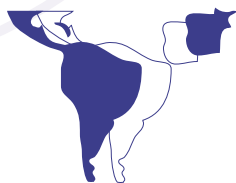


Número 23 | febrero de 2007

**BOLETÍN**  
del Grupo Cooperativo  
Iberoamericano de  
Medicina Transfusional  
**GCIAMT**



# GCIAMT

## Junta Directiva 2005 - 2007

**Presidente:** Dra. Ana del Pozo (Argentina)  
**Vicepresidenta:** Dr. Miguel Angel Rodríguez (Costa Rica)  
**Secretaria:** Dra. Graciela León (Venezuela)  
**Tesorera:** Dra. Elida Di Ciaccio (Argentina)

### Vocales:

Dr. Jesús Linares (Presidente saliente) (Venezuela)  
 Dra. Elizabeth Vinelli (Honduras)  
 Dr. Ernesto Manrique (Perú)  
 Dr. Ewald Schmee (Argentina)  
 Dr. José Ramiro Cruz (Representante de la OPS)  
 Dr. Mauricio Beltrán (Colombia)  
 Dra. Miriam Juárez (Guatemala)

### Miembros Benefactores:

Gambro  
 Baxter  
 Johnson and Johnson

## Comités

### Comité de Admisión:

**Coordinadora:** Dra. Graciela León (Venezuela)  
 Dra. Regina Bolaños (Guatemala)  
 Dr. Sergio Jaramillo (Colombia)

### Comité de Finanzas:

**Coordinadora:** Dra. Elida Di Ciaccio (Argentina)  
 Dra. Nelly Vásquez de Martínez (Venezuela).

Dr. Daniel Romero (México)  
 Dr. Jorge Chávez (Costa Rica)

### Comité Asesor de la Junta Directiva:

**Coordinador:** Dr. Jesús Linares (Venezuela)  
 Dr. Bernardo Camacho (Colombia)  
 Dr. Antonio Marín (México)

### Comité de Ética:

#### Por el Comité Asesor:

Dr. Jesús Linares (Venezuela)  
 Dr. Bernardo Camacho (Colombia)

#### Por la Junta Directiva:

Dra. Elizabeth Vinelli (Honduras)

#### Por los miembros:

Dra. Carmen Martín-Vega  
 Dr. Roberto Del Castillo

### Comité Editorial y Publicaciones:

#### Coordinadora:

 Dra. Malhi Cho (Paraguay)

Dra. Ana del Pozo (Argentina)  
 Dra. Eva Calderón (México)  
 Dr. Benjamín Lichtiger (EEUU)  
 Dr. Jesús Linares (Venezuela)  
 Dr. German Leparc (EEUU)  
 Dr. Bernardo Camacho (Colombia)  
 Dr. Oscar Ravinovich (Argentina)  
 Lic. Flavia Cimillo (Argentina)  
 Dra. Elizabeth Vinelli (Honduras)  
 Dra. Araceli Malagón (México)  
 Dr. Oscar Echeverría (Paraguay)

### Comité de Educación Continua:

#### Coordinadora:

 Dra. Marina Gudiño (EEUU)

Dr. Eduardo Muñoz-Díaz  
 Dra. Ana del Pozo (Argentina)  
 Dra. Silvina Kuppeman (Argentina)  
 Dr. José Magariños (Argentina)  
 Dra. Graciela León (Venezuela)  
 Dra. Amalia Bravo (México)  
 Dra. Christiane Satiel (Venezuela)  
 Dra. Miriam Juárez (Guatemala)  
 Dr. Arfilio Mora (Venezuela)  
 Dr. Luiz Amorim

## INDICE DE CONTENIDOS

1. EDITORIAL	
- Un paso adelante - Dra. Ana Emilia del Pozo	4
2. CONSULTA AL EXPERTO: Reacciones adversas a la transfusión	
- Reacciones Hemolíticas Agudas – Dra Amalia Bravo	5
- Reacciones Hemolíticas Extravasculares – Dra Silvina Superman	8
- Purpura Post Transfusional – Dra Carmen Martín Vega	12
-Anemia Hemolitica Autoinmune – Dra Carmen Martín Vega	13
- Microquimerismo – Dra. Saditt Ramos.	15
3. CALENDARIO DE EVENTOS	18
4. GUIA O INSTRUCCIONES PARA EL AUTOR	19

## EDITORIAL

### Un paso adelante

Durante estos últimos meses de mi presidencia del GCIAMT, dirigí mis esfuerzos a consolidar algunas de las herramientas educativas básicas de nuestra organización, para lograr con ellos avanzar un peldaño más en la consolidación constante del GCIAMT como una fuerte realidad de la Medicina Transfusional en la América hispano parlante.

Esta presidencia es un poco más corta que las anteriores, las que duraron 2 años o más por razones coyunturales ajenas a nuestra voluntad. En mi caso asumí a fines de septiembre de 2005 y cederé el cargo en mayo de 2007. Pero esto es anecdótico, solo lo menciono porque estuve a punto de decir: “en estos 2 años de gestión...” y en realidad he cumplido un año y 5 meses.

Lamentablemente no hemos contado con las audioconferencias educativas, como en otros períodos, debido a que no pudimos contar con el soporte de la compañía que las sustentaba. Sin embargo en esta etapa, con el esfuerzo de algunos miembros de la Junta Directiva, hemos tratado de mantener un contacto estrecho con todos nuestros socios.

Hemos trabajado en el diseño y los contenidos de la nueva página web apoyados por la empresa Gambro, en la persona de Flavia Cimillo, en conjunto con el comité editorial, contando para esta tarea con el apoyo de los Dres. Benjamín Lichtiger y Germán Lepar.

Hemos asistido a congresos nacionales de países de la región (Colombia, México y la AABB) en los que hemos aumentado la membresía y los vínculos con nuestros colegas, aspecto fundamental para el crecimiento de cualquier organización científica. Durante el Congreso de Mérida fui invitada a participar de la Asamblea General de la AMMTAC lo que nos permitió presentar nuestro programa de actividades y promocionar el congreso de Costa Rica entre los colegas mexicanos.

Recibimos información continua sobre las actividades de la Organización Panamericana de la Salud y de algunas sociedades científicas de la Medicina Transfusional en América Latina, así como de las organizaciones de donantes voluntarios de la región. La Dra. Marcela Contreras nos apoyó con su solidaridad, brindándonos la oportunidad de acceder a trabajos científicos originales traducidos al castellano para nuestros miembros.

Desde que asumí la presidencia intenté establecer un contacto formal con la AABB, ya que detectamos la posibilidad de que esta organización se implicara en programas educativos en español (especialmente audio conferencias) y por tener, durante sus congresos, talleres en nuestro idioma.

En base a ello les hemos presentado varias propuestas, relacionadas con el establecimiento de un vínculo consecuente con la AABB, y en la última semana, su CEO, Karen Shoos Lipton, contestó a ellas participándonos que, miembros del Staff de la AABB, asistirán a Costa Rica para consolidar los lazos mutuos hacia el futuro. Este es un reconocimiento importante y es, decididamente, un mérito de nuestra existencia, de los hechos que producimos y de la importancia que revestimos.

Nuestro boletín ha continuado apareciendo a través de los más de diez años de nuestra vida societaria, a veces impreso, otras sólo en formato virtual, sin embargo no hemos cejado en nuestros esfuerzos y, a finales de 2006, logramos que GAMBRO nos ofreciera un espacio en su revista Hemasferio para imprimir nuestro boletín y distribuirlo entre nuestros socios. El primer boletín impreso de esta etapa, ya fue distribuido, esperamos mejorarlo en lo formal y en los contenidos en un futuro no muy lejano.

La consolidación de la comunicación a través del grupo de “miembros-gciamt@googlegroups.com”, ha sido un gran mérito de nuestra querida Graciela León, quien con tesón también logró que la Consulta al Experto se convirtiera en un espacio en el que todos se sienten orgullosos de participar y los más destacados de los especialistas de la región se esfuerzan para brindar la información más sistemática y acabada.

La sabiduría del Dr. Grignaschi, nos ayudó a salir de problemas quasi semánticos con el eritrocito, y la del Dr. Linares nos tuteló durante la gestión de todos los que estuvimos en este lugar.

Lo más importante para un grupo humano de cualquier tipo es que esté constituido por personas interesadas en pertenecer a él y eso, creo, es lo que logramos los que hasta aquí trabajamos por su existencia y, por supuesto, lo seguiremos haciendo.

