2003 se ha evidenciado la posibilidad de que las reacciones de transfusión alérgica pudieran ser inducidas por la transferencia pasiva de alérgenos provenientes de alimentos (51). Este proceso fue especulado por primera vez por Erick Miriam en un caso reportado donde un niño de 6 años con leucemia linfoblástica aguda tuvo una reacción anafiláctica mientras recibía una transfusión de plaquetas leucorreducidas ABO-isotipo compatible, donde después de descartar otras posibilidades que causaran este cuadro se corroboró que el paciente era alérgico al maní y que parte de los donantes habían consumido este alimento antes de realizar la donación. Esto se explica, ya que, hay una proteína del maní que se puede detectar en el suero hasta 24 horas después de la ingestión, y

es lo suficientemente grande para unirse a IgE y provocar reacciones alérgicas causadas por una transfusión (52).

Como ya se mencionó, las reacciones alérgicas suelen ser respuestas de hipersensibilidad de tipo I, que están mediadas por IgE (Fig. 6). En primer lugar, los linfocitos T helper 2 (Th2) específicos de antígeno secretan IL-4 e IL-13, que estimulan a los linfocitos B activados para cambiar su isotipo de anticuerpo de producción de IgM a IgE. Posteriormente, la IgE se une a los mastocitos y basófilos por medio de receptores de la fracción constante (Fc) de IgE, activándolos (49). Después de la activación, los mediadores pueden liberarse inmediatamente a través de la liberación de gránulos preformados de histamina, la síntesis inmediata de mediadores lipídicos o por síntesis de productos de transcripción génica como ciertas citoquinas y quimiocinas (48).

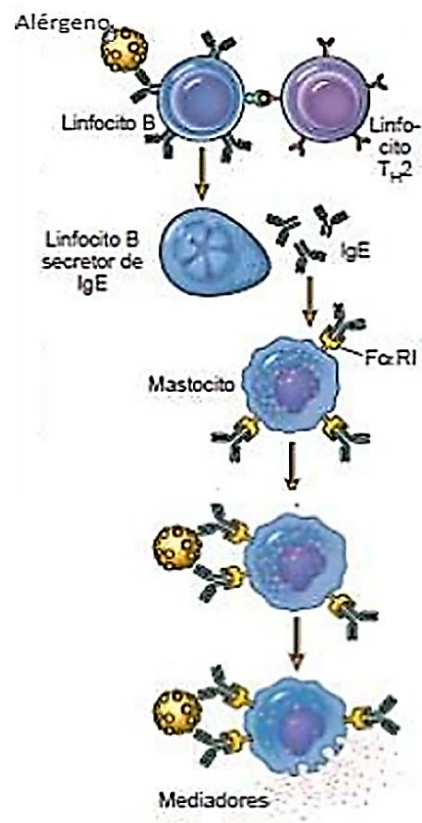


Figura 6. Respuesta de hipersensibilidad tipo 1 frente a una RAT. Adaptado de Kumar et al, 2015 (53).

Cuando un alérgeno, que suele ser una proteína en el plasma del componente sanguíneo transfundido, se une a la IgE asociada a las células, el mastocito se activa y libera mediadores (como histamina, heparina, leucotrienos, factor activador de plaquetas, citoquinas y quimiocinas). Estos mediadores, también conocidos como anafilatoxinas, instigan la afluencia de células y fluidos a los tejidos, lo que resulta en los síntomas de reacción alérgica de la piel, las vías respiratorias y los sistemas cardiovascular y gastrointestinal. Además, la IgG también puede mediar reacciones alérgicas al llevar a la fijación del complemento, uno de cuyos resultados es la liberación de anafilatoxinas C3a y C5a (49).

Por otra parte, las personas con deficiencia congénita completa de IgA pueden desarrollar un anticuerpo específico de clase para IgA (anti-IgA), por lo que la exposición a anticuerpos de esta clase generará una reacción anafiláctica inmediata. Estos pacientes necesitarán recibir componentes sanguíneos, incluidos productos de inmunoglobulina, que carezcan de esta inmunoglobulina. Los productos requeridos para la preparación de componentes plasmáticos pueden provenir de un donante deficiente en IgA, o pueden ser productos lavados para eliminar la mayor cantidad de plasma posible (49).

Signos y síntomas

Las reacciones alérgicas son unas de las más comunes y ocurren en 0,03–0,61% de las transfusiones de glóbulos rojos, 0,3–6% de las transfusiones de plaquetas y 1–3% de las transfusiones de plasma; siendo la mayoría de estas de carácter leve, presentándose entre 2 a 3 horas después de completar la transfusión. Por otro lado, las reacciones anafilácticas ocurren en aproximadamente 1 de cada 20 a 47 mil componentes transfundidos, presentando síntomas desde los primeros segundos a 45 minutos después de iniciada la transfusión. En

general, cuanto más corto sea el tiempo para el inicio de los síntomas, más severa será la reacción (49).

La CDC presenta criterios para diferenciar un caso definitivo o un caso probable de RAT, como se muestran en la Tabla 4. Además, se diferencian las reacciones alérgicas transfusionales según su gravedad encontrándose las reacciones graves o potencialmente mortales y las mortales. Las primeras son aquellas que implican sistemas respiratorios y / o cardiovasculares y se presentan como una reacción anafiláctica; y las segundas son clasificadas si la muerte es posible, probable o definitivamente está relacionada con la transfusión (38).

Tabla 4. Clasificación de caso de RAT según criterios de la CDC (38).

	Caso probable	Caso definitivo
	Cualquiera de las siguientes situaciones que ocurre durante o dentro de las 4 horas posteriores al cese de la transfusión:	2 o más de los siguientes casos que ocurren durante o dentro de las 4 horas posteriores al cese de la transfusión:
Reacción Alérgica	✓ Edema conjuntival	✓ Edema conjuntival
	✓ Edema de labios, lengua y úvula	✓ Edema de labios, lengua y úvula
	✓ Eritema y edema del área periorbital	✓ Eritema y edema del área periorbital
	✓ Angioedema localizado	✓ Enrojecimiento generalizado
	✓ Erupción folulopapular	✓ Hipotensión
	✓ Prurito (picor)	✓ Angioedema localizado
	✓ Urticaria	✓ Erupción folulopapular
		✓ Prurito (picor)
		✓ Angustia respiratoria; broncoespasmo
		✓ Urticaria

Asimismo, se define que hay anafilaxis cuando, además de los síntomas mucocutáneos, hay síntomas de las vías respiratorias, cardiovasculares y gastrointestinales (siendo comunes vómitos y diarrea), con hipotensión o síntomas asociados, como hipotonía y síncope. Los signos y síntomas respiratorios pueden ser laríngeos (opresión en la garganta, disfagia, disfonía, ronquera, estridor) o pulmonar (disnea, tos, sibilancias, broncoespasmo, hipoxemia). Además, el colapso circulatorio tiene el potencial de resultar en un paro cardíaco (38, 40).

Manejo y prevención

El manejo de las reacciones alérgicas transfusionales va a depender si estas son leves o graves (Fig. 7). El oxígeno y la posible intubación pueden necesitar administrarse en caso de que el paciente presente hipoxia. La epinefrina es el medicamento más efectivo para tratar la anafilaxis. La observación del paciente durante un máximo de 24 horas puede ser necesaria para la resolución de los síntomas y para garantizar que no se repitan (49).

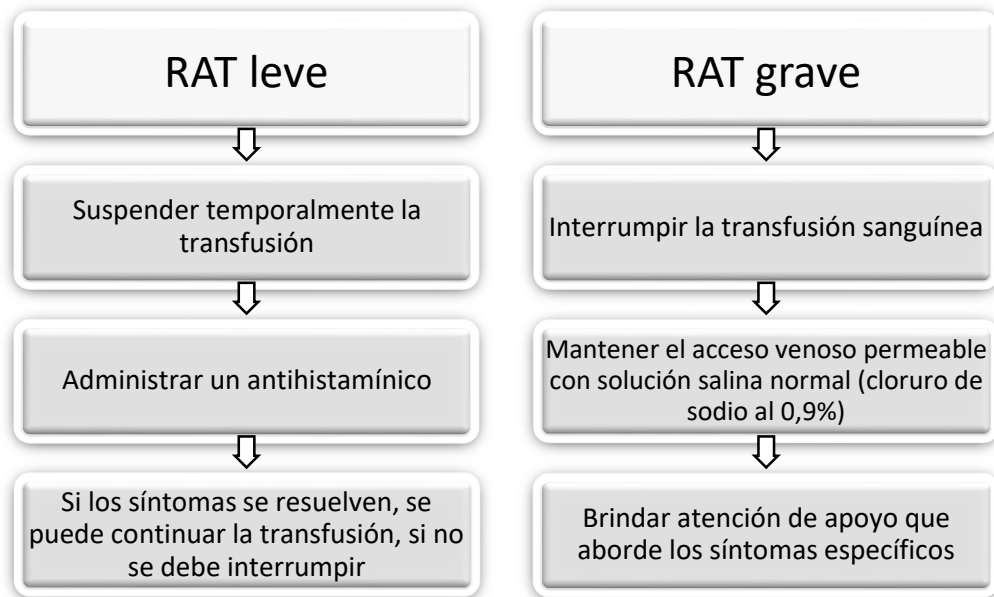


Figura 7. Manejo de reacción alérgica según su gravedad.

Hay pruebas crecientes de estudios observacionales y ensayos clínicos que indican que la premedicación a menudo administrada para prevenir las RAT es ineficaz (54). Las tasas de RAT parecen depender del volumen de plasma en el producto a transfundir, por lo que se ha demostrado que su incidencia se puede reducir sustancialmente mediante el lavado de las unidades de glóbulos rojos a transfundir (Tabla 5) (47). Además, las reacciones alérgicas tienden a agravarse con las transfusiones repetidas de plasma / plaquetas, por lo que el lavado o la reducción de plasma de glóbulos rojos o productos plaquetarios puede garantizar la eliminación del plasma y, por lo tanto, disminuir o eliminar el riesgo de reacciones alérgicas en los pacientes politransfundidos (49).

Tabla 5. Incidencia de RAT según producto de glóbulos rojos recibido (47).

Productos de GR recibidos	Número de RATs	Unidades transfundidas	Incidencia (%)
GR no manipulados	33	1236	2.7
GR lavados	2	733	0.3

GR: glóbulos rojos; RATs: reacciones alérgicas transfusionales.

2.1.3 Reacción hemolítica aguda

Las Reacciones Hemolíticas Agudas (RHA) fueron las complicaciones no infecciosas más temidas de las transfusiones de sangre, ya que, causaron la mayor parte de las muertes relacionadas con las transfusiones de 1976 a 1985 en los EE.UU. alcanzando un 48% de mortalidad (16). Estas reacciones se definen por una destrucción acelerada de glóbulos rojos, ya sea de los transfundidos o los del receptor, desencadenado por la existencia de anticuerpos que van a generar la formación del complejo antígeno-anticuerpo (Ag-Ac) y la posterior activación de la respuesta inmune con la consecuente destrucción de los glóbulos rojos (16, 55).

Etiología y fisiopatología

La etiología de la hemólisis que se produce en este tipo de reacción se da por las interacciones entre antígenos y anticuerpos descritas en la Fig. 8 (16). Las RHA pueden ser causadas por glóbulos rojos incompatibles administrados a un receptor con anticuerpos

regulares, es decir, isoanticuerpos anti-A y / o anti-B, en el caso de un error de ABO, o con aloanticuerpos irregulares inducidos por una antigua transfusión de sangre que se dirigen hacia antígenos distintos de ABO en los eritrocitos del donante (16).



Figura 8. Etiología de RHA. *Se presentan en pacientes politransfundidos.