De eso me siento orgullosa. Escuchar a nuestros miembros satisfechos de pertenecer al GCIAMT, leer los mensajes de nuestros colegas realizando consultas, discutiendo puntos de vista, constituyendo foros espontáneos sobre temas candentes. El interés por ser parte y la pasión por la discusión científica era uno de nuestros objetivos.

Se sembró un campo fértil, a veces llovió oportunamente y otras no tanto, sin embargo cada uno de los que fue responsable de la conducción aportó para continuar. No creo ser demasiado optimista si ya vislumbro algunos turgentes frutos maduros.

Le doy la bienvenida al Dr. Miguel Ángel Rodríguez a su cargo de Presidente de nuestro grupo, quien con toda seguridad va a llevar a cabo las tareas en curso y resolverá las pendientes con la ayuda de todos.

Adelante GCIAMT!  
Ana Emilia del Pozo  
Presidente  
28 de febrero de 2007

# CONSULTA AL EXPERTO

## TEMA: REACCIONES ADVERSAS A LA TRANFUSION

COORDINADORA:

Dra Graciela León (gonzaleo@cantv.net)

## REACCION HEMOLITICA AGUDA

PROFESORA INVITADA:

Dra Amalia Bravo Lindero, Ciudad de México  
– México, (amaliabl@yahoo.com.mx)

### INTRODUCCIÓN

Aunque la reacción hemolítica aguda (RHA) afortunadamente es rara, es indispensable que el personal médico y paramédico conozca sus manifestaciones para establecer un manejo adecuado ya que el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno pueden disminuir las complicaciones y la mortalidad.

### DEFINICION

La RHA es secundaria a la destrucción de células sanguíneas dentro de las primeras 24 horas posteriores a una transfusión 1. La gran mayoría de estas reacciones ocurren con la transfusión de sangre total, o concentrado eritrocitario, sin embargo; la transfusión de plaquetas o plasma que contengan anticuerpos incompatibles con los eritrocitos del receptor pueden también causar el fenómeno hemolítico.

La mayoría la de las RHA son secundarias a incompatibilidad con el sistema ABO, pero pueden asociarse también los antígenos Pk, Vel, Lewis (Le a), Kidd (Jk a y Jk b) y Kell (K1), Duffy, S y s del sistema MNS

### INCIDENCIA

Se desconoce con exactitud debido a problemas de sub registro, pero se ha estimado que la transfusión incompatible ABO puede ocurrir en 1 de 38,000 transfusiones de concentrado eritrocitario, la muerte por incompatibilidad en 1:1.8 millones de transfusiones y la reacción hemolítica aguda en 1 en 12,000 transfusiones superando el riesgo de recibir una unidad potencialmente infecciosa de VIH o VHC

### FISIOPATOLOGIA

Las RHA son iniciadas por la interacción de los anticuerpos

del receptor con sus correspondientes antígenos de los eritrocitos incompatibles del donador, seguida por la activación de la vía clásica del complemento lo que resulta en lisis intravascular del glóbulo rojo. Siendo la mayoría secundarias a incompatibilidad del sistema ABO. Característicamente la lisis eritrocitaria se debe a anticuerpos de tipo IgM con un amplio espectro térmico que permite su activación a 37 grados, sin embargo también los anticuerpos de tipo IgG pueden participar. Incompatibilidades menores entre anticuerpos transfundidos por plasma y eritrocitos del receptor se han documentado aunque la frecuencia es muy baja debido a la dilución de los anticuerpos transfundidos; es de importancia cuando se transfunden grandes cantidades de sangre total o plasma del grupo O a receptores de grupo A, AB, ó B y en pacientes pediátricos. Los problemas más severos se presentan por plasmas que contienen anti A1.

La unión antígeno-anticuerpo (eritrocitos del donador con anticuerpos del receptor) produce una hemólisis intravascular que libera hemoglobina (Hb) y enzimas dentro del espacio extravascular. La Hb se disocia rápidamente; la porción heme es oxidada a metahemoglobina y la globina se enlaza a la haptoglobina en el plasma. Los productos de oxidación del heme son enlazados por la hemopexina. Los excesos de heme que no pueden ser captados por las hemopexinas se enlazan a la albúmina formando metahemalbúmina.

Cuando la capacidad de las proteínas transportadoras se excede, la Hb es filtrada a nivel glomerular por lo que puede aparecer en orina, generalmente con niveles de más de 150 mg/dL. El sistema de complemento también activa otros sistemas; como del sistema intrínseco de la coagulación hasta la formación de fibrina, simultáneamente la liberación de tromboplastina intracelular de los eritrocitos refuerza este fenómeno a través de activación del mecanismo extrínseco, produciendo CID (coagulación intravascular diseminada) que se caracteriza por el consumo de diferentes factores de coagulación y plaquetas con depósitos de fibrina en los capilares que al afectar la circulación renal produce dependiendo del daño diversos grados de

insuficiencia.

Resultado de la activación del factor XII se estimula el activador de precalicreína para convertir la precalicreína en calicreína, que a través de la remoción enzimática de un péptido terminal se convierte en bradicinina que genera relajación arteriolar, con el desvío de la sangre de arteria a capilares venosos con reducción considerable de la presión media. La acción de los fragmentos de complemento (C3a, C5a y el complejo de C5, 6,7) y una variedad de células efectoras que incluyen mastocitos, pueden producir otros efectos farmacológicos como es la liberación de una variedad de compuestos vasoactivos que incluyen serotonina e histamina. Cantidades variables de catecolaminas se liberan también de la médula adrenal durante la reacción hemolítica como respuesta al estrés.

## MANIFESTACIONES CLINICAS

Dependerán del antígeno involucrado, la cantidad de eritrocitos transfundidos, el título de anticuerpos y el rango térmico óptimo de actividad.

**Tabla 1**  
Signos y síntomas de la reacción hemolítica aguda

Fiebre	Hemoglobinuria
Escalofríos	Hemoglobinemia
Ansiedad	Palidez
Enrojecimiento facial	Oliguria o anuria
Dolor torácico, abdominal y lumbar	Dolor en el sitio de la transfusión
Náusea	Sangrado difuso
Vómito	Reacciones severas: Se asocian a hipotensión severa, desorientación y alteraciones de conciencia
Disnea	
Hipotensión	

En pacientes bajo anestesia puede que los síntomas tempranos no sean reconocidos, manifestándose exclusivamente con hipotensión, sangrado difuso, y hemoglobinuria.

## DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

En cuanto un paciente presenta signos y síntomas que sugieran una reacción transfusional aguda es indispensable su confirmación ya que requerirá de un tratamiento rápido y oportuno, debe detenerse la transfusión y mantener una vena permeable con solución salina mientras se realizan los estudios de confirmación. Es importante corroborar los datos de identificación del paciente y del donador muchas veces con eso es suficiente para el diagnóstico.

**Tabla 2**  
INVESTIGACION DE LABORATORIO EN REACCION TRANSFUSIONAL AGUDA

1. Exámenes al producto sanguíneo
  - a. Reconfirmación de grupo sanguíneo, detección de anticuerpos irregulares y cultivo

## 2. Exámenes al paciente

- a. Reconfirmación de grupo ABO, detección e identificación de anticuerpos irregulares y Coombs directo
- b. Biometría hemática completa incluyendo recuento de plaquetas
- c. Urea y creatinina
- d. Examen general de orina para la detección de hemoglobinuria
- e. Pruebas de coagulación: Tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de trombina, fibrinógeno, productos de degradación de fibrina.
- f. Exámenes mas sofisticados pueden incluir detección de haptoglobinas, hemopexinas y metahemalbumina

## TRATAMIENTO

Dependerá de las condiciones clínicas del paciente se debe estar preparado para el manejo de las complicaciones mas frecuentes (hipotensión, insuficiencia renal, falla cardiopulmonar y coagulación intravascular diseminada)

**TABLA 3**  
TRATAMIENTO DE LA REACCION HEMOLITICA AGUDA

Dependiendo de la evaluación inicial del paciente considerar las siguientes medidas de soporte :

1. Líquidos intravenosos para el tratamiento de la hipotensión
2. Mantener soluciones intravenosas a 3000 mL/m<sup>2</sup>/día con la administración de bicarbonato para mantener un pH > 7
3. Manejo con diuréticos como manitol o furosemide
4. Bajas dosis de dopamina 1 a 5 mcg/Kg/ min.
5. Evaluar reemplazo de factores de coagulación y fibrinógeno a través de la administración de PFC y crioprecipitado o plaquetas cuando exista sangrado
6. Heparina 50 a 100 U/Kg. o en infusión de 15 a 25U /Kg./ hr en casos de CID

## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Cualquier tiempo de hemólisis aguda pueden ser confundidos con RTA, es necesario hacer diagnóstico diferencial de hemólisis por: contaminación bacteriana, por drogas, medicamentos, anemia hemolítica autoinmune, anemias hemolíticas congénitas, hemoglobinuria paroxística nocturna y anemias hemolíticas microangiopáticas etc.

## PREVENCION

Debido a que la gran mayoría de las RTA se deben a errores humanos algunas medidas preventivas de utilidad son:

1. Correlación de la muestra del paciente y la solicitud en el momento de solicitar la transfusión sanguínea.
2. No proporcionar al mismo tiempo múltiples unidades para diferentes pacientes.
3. Antes de la entrega de la unidad en el Banco de Sangre el personal deberá rectificar la identidad del producto preparado con la solicitud del paciente.
4. Antes de transfundir un mínimo de 2 personas deben rectifi-

car que el producto sea el requerido para el paciente. Algunos centros realizan grupo sanguíneo pie de cama. Es necesario cotejar en el expediente clínico los reportes previos de grupo sanguíneo para detectar una posible incompatibilidad ABO.

5. Control estricto de los signos vitales y estado clínico del paciente antes, durante y al final de la transfusión.

6. En urgencia transfusional liberar producto con responsiva médica, en caso de imposibilidad para realizar la prueba cruzada se enviara sangre grupo O a menos que se conozca por reportes oficiales previos del banco de sangre su grupo sanguíneo.

7. Educar al personal de salud al referente de la detección temprana de este tipo de reacciones.

8. Cada hospital se comprometerá a tener escrito en su Manual de procedimientos los pasos específicos a seguir en la transfusión.

## REACCIONES HEMOLITICAS EXTRAVASCULARES

**PROFESORA INVITADA: Dra Silvana Kuperman,  
Buenos Aires – Argentina (silvinakup@yahoo.  
com.ar)**

En general, hay acuerdo en establecer como la principal causa de una reacción hemolítica tardía (RHT) a la alo inmunización ocurrida luego de la última transfusión, en una situación en la que los alo anticuerpos son indetectables en el suero del paciente y que son responsables de la acelerada destrucción de los glóbulos rojos.<sup>1</sup>

Ocurre cuando glóbulos rojos antígeno-positivos son transfundidos a un paciente que presenta un alo anticuerpo contra ese antígeno.

Si bien la RHT es usualmente definida como aquella que ocurre 24 horas o más después de la transfusión, es útil identificar el tipo de reacción hemolítica post transfusional según resulte en una hemólisis intravascular (generalmente aguda) o extravascular (de presentación tardía).

Cabe remarcar que, por definición, toda reacción hemolítica implica una destrucción acelerada de los glóbulos rojos incompatibles.

Las transfusiones podrían estimular la producción de aloanticuerpos sin evidencia de hemólisis. Este fenómeno denominado "reacción serológica tardía post transfusional" es en general clínicamente benigna y sin consecuencias para el paciente.<sup>2</sup>

### PREVALENCIA

La prevalencia real de la HRT es difícil de determinar debido a que en la mayoría de los casos no causa manifestaciones clínicas importantes, y como consecuencia su detección se encuentra subestimada.

Un foro de expertos publicado recientemente<sup>3</sup> describe una gran variación de frecuencias de acuerdo a cada país representado: Dinamarca (1: 100000 unidades de glóbulos rojos transfundidas), Alemania (1:3500) Grecia (1:23000) Italia (1:15000) Reino Unido (1:82000)

La alo inmunización es una situación frecuente en pacientes transfundidos y el riesgo de alo inmunización aumenta con el número de eventos transfusionales.<sup>3 4</sup>

La mayoría de los estudios fueron llevados a cabo en pacientes crónicamente transfundidos, con patologías tales como hemoglobinopatías,<sup>5 6 7 8 9 10 11 12</sup> en receptores de transplante de órganos sólidos<sup>13 14 15</sup>, pacientes con insuficiencia renal crónica<sup>16 17 18</sup> y en pacientes con enfermedades hemato oncológicas.

iii, iv xvi 19 20 21

En los grupos mencionados la prevalencia global de alo inmunización es aproximadamente de un 60%, y el riesgo de formación de múltiples anticuerpos es cuatro veces mayor comparado con el riesgo de generar un único anticuerpo.<sup>iii iv xiii 22</sup>

En poblaciones de pacientes transfundidos por otras causas, se ha descrito una prevalencia de alo inmunización entre 1 a 10%, dependiendo del tipo de estudio epidemiológico (prospectivo o retrospectivo)<sup>xxii 23 24</sup>

Debido a la mayor expectativa de vida de la población con el aumento de la probabilidad de necesitar cirugías o de presentar patologías que requieran transfusiones, aumenta la relevancia clínica de la presencia de alo anticuerpos en pacientes no crónicamente transfundidos.

### FISIOPATOLOGÍA<sup>25</sup>

La fisiopatología de la hemólisis extravascular está relacionada con la destrucción de glóbulos rojos recubiertos por IgG o por IgG- C3b.

La HRT es la consecuencia clínica de la incompatibilidad inmunológica entre glóbulos rojos del donante y anticuerpos del receptor.

La interacción antígeno anticuerpo es, entonces, el mecanismo que desencadena la RHT.

Si bien el curso de la reacción dependerá del número y densidad de los sitios antigénicos y la clase y subclase de inmunoglobulina involucrada, el mayor determinante es la activación del complemento.

Si la cascada enzimática se completa se produce hemólisis intravascular. Si finaliza con la activación de C3 y la liberación de anafilotoxinas, los glóbulos rojos recubiertos de C3b circulan y se eliminan por interacción con los fagocitos portadores de C3b (hemólisis extravascular).

Los alo anticuerpos de tipo IgG se unen a los sitios antigénicos del glóbulo rojo interactúan con los fagocitos a través de los receptores Fc. Los receptores IgG Fc difieren en relación a la distribución celular y afinidad. El receptor denominado Fc γ RI, por ejemplo, es mediador, principalmente de la fagocitosis por monocitos. El Fc γ RIII parece ser el receptor IgG más importante en los macrófagos esplénicos involucrados en la lisis secundaria a la alo y auto inmunización.

Por otra parte la hemólisis inmune estimula la producción de una variedad de citoquinas, con un rol fundamental en la iniciación, mantenimiento y resolución de la RHT (citoquinas proinflamatorias, quimoquinas y citoquinas reguladoras)

En el contexto de la hemólisis extravascular, las citoquinas involucradas son: IL-1β, IL-6, IL-8 y el FNT-α.

Una característica propia de la hemólisis mediada por IgG es la producción de un inhibidor de IL- 1 (IL-1ra), que parece balancear el efecto de IL-1β,

Concluyendo: si bien los mecanismos biológicos involucrados

en la RHT son complejos y aún no se encuentran totalmente dilucidados, básicamente son 3 las fases que desencadenan la hemólisis: la reacción antígeno-anticuerpo, la activación del sistema complemento con la consecuente interacción con los macrófagos y la producción de mediadores inflamatorios.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la mayoría de los casos la reacción es silente y sólo se manifiesta como hallazgo al realizar las pruebas pre transfusionales requeridas ante la solicitud de una nueva transfusión.

Sin embargo, en algunos pacientes, la combinación de títulos altos de anticuerpos, sumado a gran volumen de glóbulos rojos transfundidos, ocasiona hemólisis extravascular que se expresa con fiebre, ictericia leve y hemoglobina en descenso o ausencia del aumento de Hb/Hto esperado, entre 3 a 14 días posteriores a la transfusión. xxiii

Asimismo hay comunicaciones de RHT fatales o con consecuencias graves para los pacientes<sup>26 27 28 29 30 31</sup> y es por esto que su detección oportuna es crucial para prevenir potenciales complicaciones asociadas a transfusiones futuras.

Una complicación grave de la RHT es el síndrome de hiperhemólisis descrito en pacientes con diagnóstico de drepanocitosis, cuya presentación incluye crisis de dolor con una profunda anemia e hiperbilirrubinemia.<sup>32 33 34</sup>

## Hallazgos inmunohematológicos

El diagnóstico inmunohematológico de la RHT se basa en:

- La demostración de la presencia de uno o más alo anticuerpos, en el suero y en los glóbulos rojos del receptor, varios días después de un evento transfusional,
- La confirmación de la ausencia del mencionado alo anticuerpo en la muestra pre transfusional del receptor y/o
- La demostración del antígeno correspondiente en los glóbulos rojos del donante.

La presencia de una Prueba de Coombs Directa (PCD) positiva luego de una transfusión reciente es, en la mayoría de los casos la primera manifestación de una RHT, aún cuando los anticuerpos sean indetectables en el suero.