La mayoría de las reacciones hemolíticas fatales y de las reacciones peligrosas que causan morbilidad importante, resultan de la transfusión de eritrocitos incompatibles para el sistema ABO. Otros anticuerpos como los dirigidos contra los sistemas Rh, Kell, Duffy o Kidd son capaces de causar la RHA, pero rara vez sus resultados son catastróficos (55). En una revisión de reacciones hemolíticas fatales informadas en el Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos de la FDA, el 86% de las reacciones fue causada por incompatibilidad ABO, y de estas, el 89% fue causado por un simple error administrativo (19).

Las razones por las que la incompatibilidad ABO es tan importante son, en primer lugar, debido a que los anticuerpos anti-AB, anti-A y anti-B son los anticuerpos de grupos sanguíneos más frecuentes. Por otro lado, en casos de error de administración de sangre, la posibilidad de incompatibilidad es alta, dada la frecuencia de los grupos sanguíneos (donde en Chile se presenta el grupo O con una frecuencia del 59%, el A con un 32%, el B con un

8% y por último el antígeno AB con una frecuencia de 1% (56)). Además, los anticuerpos del sistema ABO son de naturaleza IgM, los cuales son de amplio rango térmico, activadores de complemento, especialmente potentes en gente joven de grupo O (9).

Los anticuerpos del sistema ABO, anti-A y anti-B, como ya se mencionó anteriormente, son principalmente de naturaleza IgM presentando como característica la generación de aglutinación a temperatura ambiente y además son capaces de activar el complemento (57), por lo que se cree que la gravedad de la RHA depende de la potencia de los anticuerpos IgM naturales en el plasma del receptor (10). La reacción más grave se debe a la IgM anti-A generalmente por un error de procesamiento en la toma de muestra donde se envía a la UMT una muestra de sangre que no corresponde al paciente (error en la rotulación de los tubos), o por no realizar una verificación de identificación del paciente al lado de la cama y transfundir una unidad de glóbulos rojos destinados a otra persona (25).

La unión de los anticuerpos a los glóbulos rojos provoca su destrucción por dos mecanismos: **1)** Activación del sistema del complemento, con lisis intravascular inmediata de las células transfundidas; **2)** Remoción extravascular por el sistema reticuloendotelial, dado principalmente por anticuerpos de tipo IgG (58). En las reacciones mediadas por IgM predomina la hemólisis intravascular (Figura 9), debido a la capacidad de estos anticuerpos para activar el complemento hasta la formación del complejo de ataque a la membrana (C5-9). La destrucción de los eritrocitos ocurre directamente en el torrente circulatorio, lo que determina la presencia de hemoglobinemia y hemoglobinuria (55).

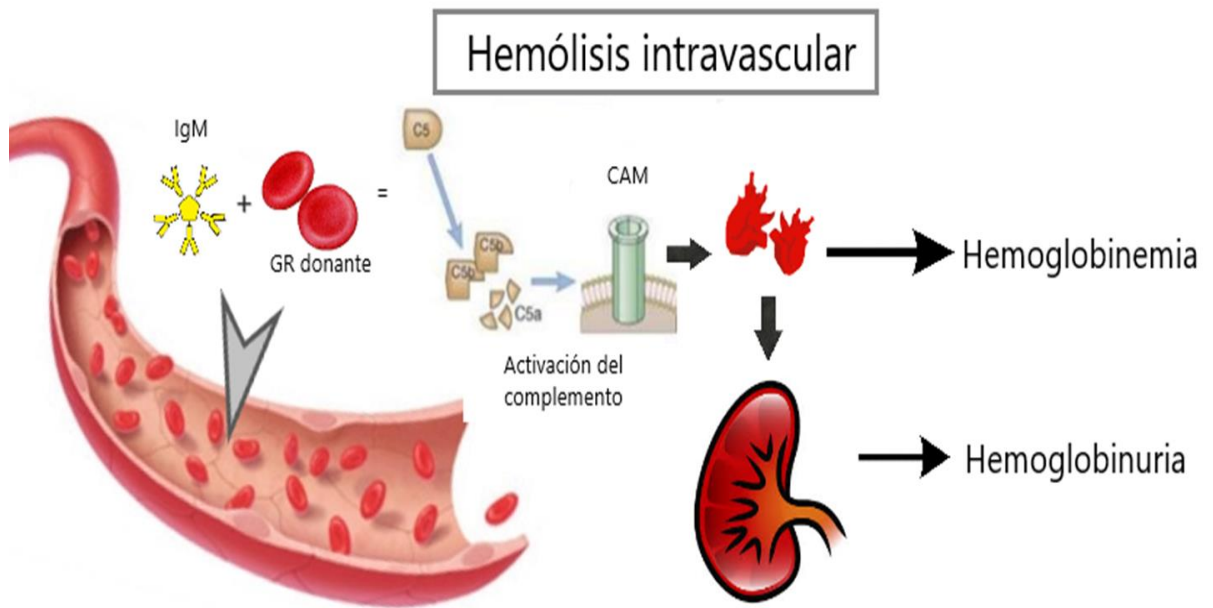


Figura 9. Hemólisis intravascular mediada por anticuerpos de tipo IgM.

En condiciones fisiológicas la hemoglobina (Hb) se une rápidamente a la Haptoglobina (Hp) y el grupo Hemo a la Hemopexina (Hx), lo que da lugar a la eliminación de estos componentes de la sangre. Sin embargo, en estas condiciones patológicas, se consumen ambos transportadores y se liberan grandes cantidades de productos derivados de la hemólisis. Una vez en la circulación, la Hb el grupo Hemo, los fragmentos de glóbulos rojos y las microvesículas (MV) ejercen efectos proinflamatorios, prooxidantes y citotóxicos que contribuyen al daño vascular y tisular (59).

La hemólisis es menos severa cuando se transfunden glóbulos rojos grupo A a un receptor grupo B, o viceversa, ya que los sujetos grupo B y A tienen anticuerpos ABO menos potentes que los presentes en individuos grupo O (9). En los receptores de glóbulos rojos ABO incompatibles con reacciones severas, los síntomas son dramáticos, donde la mayoría se deben a las anafilotoxinas C3a y C5a, provenientes de la activación del complemento, liberando aminas vasoactivas e hidrolasas de mastocitos y granulocitos. Las interleucinas 1

y 8, y el factor de necrosis tumoral causan inflamación, agregación plaquetaria, aumento de la permeabilidad capilar e hipotensión. El sangramiento que presentan estos pacientes se debe a Coagulación Intravascular Diseminada (CID), activada por procoagulantes liberados del estroma eritrocitario y por activación directa de la coagulación por complemento (9).

La hipotensión va a provocar una respuesta neuroendocrina que incluye la liberación de catecolaminas y la activación del sistema nervioso simpático, conduciendo a una vasoconstricción en órganos ricos en receptores vasculares alfa adrenérgicos como los riñones, pulmones, tracto gastrointestinal y la piel. Mientras que, la CID desencadena la interrupción de la microcirculación por la formación de microtrombos, lo que desencadena un daño isquémico en los tejidos. Estos efectos provocan que la hemólisis intravascular tenga efectos fisiopatológicos sistémicos, siendo el riñón el órgano más afectado, ya que, puede llegar a causar insuficiencia renal en los casos graves de RHA, y por otro lado la acción sobre el sistema respiratorio puede conducir al síndrome de distrés respiratorio del adulto (16, 55).

Signos y síntomas

Los principales síntomas de este tipo de reacción se presentan en la Tabla 6, donde al principio los síntomas de una RHA a menudo son inespecíficos. Si el paciente está consciente, puede sufrir agitación, escalofríos, sensación de ardor en el lugar de la infusión, dolor en el tórax, abdomen o espalda, cefalea, náuseas, vómitos, taquipnea y / o disnea. Los síntomas objetivos también se pueden ver en un paciente inconsciente, por ejemplo, fiebre (aumento de la temperatura corporal mayor a 1 °C), cambios en la piel (por ejemplo enrojecimiento, edema o palidez), taquicardia, hipotensión y / o cambio de color en la orina (color rojizo transparente) (16).

Tabla 6. Signos/síntomas y manifestaciones de laboratorio de las RHA (60).

Signos / Síntomas	Manifestaciones de laboratorio
Escalofríos / rigidez	TAD y eluado positivo
Dolor de espalda	Fibrinógeno disminuido
Hematuria	Haptoglobina disminuida
Oliguria / anuria	Bilirrubina elevada
CID	LDH elevada
Fiebre	Hemoglobinemia
Hipotensión	Hemoglobinuria
Falla renal	Decoloración plasmática compatible con hemólisis
Dolor y / o supuración en el sitio IV	Esferocitos en el hemograma

CID: Coagulación intravascular diseminada; TAD: Test antiglobulina directo; LDH: lactato deshidrogenasa.

Las transfusiones ABO incompatibles pueden variar desde asintomáticas en aproximadamente el 50% de los receptores hasta la muerte en el 2-7% de los receptores, especialmente receptores grupo O con un 5-8% de mortalidad, donde los síntomas de variable severidad se presentan entre el 20-25% (9, 60). Particularmente, la fiebre y los escalofríos suelen ser una manifestación temprana de RHA y, por lo tanto, es importante que los pacientes receptores de transfusiones se controlen durante los minutos iniciales de la transfusión, la que debe ser interrumpida inmediatamente si aparecen los síntomas y se debe iniciar la evaluación de la reacción a la transfusión (60).

Manejo y prevención

La investigación y el tratamiento de una presunta reacción transfusional hemolítica deben ser ejecutados por un grupo multidisciplinario que comprenda personal de enfermería y de medicina transfusional, médicos hematólogos, nefrólogos, intensivistas y otros, que pudieran ser consultados según la necesidad de los pacientes (55). Las medidas de carácter general que hay que adoptar frente a la sospecha de una RHA se muestran en la Fig. 4 (55). Además, en el caso de una reacción de transfusión grave, el soporte vital básico debe comenzar de inmediato, trasladando al paciente a una unidad de cuidados críticos donde sus parámetros vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca, respiración) puedan controlarse continuamente, realizando pruebas de orina de las primeras 24 horas en busca de hemoglobina, restaurando el volumen sanguíneo circulante y manteniendo la presión sanguínea y el flujo urinario usando soluciones cristaloides y furosemida (9, 16).

En todos los casos donde se sospeche una RHA, se debe realizar una prueba para la detección de la hemólisis inmediatamente. La forma más fácil es centrifugar la muestra de sangre anticoagulada del paciente extraída tan pronto como sea posible después del evento e inspeccionar el sobrenadante para determinar la hemólisis, lo cual se evidencia con un cambio de coloración de rosado a rojo. Además, para una evaluación completa se necesita la muestra de sangre previa a la transfusión del paciente y la muestra de sangre del donante (segmento del tubo) utilizada para la prueba cruzada antes de la transfusión. La evaluación de una sospecha de reacción adversa a la transfusión no debe ser realizada por el mismo técnico que realizó la clasificación sanguínea y las pruebas de compatibilidad entre la muestra del paciente y la unidad antes de la transfusión (para evitar la repetición de cualquier error) (16).

Para organizar una prevención adecuada se deben identificar las causas de errores que ocasionan la RHA, lo cual se debe realizar en cada centro hospitalario y ajustar las conductas necesarias para su erradicación, realizar evaluaciones al personal periódicamente para mejorar las deficiencias encontradas y estandarizar el protocolo para el desarrollo de las diferentes técnicas realizadas al momento de transfundir una unidad (55). Dentro de las medidas generales que se deberían adoptar para evitar este tipo de reacciones se encuentran: **1)** Corroborar la identificación del paciente, de la muestra y de la bolsa antes de iniciar la transfusión; **2)** Realizar una correcta reclasificación ABO del paciente antes de transfundir; **3)** Almacenar correctamente los componentes sanguíneos en el refrigerador; entre otros (55).

2.1.4 Daño pulmonar agudo asociado a transfusión

El daño pulmonar agudo asociado con la transfusión (Transfusion Related Acute Lung Injury, TRALI) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad relacionado a una transfusión de sangre. Los mecanismos fisiopatológicos detrás de la reacción aún no se comprenden completamente, pero parecen implicar muchas vías de activación diferentes, además de factores propios del donante en sinergia con la susceptibilidad del paciente (61). La incidencia de TRALI puede ocurrir en hasta 1 de cada 5000 transfusiones y su porcentaje oscila entre el 0,08% y el 15% de los pacientes que reciben una transfusión de sangre (62, 63).

En 2006, se notificaron a la FDA 35 muertes relacionadas a TRALI, representando más del 50% de todas las muertes relacionadas con transfusiones, donde el 60% de los casos se atribuyeron a unidades de plasma. En contraste, en 2015 solo se notificaron a la FDA 12 muertes por TRALI, lo que representó el 29% de todas las muertes relacionadas con

transfusiones. La incidencia actual de casos no fatales de TRALI en USA se estima de 1 por cada 60,000 componentes de sangre transfundidos (64).

Etiología y fisiopatología

Los factores causales se dividen en aquellos que son mediados por anticuerpos y los que no son mediados por anticuerpos. El TRALI mediado por anticuerpos es causado por una transfusión pasiva de anticuerpos específicos y el TRALI no mediado por anticuerpos es causado por una transfusión de productos sanguíneos celulares envejecidos (65). La mayoría de los casos son de tipo inmunológicos (64), los cuales pueden ser originados debido a factores tanto del donante como del receptor.

En cuanto a factores de riesgo del donante, se ha establecido que la edad, el sexo y el tipo de sangre de este no están relacionados con TRALI (66), aunque también hay estudios donde las donantes femeninas con antecedentes de embarazos han sido identificadas como la causa principal del traspaso de los anticuerpos involucrados en esta reacción, siendo los donantes masculinos o femeninos sin antecedentes de embarazo los considerados donantes seguros (67). Por otro lado, algunos factores de riesgo del receptor incluyen haber sido sometido a una cirugía reciente, padecer una infección activa, el abuso crónico de alcohol, shock, presión máxima en las vías respiratorias superior a 30 mm H₂O si se ventila mecánicamente antes de la transfusión, consumo de tabaco y un balance positivo de fluidos (64).

En general, se presume que el modelo de “dos golpes” es el principal mecanismo inmunológico que causa lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión, donde hay

una interacción entre anticuerpos del plasma del donante con los antígenos de los leucocitos del receptor. El mecanismo se basa en un primer golpe causado por los factores de riesgo presentes en el paciente transfundido (como la inflamación), mientras que el segundo golpe está dado por los anticuerpos transfundidos. Al menos el 80% de los casos de lesiones pulmonares agudas relacionadas con la transfusión están relacionados con la presencia de anticuerpos de donantes contra los antígenos leucocitarios humanos (HLA) y contra antígenos neutrófilos humanos (HNA) presentes en el receptor (64, 68).

Este modelo se esquematiza en la Figura 10, donde en respuesta a un estímulo intravascular producto de un daño sistémico (primer evento), las células endoteliales pulmonares son activadas provocando la síntesis y liberación de quimiocinas, incremento en la expresión de P-selectina y de moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1). Esta activación permite la atracción de polimorfonucleares (PMN) mediada por la glucoproteína ligando 1 de P-selectina y la P-selectina endotelial, donde posteriormente se van a unir a las células endoteliales pulmonares produciendo un secuestro de los PMN. El segundo estímulo intravascular está dado por la transfusión de anticuerpos contra antígenos de PMN, lo que va a provocar su activación y va a causar la liberación de moléculas microbicidas, incluyendo anión superóxido (O_2^-), provocando daño al endotelio pulmonar, aumentando la permeabilidad capilar y la subsecuente salida de fluidos desde el espacio intravascular al espacio alveolar (69).

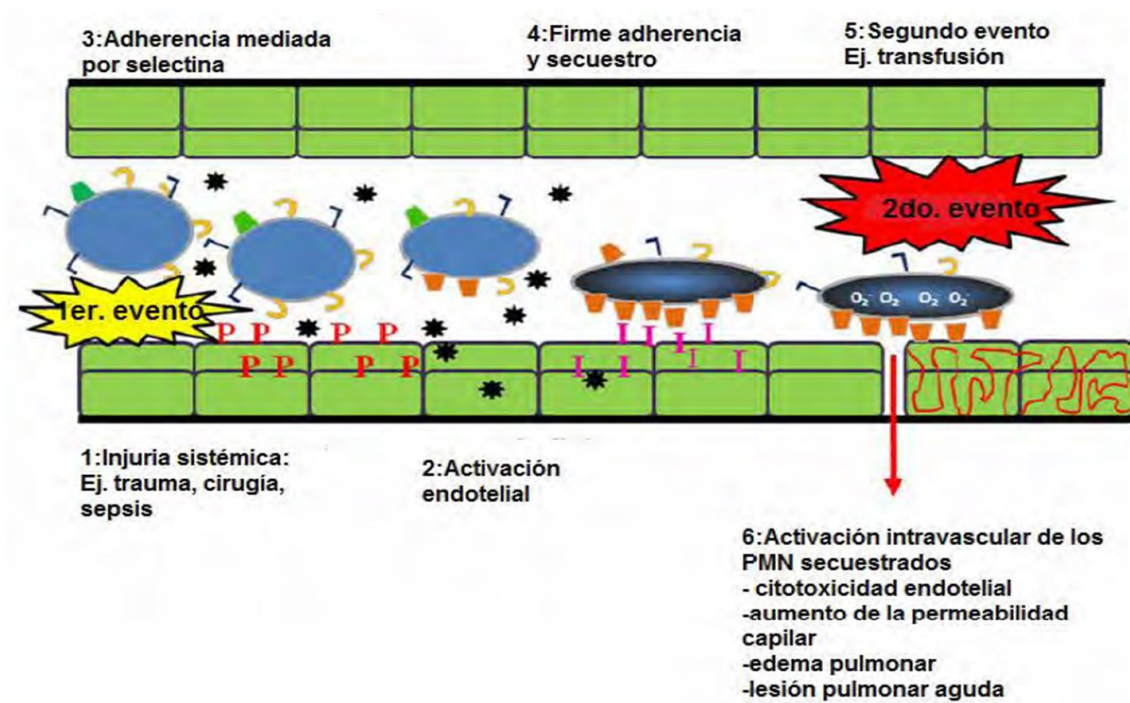


Figura 10. Lesión pulmonar aguda mediada por PMN. Extraído de Soler G. et al, 2018 (69).

El papel del endotelio en TRALI, como endotelio activado, es el principal promotor de la trans migración de leucocitos (61). Se cree comúnmente que TRALI es el resultado del daño pulmonar causado por las especies reactivas del oxígeno de los neutrófilos que se han activado (70). El mecanismo crítico en TRALI es el aumento repentino de la permeabilidad del endotelio pulmonar y el posterior desplazamiento, a menudo extenso, de fluido hacia los alvéolos (71).

El modelo de “dos golpes” explica la aparición de TRALI en pacientes de alto riesgo, sin embargo, esta hipótesis no se ajusta al TRALI que se desarrolla en receptores que no cumplen esa condición (72). Un paciente con una alta predisposición a desarrollar TRALI, como un enfermo crítico, va a desarrollar TRALI en presencia de concentraciones bajas de anticuerpos en los componentes transfundidos. A la inversa, en presencia de una alta concentración o

potencia de anticuerpos, solo se necesita una baja predisposición del paciente (61). Es por esto que ha sido propuesto el “modelo de umbral” para explicar estos casos (72) (Fig.11).

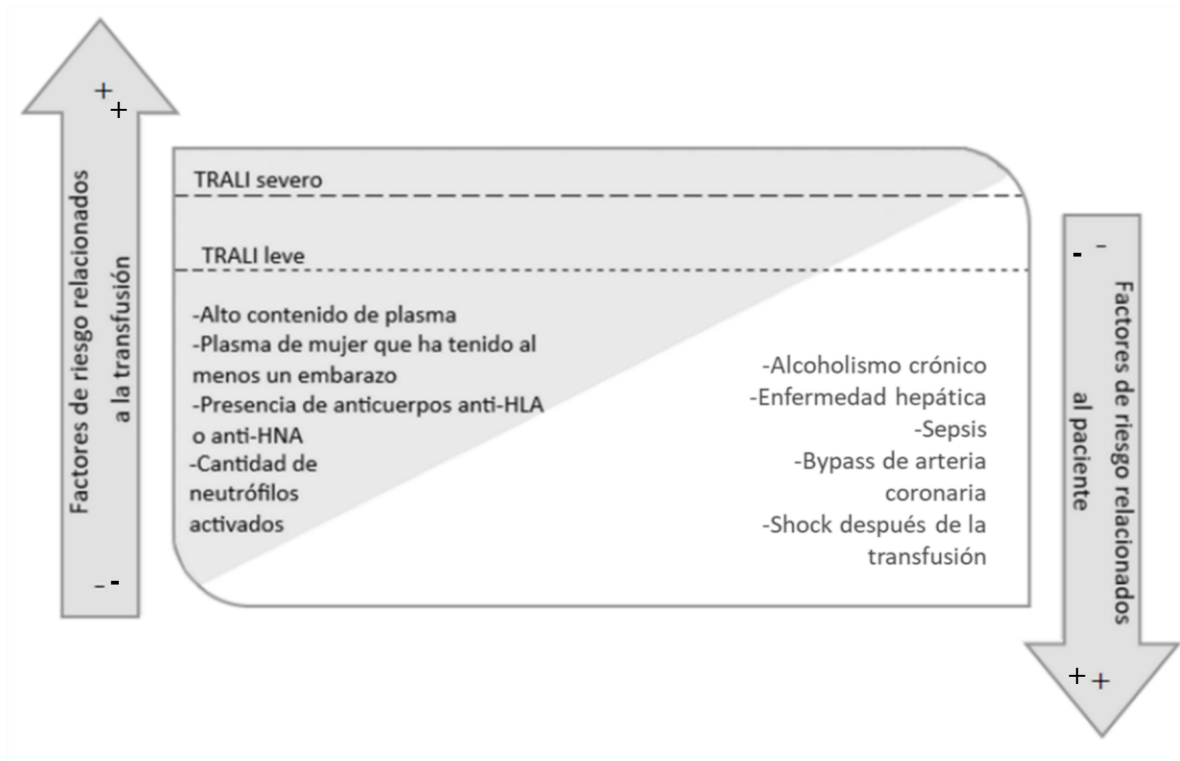


Figura 11. “Modelo de umbral” de daño pulmonar agudo asociado a la transfusión (TRALI).

Este modelo explica que incluso si el antígeno relacionado está presente, solo un pequeño porcentaje de pacientes que reciban los anticuerpos a través de la transfusión van a desarrollar TRALI. Aquellos que no desarrollan esta reacción pueden no haber recibido anticuerpos de suficiente fuerza inmunogénica, cantidad o especificidad, y el paciente pudo no haber tenido factores de riesgo como la inflamación u otra patología de base (73). Por lo tanto, según este modelo los factores en la sangre del donante y el receptor necesitan alcanzar un umbral juntos para poder desarrollar TRALI.