Se debe tener en cuenta que la reacción tendrá un patrón de campo mixto (células del receptor y células del donante).

Ante la sospecha clínica de RHT, aún con la PCD negativa y la detección de anticuerpos irregulares negativos, debe realizarse el eluido de los glóbulos rojos, con el fin de detectar anticuerpos que se encuentren en mínimas concentraciones.

La realización del eluido de los glóbulos rojos puede revelar además la presencia de un segundo alo anticuerpo.

Un estudio reciente, multicéntrico y retrospectivo<sup>35</sup> analiza, en un período de 20 años, la presencia de alo anticuerpos adicionales, en una población de 653 pacientes con patologías no hematológicas que inicialmente presentaron anticuerpos y que

posteriormente, requirieron transfusiones. En el 21.7% de los pacientes se detectó la presencia de un anticuerpo adicional. Asimismo el 83% de los anticuerpos presentaba especificidad para los antígenos: C, E, c, K, Fy<sup>a</sup> y Jk<sup>a</sup>.

En relación a las técnicas utilizadas, un único método no ha demostrado ser superior a los otros en términos de la capacidad para detectar alo anticuerpos clínicamente significativos. Sin embargo, de acuerdo a los datos publicados, la Prueba de Coombs Indirecta (PCI) llevada a cabo en glóbulos rojos suspendidos en una solución de baja fuerza iónica (LISS), otorga la mayor garantía en la detección de anticuerpos clínicamente significativos.

Según los resultados de un estudio, las pruebas PCI-LISS realizada en el sistema de micro columnas y en fase sólida son más sensibles que las pruebas realizadas en tubo.<sup>36</sup>

Las pruebas que utilizan enzimas (por ejemplo ficina), polietilenglicol (PEG) y Polybrene son útiles para revelar alo anticuerpos no detectables a través las pruebas de rutina.

Garraty y col<sup>37 38</sup> han publicado una serie de 70 pacientes con diagnóstico de RHT, que presentaban hemoglobinemia y hemoglobinuria en el 70% de los casos y anticuerpos no detectables a través de las pruebas convencionales.

Los sueros de los pacientes fueron sometidos a pruebas con polybrene, PEG y glóbulos rojos tratados con ficina. Doce de los 70 anticuerpos (18%) (3 anti C, 3 anti Jk<sup>a</sup>, 2 anti S, 1 anti e, 1 anti E, 1 anti Jk<sup>b</sup>) fueron detectados por la prueba de Polybrene; 6 de estos 12 reaccionaron con PEG y 3 con ficina. Basados en los resultados de otros 2 estudios<sup>39 40</sup>, sus autores concluyen que las pruebas de fase sólida parecen ser más las más sensibles en la detección de anticuerpos clínicamente significativos, seguidas, en orden descendente, de las prueba con PEG (tubo y método gel) y la prueba LISS-PCI.

Adicionalmente, siempre debe excluirse la posibilidad de estar ante una anemia hemolítica autoinmune concomitante.

Los pacientes crónicamente expuestos a transfusiones y que han desarrollado aloanticuerpos, tienen probabilidad de desarrollar auto anticuerpos en forma simultánea.<sup>41 42</sup>

Estos autoanticuerpos, además de ocasionar manifestaciones clínicas secundarias al acortamiento de la vida media de los propios glóbulos rojos del receptor, dificultan el hallazgo de sangre compatible para ser transfundida.

La inmunogenicidad relativa de los antígenos de los glóbulos rojos es estimada a través de la frecuencia de la aparición de los anticuerpos.

Gilbert<sup>43</sup> ha calculado la inmunogenicidad relativa para un número de antígenos comparada con el antígeno Kell (K). El autor compara la frecuencia en la cual un particular anticuerpo es detectado con una probabilidad calculada de exposición.

Basado en estas estimaciones, la probabilidad relativa de la for-

mación de un aloanticuerpo (excluyendo el D) es:  $K (0.05) > c (0.0250) > E (0.0169) > Fy^a (0.0023) > Jk^a (0.0007)$ .

En uno de los estudios anteriormente mencionados<sup>xxxxv</sup> se analizan los resultados de 1710 pacientes que desarrollaron aloanticuerpos revela que el intervalo entre la transfusión y la detección del anticuerpo está fuertemente asociado a la especificidad del mismo.

Anti Jk<sup>a</sup> y anti Jk<sup>b</sup> fueron detectados predominantemente a los 3 meses post transfusión, mientras que el anti K y el anti Fy<sup>a</sup> fueron en su mayoría detectados a los 5 años posteriores al evento transfusional.

## PREVENCIÓN

### • Detección rutinaria de anticuerpos irregulares en el suero de los pacientes transfundidos

Estándares internacionales<sup>44</sup> establecen que en aquellos pacientes que en los últimos 3 meses recibieron transfusiones y que requieran una nueva transfusión, debe realizarse la detección de alo anticuerpos en una muestra colectada hasta las 72 horas previas a la transfusión.

### • Transfusión de unidades antígeno compatibles

Existe suficiente evidencia que justifica la transfusión de unidades antígeno compatibles (especialmente para los antígenos C, c, E, e y Kell y adicionalmente para los sistemas Duffy y Kidd) en aquellas poblaciones sometidas crónicamente a estímulos transfusionales (pacientes con talasemia mayor y drepanocitosis).

En el Hospital de Pediatría JP Garrahan (Buenos Aires, Argentina), desde el año 1994, las transfusiones de los pacientes con Talasemia Mayor se realizan teniendo en cuenta la compatibilidad con el sistema Kell y todos los antígenos del sistema Rh además del ABO y el D. En el año 2002 se inició un programa de donantes voluntarios y repetidos para esos pacientes con el propósito de disminuir la exposición a un muy alto número de donantes. A los donantes que aceptan participar, se les realiza, además de las pruebas inmunohematológicas habituales, el fenotipo de sus glóbulos rojos para los sistemas Rh y Kell. De acuerdo a los resultados, son “asignados” a determinados pacientes y citados para donar sangre, dentro de las 48 horas previas a la concurrencia del paciente para ser transfundido.

• Contar con un sistema de información y notificación que permita conocer los antecedentes inmunohematológicos del paciente, para poder estudiarlo y seleccionar la unidad adecuada.

## CONCLUSIÓN

Un análisis de los datos del sistema de hemovigilancia del Reino Unido (SHOT) muestra que 24 de 213 RHT, comunicadas en un período de 7 años hubieran sido potencialmente

evitadas; en 18 casos el anticuerpo había sido detectado retrospectivamente en la muestra pre transfusional; en 6 casos la presencia de un anticuerpo detectado previamente no había sido comunicado al laboratorio. La falla en la comunicación hizo que los datos no estuvieran disponibles en el momento de la solicitud de la transfusión.<sup>45</sup>

## Referencias Bibliográficas

- 1 Prevention and diagnosis of delayed hemolytic transfusion reactions. International Forum. Vox Sanguinis 2006;91:353-368.
- 2 Davenport RD, Popovsky M (ed). *Transfusion Reactions, 2nd edition*. Bethesda, MD, AABB Press, 2001.
- 3 Fluit CR, Kunst VA, Drenthe-Schonk AM. Incidence of red cell antibodies after multiple blood transfusion. *Transfusion* 1990;30:532-5.
- 4 Schonewille H, Haak HL, van Zijl AM. Alloimmunization after blood transfusion in patients with hematologic and oncologic diseases. *Transfusion* 1999;39:763-71.
- 5 Rosse WF, Gallagher D, Kinney TR, et al. Transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. *Blood* 1990;76: 1431-7.
- 6 Vichinsky EP, Earles A, Johnson RA, et al. Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood. *N Engl J Med* 1990;322:1617-22.
- 7 Norol F, Nadjahi J, Bachir D, et al. Transfusion and alloimmunization in sickle cell patients. *Transfus Clin Biol* 1994;1:27-34.
- 8 Moreira G, Bordin JO, Kuroda A, et al. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: the influence of racial and antigenic pattern differences between donor and recipients in Brazil. *Am J Hematol* 1996;52:197-200.
- 9 Singer ST, Wu V, Mignacca R, et al. Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly Asian descent. *Blood* 2000;96:3369-73.
- 10 Olujohungbe A, Hambleton I, Stephens L, et al. Red cell antibodies in patients with homozygous sickle cell disease: a comparison of patients in Jamaica and the United Kingdom. *Br J Haematol* 2001;113:661-5.
- 11 Aygun B, Padmanabhan S, Paley C, et al. Clinical significance of RBC alloantibodies and autoantibodies in sickle cell patients who received transfusions. *Transfusion* 2002;42: 37-43
- 12 Bhatti FA, Salamat N, Nadeem A, et al. Red cell immunization in beta thalassemia major. *J Coll Physicians Surg Pak* 2004;14:657-60.
- 13 Brantley SG, Ramsey G. Red cell alloimmunization in multi-transfused HLA-typed patients. *Transfusion* 1988;28:463-6.
- 14 Ramsey G, Cornell FW, Hahn LF, et al. Red cell antibody problems in 1000 liver transplants. *Transfusion* 1989;29:396- 400.
- 15 Au WY, Liu CL, Lo CM, et al. Red blood cell alloantibodies and liver transplantation in Chinese patients. *Transplantation* 2003;76:324-6
- 16 Chow MP, Hu HY, Lyou JY, et al. Red cells, HLA and platelet antibody formation in patients with multiple transfusions. *Acta Haematol* 1994;92:57-60.
- 17 Shukla JS, Chaudhary RK. Red cell alloimmunization in multi-transfused chronic renal failure patients undergoing hemodialysis. *Indian J Pathol Microbiol* 1999;42:299-302.
- 18 Angulo IL, Lima EG. Antierythrocyte antibodies in hemodialysis and kidney transplant patients. *Ren Fail* 1999;21:483-6.
- 19 Abou-Elella AA, Camarillo TA, Allen MB, et al. Low incidence of red cell and HLA antibody formation by bone marrow transplant patients. *Transfusion* 1995;35:931-5.
- 20 Novaretti MC, Sopenete CR, Velloso ER, et al. Immunohematological findings in myelodysplastic syndrome. *Acta Haematol* 2001;105:1-6.
- 21 Stiegler G, Sperr W, Lorber C, et al. Red cell antibodies in frequently transfused patients with myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol* 2001;80:330-3.
- 22 Redman M, Regan F, Contreras M. A prospective study of the incidence of red cell allo-immunisation following transfusion. *Vox Sang* 1996;71:216-20.

- 23 Heddle NM, Soutar RL, O'Hoski PL, et al. A prospective study to determine the frequency and clinical significance of alloimmunization post-transfusion. *Br J Haematol* 1995;91:1000-5.
- 24 Schonewille H, van de Watering LM, Loomans DS, Brand A. Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. *Transfusion* 2006;46:000-0.
- 25 Davenport DD. Pathophysiology of Hemolytic Transfusion Reactions. *Seminars in Hematology* 2005;42:165-168
- 26 NM Hillman Fatal delayed hemolytic transfusion reaction due to anti-c + E *Transfusion* 1979;19 (5):548-551
- 27 Waheed A, Kennedy MS. Delayed hemolytic transfusion reaction caused by anti-Jsb in a Js(a+b+) patient. *Transfusion*. 1982 Mar-Apr;22(2):161-2
- 28 Taddie SJ, Barrasso C, Ness PM. A delayed transfusion reaction caused by anti-K6. *Transfusion*. 1982 Jan-Feb;22(1):68-9
- 29 Takeuchi K, Suzuki S, Koyama K. Delayed hemolytic transfusion reaction with anti-Jkb erythrocyte antibody after open heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1993 Apr;41(2):104-6
- 30 Weir AB 3rd, Woods LL, Chesney C, Neitzer G. Delayed hemolytic transfusion reaction caused by anti-LebH antibody. *Vox Sang*. 1987;53(2):105-7.
- 31 Contreras M, Mollison PL. Delayed haemolytic transfusion reaction caused by anti-LebH antibody. *Vox Sang*. 1989;56(4):290
- 32 Talano JAM, Hillery C, Gottschall JL. Delayed Hemolytic Transfusion Reaction/Hyperhemolysis Syndrome in Children With Sickle Cell Disease *Pediatrics* 2003;111:661-665
- 33 Cox J, Steane E, Cunningham G, Frenkle E. Risk of alloimmunization and delayed hemolytic transfusion reactions in patients with sickle cell disease. *Arch Intern Med*. 1988;148:2485-2489
- 34 Petz L, Calhoun L, Shulman I, Johnson C, Herron R. The sickle cell hemolytic transfusion reaction syndrome. *Transfusion*. 1997;37:382-392
- 35 Schonewille H, van de Watering L, Brand A. Additional red blood cell alloantibodies after blood transfusions in a nonhematologic alloimmunized patient cohort: is it time to take precautionary measures? *Transfusion* 2006;46:630-635.
- 36 Knowles SM, Milkins CE, Chapman JF, Scott M: The United Kingdom National External Quality Assessment Scheme (Blood Transfusion Laboratory Practice): trends in a proficiency and practice between 1985 and 2000. *Transf Med* 2002;12:11-23
- 37 Garraty G, Vengelen-Tyler V, Postoway N, et al. Hemolytic transfusion reaction (HTR) associated with antibodies not detectable by routine procedures. *Transfusion* 1982;22: 429 (abstr)
- 38 Garraty G, Arndt P, Vengelen-Tyler V, Postoway N, et al. Severe hemolytic transfusion reactions (HTR) associated with antibodies not detectable by routine procedures. *Transfusion* 1996;36: 23S (suppl, abstr)
- 39 Issitt PD, Combs MR, Bradshaw T. Comparison of a solid phase and polyethylene glycol (PEG) LAT method in a large transfusion service. *Transfusion* 1997;37 (Suppl 9S):28S
- 40 Issitt PD, Combs MR, Booth K. Comparison of MTS-gel and polyethylene glycol (PEG) LAT methods. *Transfusion* 1997;37 (Suppl 64S).
- 41 Young PP, Uzieblo A, Trulock E, et al. Autoantibody formation after alloimmunization: are blood transfusions a risk factor for autoimmune hemolytic anemia? *Transfusion* 2004;44:67-72.
- 42 Ameen R, Al-Shemmari S, Al-Humood S, et al. RBC alloimmunization and autoimmunization among transfusion-dependent Arab thalassemia patients. *Transfusion* 2003;43:1604-10.
- 43 Gilbert ER. A critique of the theoretical hazard of inter vs. intra-racial transfusion. *Transfusion* 1961;1:133-8
- 44 Standards for Blood Banks and Transfusion Services, 24th edition. Bethesda, AABB Press.
- 45 Stainsby D, Knowles SM, Milkins C, et al. Can hemolytic transfusion reactions be avoided by better laboratory practice? *Vox Sang* 2005; 89(suppl 1): 14

## PURPURA POSTRANSFUSIONAL

**PROFESORA INVITADA: Dra Carmen Matin-Vega,  
Barcelona – España (cmartinvega@telefonica.net)**

La alo inmunización postransfusional es una complicación postransfusional bien reconocida.

En cambio la púrpura postransfusional y la anemia hemolítica auto inmune son muy poco frecuentes, pero pueden presentarse como un efecto no deseado de la transfusión.

Púrpura postransfusional

Se conoce con las siglas PTP correspondientes a su denominación en inglés PostTransfusión Purpura,

La púrpura postransfusional (PTP) es un trastorno infrecuente que se presenta como una trombocitopenia autolimitada, a los 5-10 días después de una transfusión en pacientes con antecedentes de sensibilización por embarazo o transfusión.

El cuadro clínico suele ser la presentación de una púrpura generalizada, epistaxis, sangrado gastrointestinal y hematuria.

En algunos casos puede ser un trastorno autolimitado, en ocasiones la hemorragia es tan severa que puede causar la muerte del paciente. El hecho más importante es que la destrucción plaquetaria no es solo de las plaquetas alogénicas sino de las propias plaquetas del paciente

La mayoría de los casos de PTP se presentan en mujeres previamente inmunizadas por embarazos, abortos o transfusiones. También se presenta en hombres con antecedentes transfusionales aunque con menos frecuencia. El cuadro se presenta generalmente después de la transfusión de concentrado de hematíes, pero también se han descrito después del concentrado de plaquetas o plasma de donante único.

No en todos los casos se detecta un anticuerpo dirigido contra antígenos plaquetarios. En los casos en que el anticuerpo está presente va dirigido contra los antígenos plaquetarios del complejo GPIIb-IIIa. En la mayor parte de los casos descritos los pacientes son HPA-1a negativos y la especificidad del anticuerpo anti- HPA 1<sup>a</sup>. En los casos más graves se detecta un potente anticuerpo anti plaquetario. También se han descrito casos contra otros antígenos plaquetarios entre ellos el antígeno plaquetario HPA-15(Gov), pero su identificación debe hacerse por laboratorios especializados.