Signos y síntomas

La definición de daño pulmonar agudo relacionada con la transfusión incluye a todos los pacientes que desarrollen dificultad respiratoria aguda, hipoxemia de moderada a grave, aparición rápida de edema pulmonar, hipotensión leve a moderada y fiebre en las 6 horas posteriores a la recepción de una unidad de plasma, u otro componente que contenga plasma, a través de una transfusión sanguínea. La definición excluye a los pacientes que tengan una enfermedad cardíaca o respiratoria subyacente (62).

A principios del 2019 fue publicada una redefinición por consenso de la lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión, donde un panel de expertos internacionales desarrolló una redefinición de TRALI modificando y actualizando la clasificación de TRALI y Posible TRALI que se tenía desde el 2004. Esta actualización se justifica, ya que, en la última década la fisiopatología de esta reacción se fue profundizando mediante grandes estudios de cohortes, y se han identificado además los factores de riesgo asociados a los pacientes que requieren transfusión (74).

Después de un análisis de los problemas relacionados con la nomenclatura de TRALI, de las afecciones de los pacientes asociadas con el síndrome de dificultad respiratoria aguda, de la fisiopatología de esta reacción y la estandarización de la notificación de casos, surgen los términos TRALI tipo I y TRALI tipo II (Fig. 12), donde además se establece que TRALI sigue siendo de diagnóstico clínico, por lo que no requiere la detección de anticuerpos de glóbulos blancos afines (74).

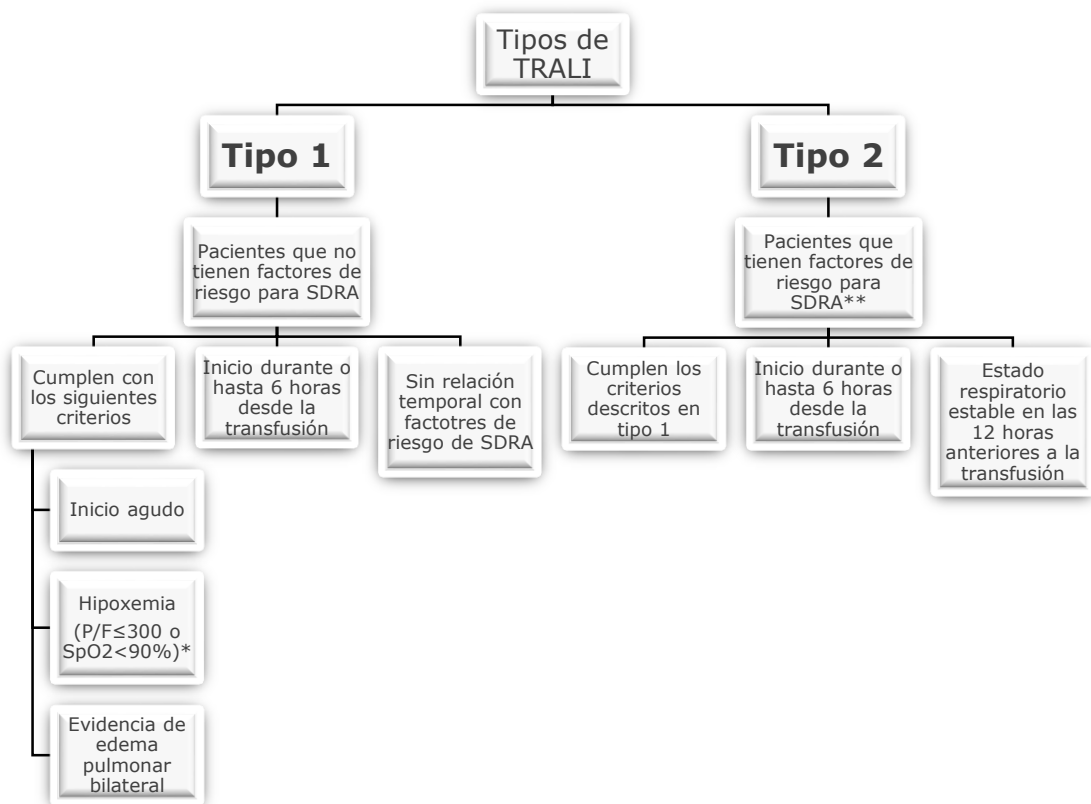


Figura 12. Clasificación de TRALI. TRALI: daño pulmonar agudo asociado a transfusión; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda. * P/F: relación PaO₂ / FiO₂ es la relación entre la presión parcial de oxígeno arterial y el oxígeno fraccional inspirado; SpO₂: saturación parcial de oxígeno. **Pacientes que no han sido diagnosticados o que tienen un SDRA leve, pero cuyo estado respiratorio se deteriora.

Además, se puede hacer una diferenciación según los grados de severidad en los que se presenten este tipo de reacciones, clasificándose según la terapia requerida en: **1) leve:** recuperación espontánea o uso de oxígeno suplementario a través de una máscara facial; **2) grave:** casos que requieren ventilación no invasiva o traslado a una unidad de cuidados intensivos; **3) amenaza para la vida:** casos que requieren ventilación mecánica invasiva con o sin terapia adicional, como el uso de vasopresores; **4) muerte:** casos en los que existe una clara relación entre la muerte y TRALI (75).

Manejo y prevención

La transfusión debe detenerse inmediatamente si se sospecha de TRALI, y se debe informar la aparición de la reacción de transfusión a la UMT (64). La detección de anticuerpos en los donantes está seguido de la confirmación de la presencia del antígeno incompatible en el receptor o por pruebas cruzadas incompatibles entre el donante y el receptor. Los bancos de sangre necesitan tener sistemas efectivos para identificar los donantes implicados para que futuras donaciones no causen TRALI, pudiendo llegar a la exclusión del donante o a que su plasma sea empleado para otros fines (72).

El manejo de TRALI es principalmente de apoyo, donde se debe proporcionar suplementos de oxígeno para controlar la hipoxemia, y en casos graves se puede llegar a requerir ventilación mecánica (64). Sin embargo, se ha propuesto una estrategia terapéutica prometedora con interleuquina 10 (IL-10), la que actuaría en la modulación de los niveles de la proteína C reactiva y de las sustancias reactivas del oxígeno, y además actuaría bloqueando los receptores de IL-8, para poder evitar el daño endotelial (68).

Como métodos de prevención se encuentran estrategias dirigidas a la selección del donante, donde se determina que para transfusiones alogénicas los componentes deben provenir de hombres, mujeres que no han estado embarazadas o mujeres que han sido examinadas desde su embarazo más reciente y han presentado resultados negativos para los anticuerpos HLA. Con la implementación de estos requisitos el riesgo de TRALI ha disminuido significativamente (64), aunque sigue existiendo un riesgo residual particularmente con productos de plaquetaferesis donados por mujeres (76).

Las herramientas adicionales que pueden mitigar aún más la incidencia de TRALI incluyen el uso de plaquetas obtenidas del buffy coat suspendidas en plasma de donante masculino o el uso de solución aditiva de plaquetas debido a las menores cantidades de plasma residual (76). El uso de soluciones aditivas para plaquetas se asoció con una reducción significativa en la incidencia de TRALI después de la transfusión de concentrados de plaquetas derivados de la capa leucocitaria, pero no después de la transfusión de plaquetas de aféresis (75).

2.1.5 Sobrecarga circulatoria asociada a transfusión

La sobrecarga circulatoria asociada a transfusión (Transfusion Associated Circulatory Overload, TACO) se define como un conjunto de signos y síntomas relacionados a un edema pulmonar agudo debido a una sobrecarga circulatoria que ocurre entre 6 a 12 horas después de la transfusión (77). Este tipo de reacciones transfusionales son la mayor causa de morbilidad y mortalidad asociada a transfusión en países con un buen desarrollo en los servicios de transfusión (78), siendo reportado por la FDA que un 30% de las muertes relacionadas a transfusión entre el año 2012-2016 son a causa de TACO (79).

Datos epidemiológicos sugieren que algunos factores de riesgo asociados con TACO son la edad de los pacientes, es así que pacientes con edades extremas (niños y ancianos) son más susceptibles; tener un balance de líquidos positivo, es decir, cuando el paciente se encuentra en estado hipervolémico; someterse a una cirugía ortopédica; haber sufrido un infarto agudo al miocardio; y tener insuficiencia renal. Además, una alta velocidad de infusión, la

transfusión de altos volúmenes y la transfusión de plasma son factores de riesgo adicionales para desarrollar estas reacciones (80).

Etiología y fisiopatología

Actualmente se describe al TACO como consecuencia de la incapacidad del sistema cardiopulmonar del receptor de tolerar un alto volumen o velocidad de transfusión, generando en última instancia un edema pulmonar cardiogénico (80, 81). Las velocidades de infusión recomendadas para cada hemocomponente se describen en la Tabla 7 (82). Para pacientes pediátricos se recomienda transfundir 10 ml/kg entre 2-3 horas.

Tabla 7. Volumen y velocidad óptima de infusión de cada hemocomponente.

Hemocomponente	Volumen por unidad	Velocidad óptima
Glóbulos Rojos	200-300 ml	1-2 horas / unidad
Plaquetas	40-50 ml	20-30 minutos / unidad
Plasma fresco congelado	200-300 ml	20-30 minutos / unidad
Crioprecipitado	10-20 ml	10-20 minutos / unidad

Desafortunadamente, la fisiopatología del TACO es poco conocida, por lo que se presentan diferentes mecanismos hipotéticos por los que se pueden presentar este tipo de reacciones (Fig. 13). El edema pulmonar hidrostático es la característica principal en TACO. La acumulación de fluidos en los capilares pulmonares conduce a un aumento de la presión

hidrostática, lo que hace que los fluidos salgan de los vasos sanguíneos hacia el espacio intersticial pulmonar generando el edema (77).

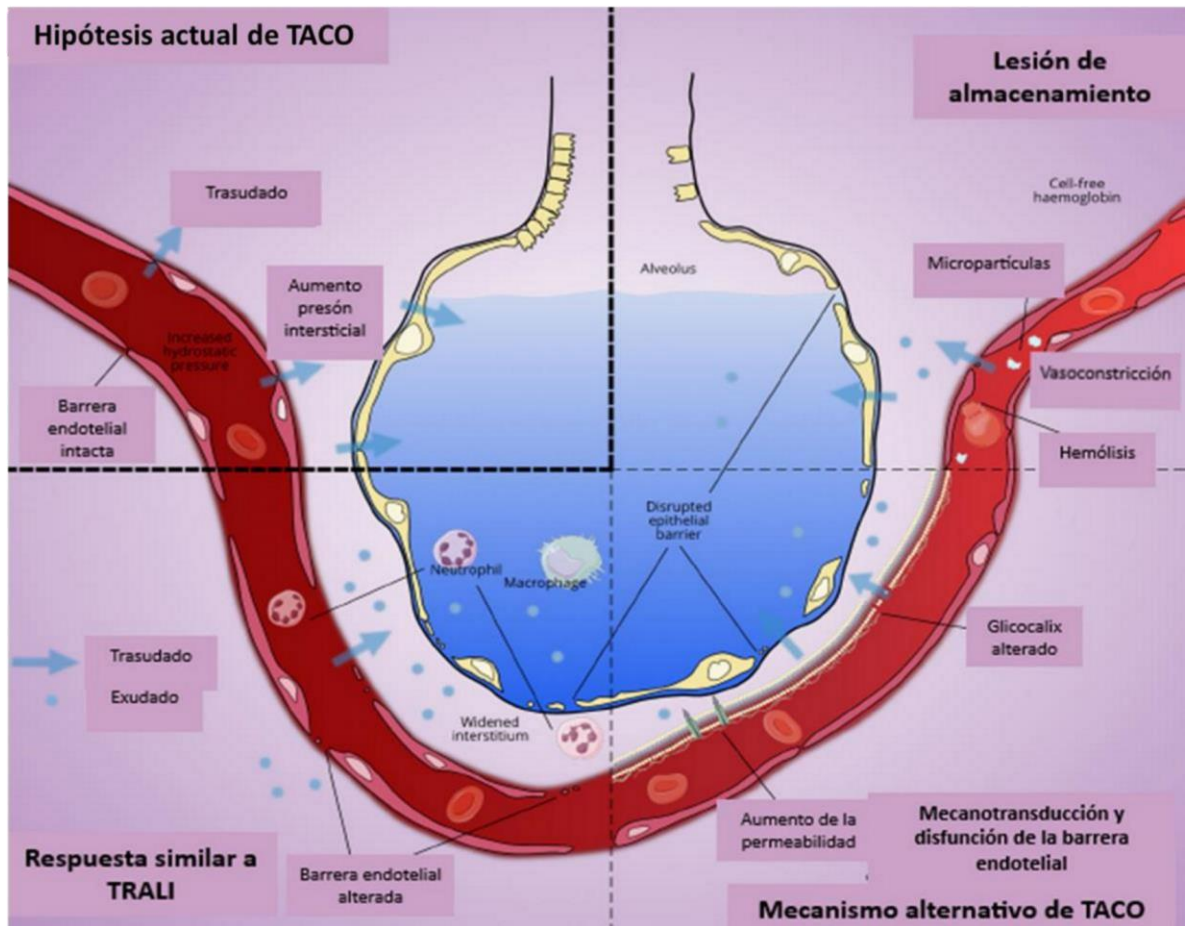


Figura 13. Mecanismos por los cuales se puede desarrollar TACO. Adaptado de Bosboom et al, 2019 (77).

Además, como mecanismo alternativo se establece un modelo de dos golpes similar al de TRALI, pero con otros elementos detonantes, causando un proceso inflamatorio con posterior fuga capilar debido a la sobrecarga circulatoria, finalizando en un edema pulmonar. El primer golpe puede estar representado por la escasa capacidad de adaptación a la sobrecarga de volumen en el receptor de la transfusión, ya sea por problemas

cardiovasculares y / o renales presentes en el paciente. El segundo golpe puede ser transmitido posteriormente por el producto de sangre transfundido (77, 83).

Un segundo mecanismo posible implica un mal funcionamiento de la barrera endotelial en el intercambio de fluido microvascular, teniendo un rol importante el glucocalix endotelial en la relación entre el intercambio de fluidos, la concentración de proteínas plasmáticas, la presión capilar y las propiedades de la membrana endotelial. Cuando la barrera endotelial o la capa de glucocalix se rompen, en este caso debido a un alto volumen de sangre transfundido, la filtración neta de líquido en el espacio intersticial puede aumentar en diez veces o más (84).

Y finalmente, un tercer mecanismo estaría dado por las lesiones en las unidades transfundidas generadas durante el almacenamiento, donde se incluye la hemólisis, la formación de micropartículas y la hemoglobina libre con la subsiguiente eliminación de óxido nítrico (77). Además se pueden liberar sustancias pirógenas (por ejemplo, el ligando CD40 y la prostaglandina E₂) causando fiebre en un 42% de los pacientes que presenten TACO (85).

Signos y síntomas

Los síntomas de TACO incluyen disnea, ortopnea (dificultad para respirar al estar acostado), tos, opresión en el pecho, cianosis, hipertensión e insuficiencia cardiaca congestiva. También se puede presentar taquicardia y presión de pulso más amplia (presión

sistólica en aumento y presión diastólica más baja). Esta reacción se presenta generalmente hacia el final de una transfusión, pero puede ocurrir hasta 6 a 12 horas después (80).

El diagnóstico de TACO es a través de las manifestaciones clínicas que va a presentar el paciente basado en factores subjetivos, por eso esta reacción se puede encontrar sub-notificada como complicación de transfusión sanguínea (86). Actualmente se encuentran varias definiciones de TACO, como la presentada por la Red Nacional de Seguridad en el Cuidado de la Salud del CDC (CDC's National Healthcare Safety Network, CDC NHSN) y la de la Sociedad Internacional de Transfusión de Sangre (International Society of Blood Transfusion, ISBT) (38, 87) (Fig. 14).



Figura 14. Definiciones de TACO según CDC NHSN e ISBT.

Esta reacción se debe diferenciar con TRALI, puesto que ambas se presentan con síndrome de dificultad respiratoria aguda que ocurre dentro de 6 horas posterior a una transfusión sanguínea. El diagnóstico diferencial es difícil de realizar, ya que en primer lugar hay que distinguir TACO y TRALI de las causas subyacentes de una lesión pulmonar y /o de una sobrecarga de líquidos, y luego distinguirlas entre sí. Las características más importantes que ayudan a diferenciar entre estas dos reacciones post-transfusionales se presentan en la Tabla 8, siendo importante destacar que TACO se caracteriza por un edema pulmonar hidrostático (cardiogénico) mientras que TRALI se presenta como un edema por alteración en la permeabilidad pulmonar (no cardiogénico) (83).

Tabla 8. Comparación entre TACO y TRALI (80, 83).

	TACO	TRALI
Manifestaciones clínicas		
- Inicio agudo de síntomas de dificultad respiratoria	Si	Si
- Hipoxemia	Si	Si
- Edema pulmonar	Si	Si
- Presión pulmonar hidrostática aumentada	Si	No
- Líquido del edema pobre en proteínas	Si	No
- Péptido natriurético tipo B aumentado	Si	No
- Respuesta a diuréticos	Si	No
Factores de riesgo alternativos para lesión pulmonar aguda (ej: neumonía, sepsis, trauma múltiple)	No	No *Si en TRALI tipo 2
Fisiopatología	Sobrecarga de volumen	Principalmente mediado por anticuerpos HLA o HNA
Radiografía de tórax	Edema alveolar e intersticial, líneas B de Kerley, derrames pleurales o cardiomegalia	Infiltrados bilaterales en espacios intersticiales y alveolares, falta de cardiomegalia.
Tratamiento	Detener la transfusión. Cuidados de apoyo, incluyendo diuréticos. Sentar al paciente de manera que quede erguido	Detener la transfusión. Cuidados de apoyo, incluyendo oxígeno y posiblemente apoyo de ventilación

Manejo y prevención

El mejor enfoque para el manejo de TACO es la prevención, evitar las transfusiones innecesarias es la estrategia más prudente. Si la transfusión es ineludible, se recomienda la selección del menor número de productos necesarios para obtener el objetivo de la transfusión, es decir, el médico debería solicitar 1 unidad, reevaluar al paciente y decidir si es necesaria la transfusión de una segunda unidad. También se debe prestar atención a la velocidad de infusión, ya que las tasas de infusión más lentas (por ejemplo, 1 unidad infundida durante 3 a 4 horas) son más seguras que las tasas de infusión más rápidas en pacientes con riesgo de sobrecarga circulatoria (80).

La identificación de TACO depende en gran medida de la constante vigilancia del personal de enfermería a la hora de realizar una transfusión, donde se ha demostrado que cuando se evalúan y revisan continuamente los informes de turno de enfermería, las bombas de infusión y el monitor de cabecera del paciente, se logran reconocer e identificar de manera temprana este tipo de reacciones (88). Una vez que el paciente comience a desarrollar dificultad respiratoria es fundamental detener la transfusión, luego se debe informar la aparición de una reacción post-transfusional a la UMT, donde se llevarán a cabo los exámenes de laboratorio pertinentes (80), y dar el apoyo necesario al paciente como brindar oxígeno suplementario, según sea necesario, y ubicar al paciente en posición vertical. Las terapias farmacológicas para minimizar la post-carga ventricular izquierda también pueden ser beneficiosas (80).

Se han sugerido varios enfoques para prevenir TACO como disminuir el volumen de transfusión, disminuir la velocidad de infusión y prescribir diuréticos, siendo la furosemida intravenosa el principal tratamiento sintomático de esta reacción usado generalmente en

pacientes de mayor edad (89). Para los pacientes con un riesgo muy alto de TACO se puede realizar la transfusión de una unidad dividida en alícuotas infundidas durante 3 a 4 horas para evitar la sobrecarga (80).

2.1.6 Contaminación bacteriana

Esta complicación se presenta en forma de septicemia o shock endotóxico y puede ser rápidamente fatal. Ocurre particularmente con plaquetas, ya que, estas son almacenadas entre 22 °C – 24 °C favoreciendo el desarrollo bacteriano (9), y presentan un riesgo particular para los pacientes con cáncer, ya que, ellos están constantemente expuestos a transfusiones plaquetarias y tienen un estado frecuente de inmunocompromiso. La introducción de microbiota de la piel en las unidades colectadas durante la flebotomía, el almacenamiento de la unidad a temperatura ambiente o, raramente, donantes con un cuadro de bacteremia asintomático aumentan los riesgos de contaminar las unidades que posteriormente serán utilizadas como terapia de transfusión (25).

La FDA ha reportado los microorganismos asociados a contaminación bacteriana por transfusión entre los años 2012-2016, dentro de los cuales los más frecuentes son *Staphylococcus aureus*, *Babesia microti*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Pseudomonas fluorescens*. Además, han determinado la aparición de las reacciones por contaminación bacteriana según el hemocomponente transfundido (Figura 15), donde lo que más se asocia con esta reacción es la transfusión de plaquetas de aféresis (79).

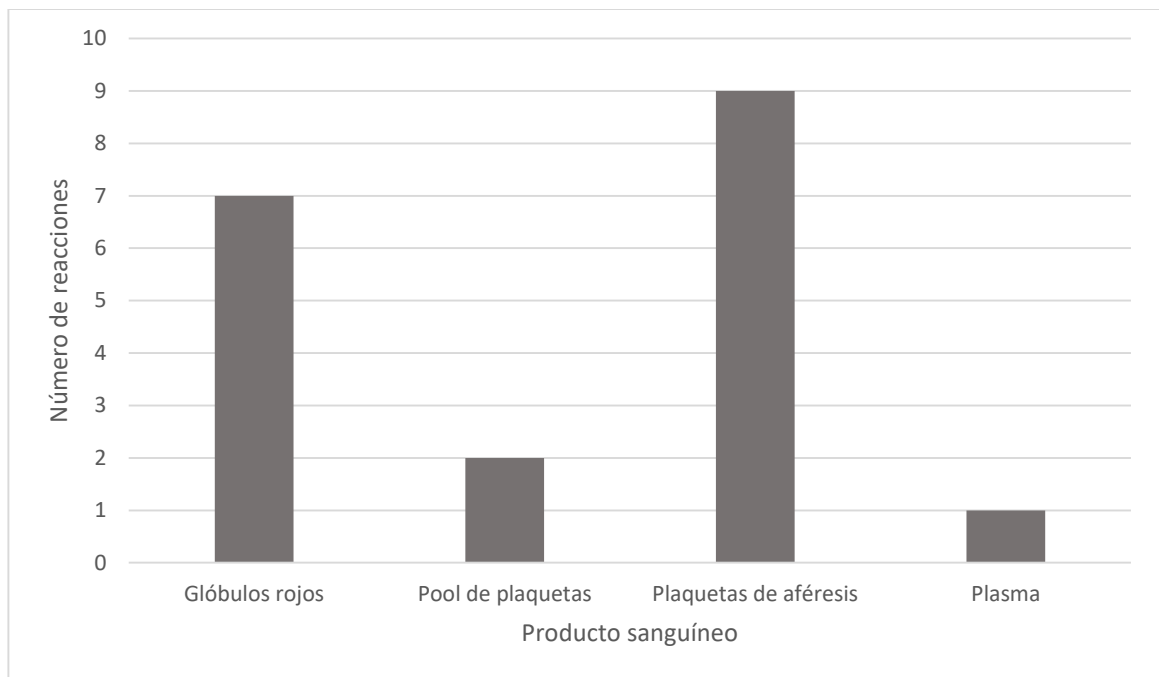


Figura 15. Número de reacciones por contaminación bacteriana según tipo de hemocomponente entre 2012-2016. Adaptado de Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion Annual Summary for FY2016, 2016 (79).