Es importante establecer el diagnóstico diferencial con otras trombocitopenias, pero particularmente con la trombocitopenia inducida por medicamentos y en especial el síndrome inducido por la heparina ya que, el tratamiento y el desenlace son muy diferentes.

El diagnóstico de la PTP se hace con la demostración del anti-

cuerpo implicado en un paciente que pocos días antes había recibido una transfusión. La morfología de los hematíes es normal y hay los signos característicos de hiper destrucción plaquetaria. No es raro encontrar otros anticuerpos contra los eritrocitos y los neutrófilos.

La fisiopatología de la PTT aun resulta desconocida. El que el anticuerpo destruya no solo las plaquetas transfundidas sino las propias plaquetas del paciente, negativas para el antígeno implicado, constituye uno de los mayores enigmas de la inmunización. Se han invocado varios mecanismos:

- Adsorción de complejos inmunes formados por fragmentos de plaquetas transfundidas con el alo anticuerpo
- Fijación del antígeno HP-A1 en las plaquetas del receptor
- Formación de anticuerpos con reacciones cruzadas
- Formación de auto anticuerpos

Es muy difícil establecer la incidencia de presentación de la PTT. Depende de la frecuencia de los antígenos plaquetarios implicados en el proceso, en la población estudiada. Por otra parte la administración en muchos países de componentes leucodepleccionados ha hecho que en la actualidad su frecuencia sea todavía menor. Pero casi todos los autores coinciden que hay más casos de los que se describen, probablemente por el desconocimiento de la PTP o errores en el diagnóstico diferencial. De la escasez de descripciones da idea de que el primer caso descrito en España se hizo en 1990.

El tratamiento con esteroides no resulta beneficioso. Las transfusiones con plaquetas negativas para el antígeno identificado como causante no se consideran efectivas. Sin embargo cuando estas plaquetas están disponibles pueden tener un efecto transitorio en el incremento de plaquetas de estos pacientes. El tratamiento de elección es la infusión de IVIG a altas dosis, con la administración de plaquetas negativas para el antígeno implicado.

Como medida de prevención en los pacientes que han sufrido un episodio de púrpura postransfusional es aconsejable la transfusión de plaquetas compatibles.

## ANEMIA HEMOLÍTICA AUTO INMUNE POSTTRANSFUSIÓN

**PROFESORA INVITADA: Dra Carmen Matin-Vega, Barcelona – España (cmartinvega@telefonica.net)**

El desarrollo de auto anticuerpos eritrocitarios después de la transfusión no es tan infrecuente como cabría pensar. Lo que es más infrecuente es que los pacientes desarrollen una anemia hemolítica auto inmune (AHI). Es otro de los efectos no deseados de la transfusión que pasan desapercibidos en muchos casos. Sin embargo hay suficientes descripciones en la literatura, para tener presente esta posibilidad, en caso de signos de hemólisis después de una transfusión y distinguirlo de una reacción hemolítica retardada.

La auto inmunización asociada con transfusión y alo inmunización fue descrita por primera vez hace más de 60 años. En 1943 Dameshek y Levine describieron un caso en el que las trasfusiones sucesivas causaron una hemólisis severa casi fatal. Ellos sugirieron que se había producido un proceso auto hemolítico irreversible que luego se complico con una reacción hemolítica postransfusional muy grave.

Después de este caso varios autores han descrito la presencia de auto anticuerpos en pacientes que reciben múltiples transfusiones y que previamente estaban alo inmunizados. La mayoría de los casos presentan auto anticuerpos de tipo IgG. En algunos casos no se detectó la presencia de anemia o de hemólisis. En otros se desarrolla una anemia hemolítica grave. Algunos autores sugieren que podría asumirse que todos los pacientes pueden desarrollar auto anticuerpos anti-eritrocitarios después de la transfusión, pero que solo se desarrollaría la AHI cuando el nivel de auto anticuerpos fuera excesivamente alto.

Se ha descrito con mayor frecuencia en pacientes con anemia de células falciformes (Sickle Cell Disease SCD) que en otros tipos de anemias susceptibles de recibir múltiples transfusiones. Los pacientes de SCD son susceptibles de gran número de trasfusiones. El hecho de que en los pacientes de SCD se de más frecuentemente la destrucción de hematíes que en otro grupo de pacientes que también desarrollan auto anticuerpos, estaría relacionado con que los hematíes falciformes reaccionan hemolizando con mayor facilidad.

La presentación de auto anticuerpos después de la transfusión y subsiguientemente a la alo inmunización ha sido objeto de varios estudios retrospectivos. Se han llevado a cabo en diferentes series de pacientes, simplemente poli trasfundidos, con SCD, con talasemia o anemias crónicas dependientes de transfusión. Nosotros describimos la posible asociación de alo inmunización y auto inmunización en pacientes con síndromes

mielodisplásicos.

Uno de las publicaciones más recientes y con mayor número de pacientes es la de Young y colaboradores. en 2004. Después de observar dos pacientes que desarrollaron auto anticuerpos asociados a transfusiones de sangre y alo inmunización llevaron a cabo el análisis retrospectivo de los pacientes en los que se había realizado escrutinio y tipaje para transfusión durante un año en su Hospital. De un total de 58.946 muestras analizadas, 2.418 pacientes estaban inmunizados. De ellos 121 presentaban auto anticuerpos eritrocitarios (4,6%). Estos autores concluyen que la auto inmunización y la posibilidad de AHI debería reconocerse como una posible complicación de la transfusión de sangre alogénica.

En la mayor parte de los casos descritos el hallazgo de los auto anticuerpos ha sido producto de un estudio retrospectivo. Solo en los casos en que se ha desarrollado una anemia hemolítica intensa se ha podido demostrar la relación con la transfusión. Es muy importante diferenciarla de la reacción hemolítica retardada, ya que la AHI puede mejorar con el tratamiento habitual con esteroides

Los auto anticuerpos que desarrollan algunos pacientes después de la transfusión pueden ser producidos por el sistema inmune del paciente o por la existencia de células inmuno competentes en los productos transfundidos. Según Petz y Garraty (2004) no se han llevado a cabo estudios definitivos que determinen la procedencia de los auto anticuerpos.

Se sugiere por la gran mayoría de autores que los auto anticuerpos se producen como resultado de la rotura de la tolerancia inmunológica del receptor, posiblemente debido a la exposición de antígenos relacionados muy estrechamente. También los auto anticuerpos se producen por transfusiones de productos no celulares, lo que sugiere que el sistema inmune del huésped es la fuente de auto anticuerpos.

Petz y Garraty sugieren que los auto anticuerpos podrían estar producidos como resultado de un microquimerismo largamente persistente en el paciente.

El tratamiento de los pacientes que presentan AHI es con esteroides y suelen responder satisfactoriamente a este tratamiento.

### RESUMEN

Los dos procesos descritos son efectos no deseados de la transfusión poco frecuentes. Aun siendo poco frecuentes, se cree que hay mas de los diagnosticados o descritos, bien sea porque no se reconocen o son mal diagnosticados.

La PTP consiste en un trombocitopenia, a veces grave, auto-limitada, que destruye las plaquetas del propio paciente y que generalmente tiene buen pronóstico.

La AHI postransfusional es también poco frecuente aunque la presencia de autoanticuerpos en los pacientes politransfundidos es relativamente mas frecuente. Su presentación es variable e impredecible,

aunque en algunas enfermedades como el SCD es mas frecuente que en otras anemias politransfundidas.