Etiología y fisiopatología

Las reacciones sépticas ocurren usualmente en productos almacenados por largos períodos de tiempo secundario a una fase de latencia, seguido por una fase de crecimiento exponencial bacteriano. Para los productos de plaquetas las reacciones más severas ocurren cuando se transfunden unidades que llevan 4 a 5 días almacenadas desde su recolección, mientras que para los concentrados de glóbulos rojos las reacciones más severas ocurren con unidades almacenadas por más de 3 a 4 semanas (49).

Históricamente, las bacterias gram negativas y los altos niveles de endotoxinas, dados por tiempos de almacenamiento superiores a 21 días para los eritrocitos o 3 días para las plaquetas, se han asociado con la aparición temprana de síntomas y con reacciones más graves. En el receptor, la endotoxina estimula los macrófagos y las células endoteliales, lo que conduce a la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6 e IL-8), TNF α y óxido nítrico, y también activa las cascadas del complemento y de la coagulación, causando inflamación, coagulación intravascular, hemorragia y muerte (90).

Las bacterias más frecuentes según cada hemocomponente que causan reacción post-transfusional por contaminación bacteriana se describen en la Tabla 9. En general, las bacterias gram positivas suelen ser las responsables de las sepsis producidas por los concentrados de plaquetas (aproximadamente el 70% de los casos). Mientras que las gram negativas se asocian a la contaminación de los concentrados de glóbulos rojos (82), en especial aquellas que tiene un buen crecimiento en el ambiente rico en hierro de los glóbulos rojos almacenados, y las que son capaces de soportar las temperaturas de refrigeración. Las reacciones asociadas a los productos sanguíneos que se almacenan congelados se dan principalmente por la contaminación del agua de los baños termorregulados que se utilizan para descongelar las unidades (90).

Las principales especies gram negativas involucradas en reacciones con consecuencias fatales son *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Serratia marcescens*. Por otro lado, dentro de las especies gram positivas que se asocian mayoritariamente con reacciones fatales caben destacar *Staphylococcus aureus*, que se ha visto en un tercio de las muertes asociadas a contaminación bacteriana por transfusión en los últimos 5 años, y *Staphylococcus epidermidis* (90).

Tabla 9. Bacterias más frecuentes que causan Contaminación Bacteriana según tipo de hemocomponente transfundido (90).

Hemocomponente	Bacterias más frecuentes
Glóbulos rojos	<i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Pseudomonas spp</i> <i>Serratia spp</i>
Plaquetas	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Bacillus cereus</i> <i>Streptococcus spp</i> <i>Staphylococcus coagulasa negativos</i>
Plasma y crioprecipitado	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Signos y síntomas

Las consecuencias clínicas de la transfusión de hemocomponentes contaminados con bacterias están determinadas por la virulencia del microorganismo, la concentración (Unidades Formadoras de Colonias [UFC] / ml), la tasa de crecimiento bacteriana y el estado inmunitario del receptor, ya que, la mayoría de las muertes se producen en pacientes neutropénicos (90). La vía por la que se administra la transfusión también influye en la gravedad del cuadro que pueda presentar el paciente, ya que, al utilizar catéteres venosos centrales que presenten colonización microbiana subclínica se puede inducir una reacción séptica de mayor gravedad (91).

Estas reacciones se caracterizan por presentar fiebre de más de 38,5 °C o un aumento de mínimo 2 °C desde el valor de temperatura pre-transfusional, durante o dentro de las 4 horas

post-transfusión (82). La fiebre puede ir acompañada de hipotensión, rigidez, dolor abdominal, taquicardia, disnea, náuseas / vómitos y, en casos raros, shock séptico. El diagnóstico diferencial se debe realizar con las reacciones transfusionales no infecciosas que presentan fiebre como RFNH y RHA (10, 90).

Manejo y prevención

El procedimiento a realizar cuando se presenta la sospecha de una contaminación bacteriana por transfusión se presenta en la Fig. 16. Las muestras para hemocultivo se deben extraer incluso si el paciente está con consumo de antibióticos. Para los exámenes que se deben realizar en la UMT se necesita el remanente de producto sanguíneo que quede en la unidad. Si no queda volumen suficiente se deben inyectar asépticamente 10 a 20 ml de suero fisiológico estéril en la bolsa y mezclarse bien antes de tomar la muestra. Alternativamente, el cultivo puede realizarse a partir de la muestra de la tubuladura de la unidad que se había utilizado para hacer las pruebas pre-transfusionales, aunque no se recomienda, ya que, producen una alta tasa de resultados falsos negativos (90). El diagnóstico rápido en casos más graves generalmente se puede realizar a través de la tinción de gram de la sangre residual del donante (10).

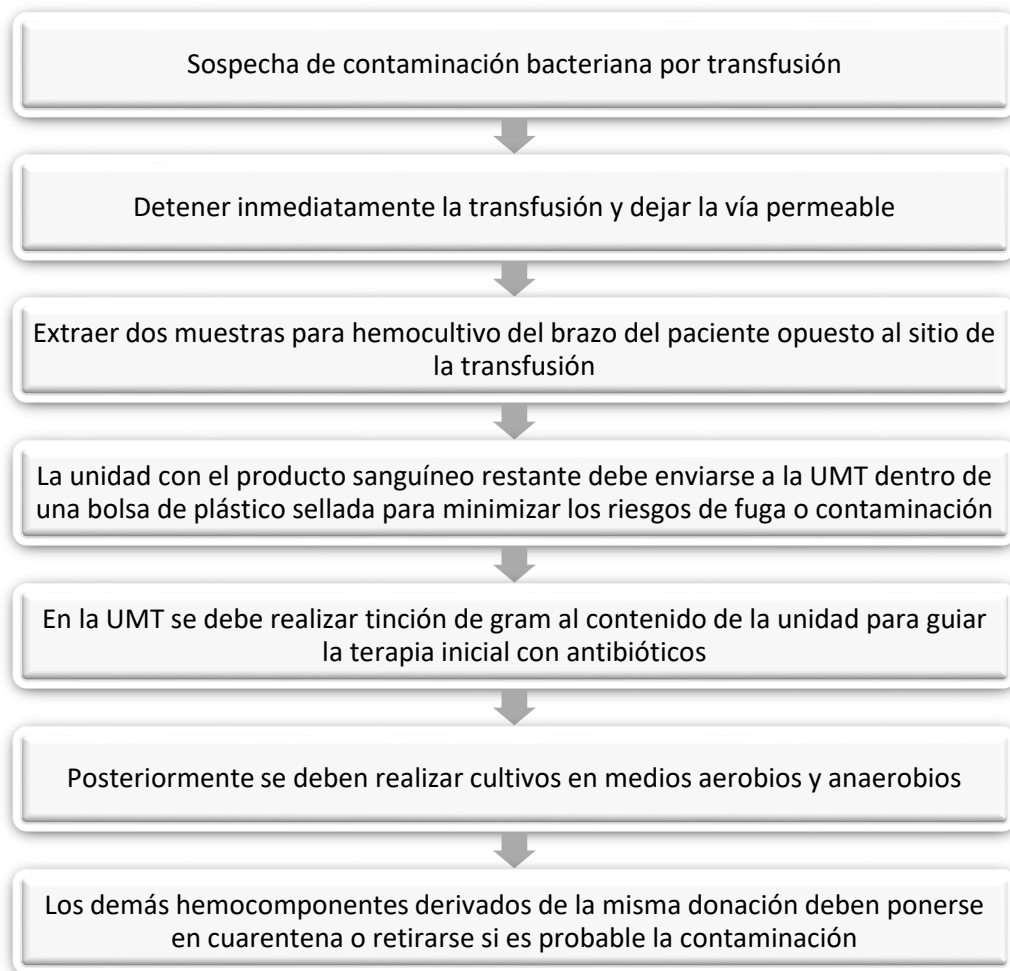


Figura 16. Procedimiento frente a la sospecha de una Contaminación Bacteriana.

Se han introducido e implementado varias estrategias combinadas para reducir el riesgo potencial de transfundir productos sanguíneos que estén contaminados con bacterias. Dentro de esto se puede mencionar: **1)** Mejora en la limpieza de la piel en el lugar de la punción venosa en el brazo de los donantes de sangre al momento de realizar la flebotomía; **2)** Desviación de la primera porción de sangre recolectada para eliminar posibles bacterias provenientes de la piel del donante; **3)** Reducción de la carga bacteriana por leucorreducción; entre otros (37, 92).

Además, otra forma importante de prevenir la aparición de estas reacciones es a través de la identificación de donantes con altos factores de riesgo mediante la entrevista pre-donación, ya que, las preguntas que se le realizan a las personas antes de que puedan donar sangre permiten reconocer conductas de riesgo que pudieran desencadenar una contaminación bacteriana, como lo son algunas enfermedades a la piel, haber sido sometido a algún procedimiento dental en los últimos días, haberse hecho un piercing o tatuaje en los últimos 6 meses o haber sufrido una mordedura de animal (92).

3. Hemovigilancia

Según el artículo 3 del Reglamento para los servicios de sangre publicado el 2011 por el MINSAL de Chile (8), se define hemovigilancia como el conjunto de procedimientos de vigilancia destinados a monitorizar los efectos adversos serios asociados con la cadena transfusional, tanto en el donante como en el receptor.

Para minimizar los errores, se debe hacer especial hincapié en la identificación precisa del paciente en todo momento, desde la muestra de sangre inicial, pasando por las pruebas de laboratorio y la transferencia de sangre a las áreas clínicas, hasta el último control de cabecera antes de la transfusión. La notificación y el seguimiento de todos los eventos adversos de transfusión de sangre a través de esquemas nacionales de hemovigilancia han puesto de relieve áreas clave para la acción y una mayor seguridad de la transfusión. Además, una infraestructura de gobernanza clínica sólida dentro de un hospital, que incluya un equipo activo de transfusión hospitalaria y un comité de transfusión hospitalaria, es esencial para

implementar actividades clave que permitan garantizar la práctica segura de transfusión y el uso adecuado de la sangre (1).

La colecta y análisis de los datos, así como su conocimiento por las partes implicadas, es un primer paso en la educación y retroalimentación necesaria entre los servicios clínicos y el servicio de transfusiones, encaminadas a establecer un verdadero sistema de bio-vigilancia en toda la cadena transfusional dentro de la institución hospitalaria (22), de esta manera un sistema de hemovigilancia permite llevar registros sistemáticos de la incidencia y prevalencia de las complicaciones asociadas a la transfusión, lo cual estaría dado por un conjunto organizado de procedimientos de seguimiento relacionados con acontecimientos serios o inesperados, o de reacciones en donantes o receptores de sangre, y el seguimiento epidemiológico correspondiente de donantes, con el fin de recoger y evaluar información sobre los efectos inesperados e indeseables resultantes de la transfusión de componentes sanguíneos lábiles y de prevenir su ocurrencia/recurrencia (9).

Los principios recomendados para un Programa Nacional de Hemovigilancia, se basan en (22): **a) Universalidad:** el propósito es captar toda la información relacionada con las reacciones adversas a la donación y a la transfusión de hemocomponentes; **b) Voluntariedad:** se pretende que, a través de la formación del personal en la cultura de la notificación de los incidentes, se haga el reporte voluntario de los casos, con el objeto último del aprendizaje continuo; **c) Confidencialidad:** garantizar la confidencialidad total de la información y de las personas emisoras de ellas; **d) No es punitivo:** el compromiso es institucional y dirigido a la formación en los procesos que abarcan la cadena transfusional y no pretende buscar culpables ni castigar a nadie.