#### **Bibliografia recomendada**

Garraty G. Novel Mechanisms for Immune Destruction of Circulating Autologous Cells. In Autoimmune Disorders of Blood. 1996. Bethesda. Maryland AABB Press

Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine. 2005. 11<sup>th</sup> Edition. Klein HG, Anstee DJ. Blackwell Publishing .London

Petz LD, Garraty G 2004 Immune Hemolytic Anemias. 2<sup>nd</sup>.ed. New York. Churchill and Livingstone  
Popovsky MA. Transfusion Reactions 1996. Bethesda. Maryland AABB Press

#### **Artículos citados**

Dameshek W, Levine P: Isoimmunization with Rh factor in Acquired Hemolytic Anemia. N Engl J Med 1943;228:641-644

Martin Vega C, Vallespi T, Julia A, Zuazu J, Torrabadella M. Síndromes mielodisplásicos y anemia hemolítica autoinmune Sangre 1989; 34 (5): 743-746

Macia J, Ribera A, Pla R, Gallart M, Ortiz P, Parra R, Martin-Vega C Púrpura trombocitopénica postrafusional. 1er. caso descrito en España. Sangre 1990; 35(1): 74-77

Young PP, Uzieblo A, Trulock E Autoantibody formation after alloimmunisation: are blood transfusions a risk factor for autoimmune haemolytic anemia? Transfusion 2004 44: 67-72

# MICROQUIMERISMO. UNA NUEVA COMPLICACION DE LAS TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TRAUMA

**PROFESORA INVITADA: Dra Saditt Ramos.**  
Lima, Perú mdperuster@gmail.com

## INTRODUCCION

Últimamente, se ha aplicado el NAT (Nucleic acid amplification testing) a la investigación del fenómeno llamado Microquimerismo asociado a Transfusión (TA-MC) que es una frecuente y recientemente reconocida complicación de las transfusiones sanguíneas en pacientes con Trauma Severo. Aunque las consecuencias clínicas de TA-MC no están bien establecidas, las investigaciones a la actualidad, lo implican en la etiología autoinmune de diversas enfermedades como la Esclerodermia, el Síndrome de Sjogren, la Cirrosis Biliar Primaria, el Lupus y la Enfermedad Injerto Versus Huésped. Michael P. Busch (1) y colaboradores, del Blood Systems Research Institute en San Francisco, California, USA presentó en el XXIX Congreso de la Sociedad Internacional de Transfusión Sanguínea, en Sudáfrica (Setiembre del 2006), un artículo que enfatiza la participación del TA-MC en pacientes con Trauma, éste y otros artículos relevantes, sirven de base para la elaboración de esta revisión.

## DEFINICIONES

Combinaremos las usadas por los Doctores Kristina M. Adams y J. Lee Nelson (2) con datos de la literatura.

### Microquimerismo

Se refiere a una pequeña cantidad de Células o DNA de un individuo, presentes en otro individuo genéticamente distinto. (2) Una quimera es una criatura que lleva células o tejidos derivados de otra. En la mitología griega la quimera era una bestia con cabeza de león, cuerpo de cabra y cola de serpiente).

### Microquimerismo Natural

Adquirido durante la gestación, recientemente conocido. Las células fetales pasan a la circulación materna y las células maternas a la fetal. Se cree que es un mecanismo natural que preserva al feto del rechazo inmunológico materno.

### Microquimerismo Fetal Persistente

Se detectan células fetales en casi todas las gestantes desde las 5 semanas y células madre fetales pueden persistir en sangre materna, por tanto tiempo como 27 años después del nacimiento

### Microquimerismo Materno Persistente

Es la persistencia de largo tiempo, de células maternas en la sangre de su progeñe, producto del tránsito de células entre madre y progeñe durante la gestación. Se ha detectado el Microquimerismo materno en la sangre de su progeñe hasta la edad de la adultez (3).

### Factores en la Persistencia del Microquimerismo

Cantidad suficiente de células viables del donante Suficiente inmunocompromiso del recipiente que evite que las células del donante sean inmediatamente depuradas y Suficiente similitud HLA entre donante y recipiente de manera que las células del donante no sean reconocidas como foráneas y no sean eliminadas.

### Otros casos:

El Microquimerismo también puede ocurrir entre gemelos, entre hermanos a partir de las células fetales que el primer vástago deja en la sangre materna para el o los siguientes hijos y se ha observado también en casos de aborto. Se desconoce el porcentaje de Microquimerismo Persistente Fetal y Materno, pero estudios recientes sugieren que puede ser substancial.

### Microquimerismo Natural y Patología

Investigado recientemente como factor etiológico en las siguientes enfermedades autoinmunes: Esclerodermia, Tiroiditis, Cirrosis Biliar Primaria, Síndrome de Sjogren, Lupus Sistémico, Dermatomiositis y Lupus Neonatal. Contradictoriamente también se encuentra comúnmente en personas saludables. Al parecer los llamados autoanticuerpos serían en realidad aloanticuerpos contra células quiméricas persistentes. Existe mucha similitud entre la enfermedad Injerto vs Huésped Crónica y las Enfermedades Autoinmunes. Se ha publicado la existencia de células Talogénicas de un hijo de sexo masculino, en la sangre y tejidos de una mujer con Esclerodermia (4) y existen muchas otras publicaciones en otras enfermedades autoinmunes cuyos resultados han sido controversiales, muchas veces debido a defectos de planificación del trabajo o de la dificultad para estandarizar pruebas de detección de microquimerismo cualitativas y cuantitativas de diferente nivel de sensibilidad.

### Microquimerismo Artificial

Adquirido por Transplante de Organos, Transplante de Células

Hematopoyéticas y por Transfusión.

### Microquimerismo Artificial y Patología

Estudiado extensamente en la literatura es el Microquimerismo secundario al Transplante de Células Hematopoyéticas, que causa la Enfermedad Injerto *versus* Huésped Crónica, un desorden de llamativas similitudes con la Enfermedad Autoinmune, incluidos los auto anticuerpos.

### Tendencias Actuales

La persistencia de Leucocitos alogénicos, por transfusión o gestación (Microquimerismo) puede ser negativa en algunos individuos. La consecuencia más severa de esta exposición alogénica mononuclear es la enfermedad Injerto vs Huésped que puede seguir al Transplante de Médula Osea, al Transplante de Organos y a la Transfusión.

No está claramente establecido el papel del Microquimerismo en esta enfermedad ni en las que siguen al mecanismo de auto-inmuneidad.

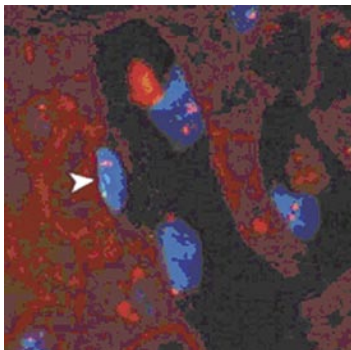
Las células que no son del huésped pueden, en vez de diferenciarse a células inmunes reguladoras, desequilibran el sistema inmune bajo ciertas condiciones como las infecciones concurrentes.

El potencial inesperado de transformación celular, observado en varios estudios, sugiere que las células microquiméricas en los tejidos blanco, se pueden transformar a sí mismas convirtiéndose en células diferenciadas que pueden funcionar como blanco de o como desencadenantes de una enfermedad autoinmune (5).

Considerando las investigaciones hechas, se postula que *el Microquimerismo tanto Natural como Artificial, puede tener efectos perjudiciales o benéficos*. Hallazgos recientes de microquimerismo tisular específico (células de miocardio) de fuente natural y artificial, contribuyen a pensar que el microquimerismo puede ser un blanco de autoinmuneidad o alternativamente un foco de reparación tisular (5).

### Métodos de Detección de Microquimerismo

La mayoría en la actualidad han usado la identificación de DNA en células masculinas en la sangre o tejidos de una persona del sexo femenino.



La cabeza de flecha blanca indica un cromosoma Y marcado con fluoresceína en verde y un cromosoma X marcado con fluoresceína en rojo, en una célula masculina, rodeada de células femeninas XX identificadas como dos puntos de color rojo; el espécimen es hígado de una mujer con antecedente de gestación de feto de sexo masculino y con Esclerodermia.

En la actualidad gracias a los avances de la tecnología PCR, ya no es necesario recurrir a la identificación de cromosomas masculinos en recipientes femeninos y la sensibilidad de las pruebas ha aumentado.

## MICROQUIMERISMO ASOCIADO A TRANSFUSION EN PACIENTES TRAUMATIZADOS

A diferencia de los bajos niveles de células micro quiméricas observadas después de transfusión a pacientes de cirugía electiva o de gestación, el grupo de Busch (6) encontró que entre el 3 % al 4 % de los leucocitos de sangre periférica de pacientes con diagnóstico de Trauma, procedían de donantes de las transfusiones y encontraron también que estas células persistían en la sangre del recipiente por tanto tiempo como dos años. Las células correspondieron a las líneas mieloide y linfoide.

En un estudio más reciente, Busch (7) seleccionó 45 pacientes con diagnóstico de trauma que recibieron al menos dos transfusiones no irradiadas con o sin desleucocitación y como control usó 11 pacientes con injuria severa que no habían recibido transfusiones. Encontró microquimerismo en el 48 % de los pacientes que recibieron transfusiones con o sin desleucocitar y en ninguno de los pacientes control. En otro estudio se confirmó que la leucoreducción no disminuye la frecuencia de microquimerismo asociado a transfusión (8).

Se encontró microquimerismo persistente en alrededor del 10 % de los pacientes transfundidos con diagnóstico de trauma severo.

Se ha observado mediante estudios con el Cultivo Mixto de Linfocitos que existe una tolerancia bidireccional entre donante y receptor que precede a la transfusión y que se asocia a la presencia de microquimerismo.