Lamentablemente, en Latinoamérica y el Caribe no todos los países cuentan con una ley nacional específica sobre sangre, ni disponen de planes estratégicos para la gestión sanitaria de la sangre, ni tampoco es universal la existencia de sistemas de vigilancia sanitaria para las donaciones y transfusiones de sangre, teniendo ausentes programas de inspección, vigilancia y control de los servicios de sangre, aumentando el riesgo de alguna falla en la cadena transfusional que pueda causar un daño al paciente (93).

En Chile, en los bancos de sangre se estableció el proceso de reacciones adversas a la donación de sangre con el propósito de estandarizar y mejorar el manejo de las personas que las presentaron, entregando de esta manera las herramientas a utilizar de acuerdo con el tipo de reacción que se presente; también incluyen un boletín informativo post-donación y la plantilla de registro de reacciones adversas (94). Por otro lado, las reacciones presentadas tras una transfusión, a pesar de no presentar un sistema nacional de hemovigilancia establecido, se deben notificar mensualmente al ministerio de salud reportando el grado de gravedad y de imputabilidad (probabilidad de que una reacción en el paciente pueda atribuirse a la transfusión de un determinado componente sanguíneo, es decir, relación existente entre el efecto adverso observado y el componente transfundido) (Tabla 10), pero solo es llevado a cabo en mayor o menor magnitud por instituciones aisladas (95).

Tabla 10. Grados de gravedad e imputabilidad para clasificar las reacciones post-transfusionales.

Gravedad		Imputabilidad	
(0)	Ausencia de signos y síntomas	(0) “Sin relación”	El efecto adverso observado está aparentemente relacionado con la transfusión, pero hay evidencia de que el componente no es el responsable
(1)	Signos inmediatos sin riesgo vital para el paciente y resolución total de la complicación	(1) “Posible”	El efecto adverso observado está aparentemente relacionado con la transfusión, pero podría ser, o no, debido a otra causa distinta a la transfusión
(2)	Signos inmediatos con riesgo vital	(2) “Probable”	El efecto adverso observado no parece explicable por otra causa distinta a la transfusión
(3)	Morbilidad de larga duración	(3) “Seguro”	Se ha probado que el efecto adverso observado se debe o puede ser muy probablemente debido a la transfusión
(4)	Muerte del paciente	(NC) “No consta”	No constan datos relativos a la imputabilidad, o no se han podido recabar
(NC)	No constan datos relativos a la gravedad, o no se han podido recabar	(NE) “No evaluable”	Los datos son insuficientes para evaluar la imputabilidad

CONCLUSIÓN

A pesar de las distintas medidas de seguridad que se han implementado en el área de la medicina transfusional, las reacciones adversas siguen siendo una gran complicación. Dentro de las reacciones transfusionales se encuentran las denominadas reacciones post-transfusionales agudas o inmediatas, donde las más frecuentes son la reacción febril no hemolítica, las reacciones alérgicas y las reacciones hemolíticas agudas. Mientras que por otro lado TACO y TRALI son las reacciones que a pesar de no ser tan frecuentes son las que causan una mayor mortalidad asociada a transfusión.

Las reacciones post-transfusionales agudas son de diversa etiología y pueden presentar diferentes signos y síntomas, aunque algunas pueden ser de presentación similar como lo son RHA, RFNH y las reacciones por Contaminación Bacteriana, ya que, todas se caracterizan por presentar un cuadro febril, y por otro lado TRALI y TACO que se presentan con síndrome de dificultad respiratoria aguda. Es por esto que resulta indispensable realizar un diagnóstico diferencial oportuno que permita en el menor tiempo posible llegar al diagnóstico preciso y así evitar consecuencias graves en el paciente.

El manejo de las diferentes reacciones transfusionales agudas siguen un protocolo similar donde en primer lugar se debe detener la transfusión y mantener la vía permeable con el paso de suero fisiológico. Posteriormente se deben realizar exámenes en el laboratorio de las muestras pre y post-transfusionales del paciente, determinando su grupo sanguíneo, screening de anticuerpos y TAD, y además evaluar la unidad transfundida confirmando su

grupo sanguíneo y repitiendo la prueba de compatibilidad. De esta forma se puede determinar la causa de la reacción y establecer las medidas correspondientes.

Los métodos de prevención en general se basan en un correcto sistema de hemovigilancia, donde se debe realizar un seguimiento a todas las unidades desde su recolección a partir de un donante que cumpla con todos los requisitos establecidos, hasta el momento de ser transfundidas al paciente que lo requiera, evaluando siempre el costo-beneficio que conlleva la transfusión. La notificación y el seguimiento de todos los eventos adversos de transfusión de sangre a través de esquemas nacionales de hemovigilancia son útiles para identificar dónde está el error dentro de la cadena transfusional y así poder tomar medidas para otorgar una mayor seguridad al momento de la transfusión.

Por último, cabe destacar que en Chile no hay datos concretos sobre la incidencia de las reacciones post-transfusionales, por lo que sería de gran utilidad el establecer un programa nacional de hemovigilancia que permita identificar cuáles son las reacciones más frecuentes en los servicios de salud chilenos y cuáles son las principales causas que las generan, asegurando que la información obtenida en torno a los eventos adversos de la transfusión sea lo más completa y objetiva posible. De esta forma sería mucho más fácil establecer procedimientos preventivos para sobretodo evitar la aparición de las reacciones con consecuencias severas y asegurar el bienestar del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Booth C, et al. Blood transfusion. *Medicine Journal*. 2017;45(4):244-50.
2. Tavares J, Barichello E, De Mattia A, Barbosa M. Factores asociados al conocimiento del equipo de enfermería sobre transfusión sanguínea en un hospital de enseñanza. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2015;23(4):595-602.
3. Raghavan M, Marik PE. Anemia, allogenic blood transfusion, and immunomodulation in the critically ill. *Chest*. 2005;127(1):295-307.
4. Rogers TS, Fung MK, Harm SK. Recent Advances in Preventing Adverse Reactions to Transfusion. *F1000Research*. 2015;4.
5. Murphy M, Waters J, Wood E, Yazer M. Estrategias para realizar transfusiones seguras y apropiadas. 2013;2018.
6. Gutiérrez MG, de Tejada ES, Cruz JR. A study of sociocultural factors related to voluntary blood donation in the Americas. *Rev Panam Salud Publica*. 2003;13(2-3):85-90.
7. OMS. El uso clínico de la sangre en medicina, obstetricia, pediatría y neonatología, cirugía y anestesia, trauma y quemaduras. OMS, editor. Londres2001.
8. MINSAL. Reglamento para los servicios de sangre. 2011.
9. Contreras M, Martínez M. Medicina transfusional en el siglo XXI. *Rev Med Clin Condes*. 2015;26(6):726-43.
10. Refaai MA, Blumberg N. The transfusion dilemma-weighing the known and newly proposed risks of blood transfusions against the uncertain benefits. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2013;27(1):17-35.
11. Salazar M. Guidelines for the transfusion of blood and its components. *Rev Panam Salud Publica*. 2003;13(2-3):183-90.
12. González M, Hidalgo T, Álvarez R, Santana D, Méndez N. Reacciones postransfusionales. Actualización para el mejor desempeño profesional y técnico *Rev Ciencias Médicas*. 2017;21.
13. Pedrosa A, Pinto F, Lins L, Deus G. Blood transfusion reactions in children: associated factors. *Jornal de Pediatria*. 2013;89(4):400-6.

14. Cerdas C. Guías para la investigación y manejo de reacciones postransfusionales. *Rev Mex Med Tran.* 2013;6:26-36.
15. Sánchez J, Handal M, Vílchez J, Andino L, Pagoaga A, Mejía S, et al. Indicaciones, eficacia y complicaciones en el uso de productos sanguíneos, Hospital General San Felipe, Honduras. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas.* 2015;12(2):19-29.
16. Strobel E. Hemolytic Transfusion Reactions. *Transfus Med Hemother.* 2008;35(5):346-53.
17. Cardona E. Reacciones transfusionales mediadas inmunológicamente. *IATREIA.* 2001;14(1):86-92.
18. Frazier SK, Higgins J, Bugajski A, Jones AR, Brown MR. Adverse Reactions to Transfusion of Blood Products and Best Practices for Prevention. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2017;29(3):271-90.
19. Galel SA, Fontaine MJ, Viele MK, Gonzalez CL, Goodnough LT. Transfusion medicine. *Wintrobe's Clinical Hematology: Thirteenth Edition: Wolters Kluwer Health Adis (ESP);* 2013. p. 547-86.
20. Delgado M. Transfusión sanguínea. Uso racional. *Revista Colombiana de Anestesiología.* 2012;40(4):247-8.
21. Ribed-Sánchez B, González-Gaya C, Varea-Díaz S, Corbacho-Fabregat C, Bulefarto I, Pérez de-Oteyza J. Analysis of economic and social costs of adverse events associated with blood transfusions in Spain. *Gac Sanit.* 2018;32(3):269-74.
22. Martínez A, Rivero R, Fernández D. Adverse effects of transfusion chain at the Institute of Hematology and Immunology. *Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoter.* 2015;31:288-300.
23. Salgado-Martinez M, Rodríguez-Nande L, Ferrera-Segura A, Senzano I. Efectos adversos en la cadena transfusional del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. *Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoter.* 2017;36.
24. Moncharmont P, Barday G, Odent-Malaure H, Benamara H. Adverse transfusion reactions in recipients transfused in out-of-hospital. *Transfusion Clinique et Biologique.* 2017;25:105-8.
25. Dasararaju R, Marques M. Adverse effects of transfusion. *Cancer Control.* 2015;22(1):16-25.

26. Callum JL, Kaplan HS, Merkley LL, Pinkerton PH, Rabin Fastman B, Romans RA, et al. Reporting of near-miss events for transfusion medicine: improving transfusion safety. *Transfusion*. 2001;41(10):1204-11.
27. Sahu S, Hemlata, Verma A. Adverse events related to blood transfusion. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2014;58(5):543-51.
28. Maramica IK, Shaz BH, Hillyer CD, Roshal M, Abrams CS. Chapter 59 - Febrile Non-Hemolytic Transfusion Reactions. *Transfusion Medicine and Hemostasis (Second Edition)*. San Diego: Elsevier; 2013. p. 389-93.
29. Ezidiegwu CN, Lauenstein KJ, Rosales LG, Kelly KC, Bernard Henry J. Febrile Nonhemolytic Transfusion Reactions. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2004;128(9):991-5.
30. Savage W, Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, et al. Chapter 119 - Transfusion Reactions to Blood and Cell Therapy Products. *Hematology (Seventh Edition)*: Elsevier; 2018. p. 1792-802.
31. Jhang JS, Arinsburg S, Pham HP, Williams LA. Chapter 12 - Noninfectious Risks of Transfusion. *Transfusion Medicine, Apheresis, and Hemostasis: Academic Press*; 2018. p. 267-94.
32. Heddle N. Pathophysiology of febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Current Opinion in Hematology*. 1999;6(6):420-6.
33. Martin-Vega C. Citoquinas en Medicina Transfusional. *Gac Méd Méx*. 2000;136.
34. Castillo B, Dasgupta A, Klein K, Tint H, Wahed A. Chapter 3 - Transfusion reactions. *Transfusion Medicine for Pathologists: Elsevier*; 2018. p. 37-49.
35. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscaizo J. Harrison. *Principios de Medicina Interna*. 18e ed. Madrid 2012. 3118 p.
36. Rutter S, Tormey CA, Gokhale A, Maitta RW. Chapter 7 - Noninfectious Complications of Transfusion: Adverse Events. *Clinical Principles of Transfusion Medicine: Elsevier*; 2018. p. 69-84.
37. Alter HJ, Klein HG. The hazards of blood transfusion in historical perspective. *Blood*. 2008;112(7):2617-26.
38. CDC. NHSN Biovigilance Component, Hemovigilance Module Surveillance Protocol. Atlanta, USA 2018.