No encontró relación entre el microquimerismo y la severidad de la injuria o algún otro factor de los recipientes pero sí encontró una correlación con la edad del almacenamiento de la sangre.

## PLANES DE INVESTIGACION PARA ESTABLECER LA RELEVANCIA CLINICA DEL MICROQUIMERISMO ASOCIADO A TRANSFUSION (M-T)

Se requieren estudios que respondan las siguientes importantes preguntas de investigación :

1. ¿Ocurre el microquimerismo asociado a transfusión (M-T) en otros pacientes con injuria severa como en las víctimas de quemaduras o como en los casos de poblaciones militares que reciben una desproporcionada cantidad de sangre fresca?
2. ¿Tienen los pacientes con (M-T) efectos adversos a su salud como la Enfermedad aguda a crónica Injerto vs Huésped o los incorrectamente llamados síndromes autoinmunes ?
3. ¿Porqué algunas personas mantienen y otras espontáneamente pierden su población quimérica?

El Instituto Nacional de Sangre, Corazón y Pulmón de los Estados Unidos está actualmente corriendo estudios en personal militar con diagnóstico de Injuria provenientes de los recientes conflictos en Iraq y Afganistán, los resultados serán importantes para determinar si la transfusión de sangre fresca total, una práctica común en el campo de batalla, puede incrementar la frecuencia de riesgos a la salud asociados al M – T.

## COMENTARIO

Por una parte es imperativo determinar si el microquimerismo asociado a transfusión tiene relación con la enfermedad Injerto vs Huésped o con las enfermedades autoinmunes y por otra si origina efectos adversos en pacientes con diagnóstico de trauma severo, civiles o militares: de existir correlación causa efecto, esto podría significar cambios radicales en las prácticas transfusionales para pacientes con trauma severo, como por ejemplo en el uso de sangre fresca y sangre irradiada. También podría significar nuevas estrategias para inducción de tolerancia en transplantes.

¿Sangre Fresca? ¿Sangre Leucofiltrada? ¿Enfermedades Autoinmunes?

Con respecto a las enfermedades auto inmunes se abre el cuestionamiento a la verdadera o falsa auto inmunidad de auto anticuerpos que en realidad están dirigidos contra una célula foránea, producto de un microquimerismo persistente que se desvió de su mecanismo protector y se convirtió en enfermedad.

### REFERENCIAS:

- (1) Busch MP, Lee TH, Utter GH, Reed W : Application of nucleic acid amplification tests to study transfusion-associated microchimerism – a new complication of blood transfusions in trauma patients.ISBT Science Series (2006) 1 , 185 - 193
- (2) Adams KM, Lee NJ: Microchimerism. An investigative Frontier in Autoim-

munity and Transplantation. JAMA, 2004;Vol 291, No 9 :1127-1131.(Reprinted) 2004.American Medical Association.

(3) Maloney S, Smith A,Furst DE, Myerson D, Rupert K, Evans Pc, Nelson JL: Microchimerism of maternal origin persists into adult life.J Clin Invest 1999; 104:41-47

(4) Scaletti C,Vultaggio A, Bonifacio S, Emmi L, Torricelli F, Maggi E, Romagnani S, Piccinini MP : Th2-oriented profile of male offspring T cells present in women with systemic sclerosis and reactive with maternal major histocompatibility complex antigens.Arthritis Rheum 2002;46:445-450

(5) Anderson DJ,Gage FH,Weissman IL:Can stem cells cross lineage boundaries ? Nat Med 2001;7:393 – 395

(6) Lee TH, Paglieroni T, Ohto H, Holland PV, Busch MP: Survival of donor leukocyte subpopulations in immunocompetent transfusion recipients: frequent long-term microchimerism in severe trauma patients.Blood 1999; 93: 3127-3139

(7) Utter GH, Owings JT, Lee TH, Paglieroni TG , Reed WF, Gosselin RC, Holland PV, Busch MP: Blood transfusion is associated with donor leukocyte microchimerism in trauma patients.J Trauma 2004; 57: 702 - 707, discussion 707 – 708

(8) Utter GH, Nathens AB, Lee TH : Leukoreduction of blood transfusions does not diminish transfusion

associated microchimerism in transfused trauma patients.Transfusion 2006 (in press)

# Calendario de Eventos

## 23 -25 marzo

AABB Spring Conference  
San Diego, California  
Web site: [www.aabb.org](http://www.aabb.org)

## 18-21 abril

ASFA Annual Meeting  
Nashville, TN  
Web site: [www.apheresis.org](http://www.apheresis.org)

## 11-12 mayo

International Umbilical Cord Blood Symposium  
Los Angeles, CA  
Web site: [www.cordbloodsymposium.org](http://www.cordbloodsymposium.org)

## 23-25 mayo

VI Congreso del GCIAMT  
San José COSTA RICA

## 1-5 junio

ASCO Annual Meeting  
Atlanta, Georgia  
Web site: [www.asco.org](http://www.asco.org)

## 24-27 Junio

ISCT 2007  
Sydney, Australia  
Web site: [www.celltherapysociety.org](http://www.celltherapysociety.org)

## 6-12 Julio

ISTH 2007  
Geneva, Switzerland  
Web site: [www.isth2007.com](http://www.isth2007.com)

## 26-27 Julio

FDA/CBER Cellular Tissue and Gene Therapies Advisory Committee Meeting  
Location: TBD  
Email: [regulatory@aabb.org](mailto:regulatory@aabb.org)

## 13, 14 y 15 de setiembre

IV Congreso Peruano de Medicina Transfusional y V Curso Internacional de Tecnología Emergente en Banco de Sangre Lima - Perú. [hemoperu1@hotmail.com](mailto:hemoperu1@hotmail.com) y/o [sociedad.hemoperu@gmail.com](mailto:sociedad.hemoperu@gmail.com) [www.hemoperu.org](http://www.hemoperu.org)

## 19-21 septiembre

XI Congreso Argentino de Medicina Transfusional y Simposio Internacional de Sangre de Cordon Umbilical  
Hotel Hilton Buenos Aires

Macacha Quemes 351 Buenos Aires – Argentina  
Web site: [www.aahi.org.ar](http://www.aahi.org.ar)

## 26-28 septiembre

7th Annual Somatic Cell Therapy Conference  
Bethesda, MD  
Web site: [www.celltherapysociety.org/](http://www.celltherapysociety.org/)

## 17 -20 octubre

IX Congreso Venezolano de Hematología  
Porlamar, Isla Margarita, Venezuela. [svhematologia@cantev.net](mailto:svhematologia@cantev.net)

## 20-23 octubre

AABB Annual Meeting and TXPO 2007  
Anaheim, California  
Contact: AABB Meeting Services  
Web site: [www.aabb.org](http://www.aabb.org)

## 15-16 Noviembre

FDA/CBER Cellular Tissue and Gene Therapies Advisory Committee Meeting  
Location: TBD  
Email: [regulatory@aabb.org](mailto:regulatory@aabb.org)

## Guía o instrucciones para el autor

1. Los artículos se remitirán al editor del boletín via email u correo normal. Deben venir escritos en computador en formato WORD .
2. El comité Editorial estudiará cada artículo y decidirá sobre la conveniencia de su publicación. En algunos casos podrá aceptarlo con algunas modificaciones o podrá sugerir la forma más adecuada para una nueva presentación
3. El nombre del autor, título profesional, país y posición actual se escribirán en la primera página junto al título del artículo que no debe ser mas de 5 páginas totales
4. El título debe ser corto, específico y claro y hace clara referencia al trabajo o hallazgos presentados
5. Cada artículo tendrá un resumen no mayor de 150 palabras que irá al comienzo del artículo
6. Todas las referencias se enumeran consecutivamente de acuerdo con el orden en el texto. Para las citas de revistas se incluirá en su orden apellido e iniciales del nombre del autor (es) máximo 6, título del artículo, nombre de la revista, año de publicación, volumen y numero de la primera y última página del trabajo consultado. p.e., Gómez I, Hernández M, Martínez C, García M, Melchor A. Péptido quimérico para anticuerpos contra VHC. Biomédica 2001; 21:33-40
7. Los cuadros se numerarán consecutivamente, al igual que las figuras las que tendrán una numeración independiente de la de los cuadros. Cada cuadro o figura tiene una leyenda al pie que describa lo presentado. Los cuadros, figuras y fotografías deben ser originales del autor o deben tener permiso del editor correspondiente

**Envío de trabajos científicos por medio de la web**

**[www.gciamt.org](http://www.gciamt.org)**