39. Heddle N, Webert KE, Hillyer CD, Silberstein LE, Ness PM, Anderson KC, et al. Chapter 50 - Febrile, Allergic, and Other Noninfectious Transfusion Reactions. *Blood Banking and Transfusion Medicine (Second Edition)*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2007. p. 677-90.
40. Torres R, Kenney B, Tormey CA. Diagnosis, Treatment, and Reporting of Adverse Effects of Transfusion. *Laboratory Medicine*. 2012;43(5):217-31.
41. Shanwell A, Kristiansson M, Remberger M, Ringdén O. Generation of cytokines in red cell concentrates during storage is prevented by prestorage white cell reduction. *Transfusion*. 1997;37(7):678-84.
42. Ferguson D, Sánchez S. Leucorreducción de concentrados eritrocitarios fraccionados convencionalmente o con sistema óptico. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2006;69(4):183-91.
43. Wang RR, Triulzi DJ, Qu L. Effects of prestorage vs poststorage leukoreduction on the rate of febrile nonhemolytic transfusion reactions to platelets. *Am J Clin Pathol*. 2012;138(2):255-9.
44. Goel R, Tobian AAR, Shaz BH. Noninfectious transfusion-associated adverse events and their mitigation strategies. *Blood*. 2019;133(17):1831-9.
45. Kumar R, Gupta M, Gupta V, Kaur A, Gupta S. Acute Transfusion Reactions (ATRs) in Intensive Care Unit (ICU): A Retrospective Study. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(2):127-9.
46. US Food and Drug Administration. Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion Annual Summary for FY 2015. 2016.
47. Tobian AA, Savage WJ, Tisch DJ, Thoman S, King KE, Ness PM. Prevention of allergic transfusion reactions to platelets and red blood cells through plasma reduction. *Transfusion*. 2011;51(8):1676-83.
48. Savage WJ, Tobian AA, Savage JH, Wood RA, Schroeder JT, Ness PM. Scratching the surface of allergic transfusion reactions. *Transfusion*. 2013;53(6):1361-71.
49. Hillyer C, Shaz B, Zimring J, Abshire T. *Transfusion Medicine and Hemostasis Clinical and Laboratory Aspects*. USA2009.
50. Domen RE, Hoeltge GA. Allergic Transfusion Reactions. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2003;127(3):316-20.
51. Miriam E. Food allergens and blood transfusions: a cause for concern? *Arch Intern Med*. 2003;163(15):1861.

52. Jacobs J, Baumert J, Brons P, Koppelman S, van Pampus E. Anaphylaxis from passive transfer of peanut allergen in a blood product. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1981-2.
53. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J, Robbins S, Cotran R. *Robbins y Cotran patología estructural y funcional*. Barcelona: Elsevier; 2015.
54. Tobian AA, King KE, Ness PM. Transfusion premedications: a growing practice not based on evidence. *Transfusion*. 2007;47(6):1089-96.
55. Cortina L, López M. Reacción transfusional hemolítica inmune inmediata. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2006;22(2).
56. Parra J. Frecuencia de sistemas sanguíneos de importancia clínica en población de la ciudad de Talca. Talca: Universidad de Talca; 2017.
57. Rahorst L, Westhoff CM. Chapter 25 - ABO and H Blood Group System. In: Shaz BH, Hillyer CD, Reyes Gil M, editors. *Transfusion Medicine and Hemostasis (Third Edition)*: Elsevier; 2019. p. 139-47.
58. Pereira J. Complicaciones inmunológicas de la transfusión. *Boletín Esc de Medicina, P Universidad Católica de Chile*. 1993;22(3):222-6.
59. Merle NS, Boudhabhay I, Leon J, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement activation during intravascular hemolysis: Implication for sickle cell disease and hemolytic transfusion reactions. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2019;26(2):116-24.
60. Goel R, Tobian AAR, Shaz bH, Hillyer CD, Reyes Gil M. Chapter 63 - Acute Hemolytic Transfusion Reactions. *Transfusion Medicine and Hemostasis (Third Edition)*: Elsevier; 2019. p. 393-6.
61. Morsing KSH, Peters AL, van Buul JD, Vlaar APJ. The role of endothelium in the onset of antibody-mediated TRALI. *Blood Reviews*. 2018;32(1):1-7.
62. Akyol PY, Ünlüer EE, Elibol P, Karagöz A, Topal FE. A rare cause of dyspnea in emergency medicine: transfusion-related acute lung injury. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2013;31(11):1626.e1-.e2.
63. Camara-Lemarrooy CR. Remote ischemic preconditioning as prevention of transfusion-related acute lung injury. *Medical Hypotheses*. 2014;83(3):273-5.
64. Gokhale A, Hendrickson JE, Shaz BH, Hillyer CD, Reyes Gil M. Chapter 66 - Transfusion-Related Acute Lung Injury. *Transfusion Medicine and Hemostasis (Third Edition)*: Elsevier; 2019. p. 405-8.

65. Peters AL, van Hezel ME, Juffermans NP, Vlaar APJ. Pathogenesis of non-antibody mediated transfusion-related acute lung injury from bench to bedside. *Blood Reviews*. 2015;29(1):51-61.
66. Peters AL, van de Weerd EK, Prinsze F, de Korte D, Juffermans NP, Vlaar APJ. Donor characteristics do not influence transfusion-related acute lung injury incidence in a secondary analysis of two case-control studies. *Transfus Clin Biol*. 2019;26(1):10-7.
67. Nguyen X, Schulze T, Bugert P, Lauber-Hartl S, Schulz-Linkholt M, González-Schulze K, et al. Granulocyte antibodies in male blood donors: can they trigger transfusion-related acute lung injury? *Transfusion*. 2018;58(8):1894-901.
68. Semple JW, McVey MJ, Kim M, Rebetz J, Kuebler WM, Kapur R. Targeting Transfusion-Related Acute Lung Injury: The Journey From Basic Science to Novel Therapies. *Crit Care Med*. 2018;46(5):452-8.
69. Soler G, Romero Y, Bencomo A. Reacciones transfusionales asociadas a anticuerpos antigranulocíticos: aspectos fisiopatogénicos y moleculares del daño pulmonar agudo transfusional. *Revista Cubana de Tecnología de la Salud*. 2018;9(3):66-81.
70. Vlaar AP, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *Lancet*. 2013;382(9896):984-94.
71. Sachs UJ. A threshold model for the susceptibility to transfusion-related acute lung injury. *Transfus Clin Biol*. 2012;19(3):109-16.
72. Kim J, Na S. Transfusion-related acute lung injury; clinical perspectives. *Korean J Anesthesiol*. 2015;68(2):101-5.
73. Kopko PM, Bux J, Toy P. Antibodies associated with TRALI: differences in clinical relevance. *Transfusion*. 2019;59(3):1147-51.
74. Vlaar APJ, Toy P, Fung M, Looney MR, Juffermans NP, Bux J, et al. A consensus redefinition of transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*. 2019;9999:1-12.
75. Andreu G, Boudjedir K, Muller J-Y, Pouchol E, Ozier Y, Fevre G, et al. Analysis of Transfusion-Related Acute Lung Injury and Possible Transfusion-Related Acute Lung Injury Reported to the French Hemovigilance Network From 2007 to 2013. *Transfusion Medicine Reviews*. 2018;32(1):16-27.
76. Vossoughi S, Gorlin J, Kessler DA, Hillyer CD, Van Buren NL, Jimenez A, et al. Ten years of TRALI mitigation: measuring our progress. *Transfusion*. 2019;9999:1-8.

77. Bosboom JJ, Klanderman RB, Migdady Y, Bolhuis B, Veelo DP, Geerts BF, et al. Transfusion-Associated Circulatory Overload: A Clinical Perspective. *Transfusion Medicine Reviews*. 2019;33(2):69-77.
78. Wiersum-Osselton JC, Whitaker B, Grey S, Land K, Perez G, Rajbhandary S, et al. Revised international surveillance case definition of transfusion-associated circulatory overload: a classification agreement validation study. *Lancet Haematol*. 2019.
79. FDA. Fatalities reported to FDA following blood collection and transfusion annual summary for fiscal year 2016. 2016.
80. Gokhale A, Hendrickson JE, Shaz BH, Hillyer CD, Reyes Gil M. Chapter 65 - Transfusion-Associated Circulatory Overload. *Transfusion Medicine and Hemostasis (Third Edition)*: Elsevier; 2019. p. 401-4.
81. Andrzejewski C, Casey MA, Popovsky MA. How we view and approach transfusion-associated circulatory overload: pathogenesis, diagnosis, management, mitigation, and prevention. *Transfusion*. 2013;53(12):3037-47.
82. Soto V. Guía medicina transfusional (Actualización -2012). Hospital de niños Roberto del Río 2012.
83. Semple J, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload (TACO): Time to shed light on the pathophysiology. *ISBT Science Series*. 2019;14:136-9.
84. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth*. 2012;108(3):384-94.
85. Parmar N, Pendergrast J, Lieberman L, Lin Y, Callum J, Cserti-Gazdewich C. The association of fever with transfusion-associated circulatory overload. *Vox Sang*. 2017;112(1):70-8.
86. Bosboom JJ, Klanderman RB, Peters AL, van de Weerd EK, Goudswaard EJ, Binnekade JM, et al. The practice of diagnosing and reporting transfusion-associated circulatory overload: a national survey among physicians and haemovigilance officers. *Transfus Med*. 2018;28(5):363-70.
87. Robillard P, ISBT Working Party on Haemovigilance. Proposed standard definitions for surveillance of non infectious adverse transfusion reactions. 2013.

88. Henneman EA, Gawlinski A, Nicholas C, McAfee K, Marquard JL, Andrzejewski C. Identification of Transfusion-Associated Circulatory Overload: An Eye-Tracking Study. *Clinical Simulation in Nursing*. 2017;13(12):675-9.
89. Lin Y, Cohen R, Armali C, Callum J, Cserti-Gazdewich C, Lieberman L, et al. Transfusion-associated circulatory overload prevention: a retrospective observational study of diuretic use. *Vox Sang*. 2018;113(4):386-92.
90. Maramica I, Shaz BH, Hillyer CD, Reyes Gil M. Chapter 67 - Septic Transfusion Reactions. *Transfusion Medicine and Hemostasis (Third Edition)*: Elsevier; 2019. p. 409-11.
91. Ricci KS, Martinez F, Lichtiger B, Han XY. Septic transfusion reactions during blood transfusion via indwelling central venous catheters. *Transfusion*. 2014;54(10):2412-8.
92. Klausen SS, Hervig T, Seghatchian J, Reikvam H. Bacterial contamination of blood components: Norwegian strategies in identifying donors with higher risk of inducing septic transfusion reactions in recipients. *Transfusion and Apheresis Science*. 2014;51(2):97-102.
93. Sánchez P, Rojo N, Pérez L, Hernández S. Looking at the situation of the worldwide blood and blood products availability. *Rev Cubana Salud Pública*. 2017;43(3).
94. Mendoza L, Cruz L, Oropeza Y, Medina C, Mejía A. Diseño y validación de un instrumento para el registro de reacciones adversas a la donación de sangre y sus componentes. *Rev Mex de Enf Card*. 2013;21(2):50-6.
95. Muñiz-Díaz E, León G, Torres O. *Manual Iberoamericano de Hemovigilancia.: BST, GCIAMT, OPS*; 2015.