

Universidad de Costa Rica  
Sistema de Estudios de Posgrado

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

“Actualización sobre fisiología, indicaciones y complicaciones asociadas a la  
transfusión de glóbulos rojos empacados”

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la Especialidad  
en Medicina Interna para optar por el grado y título de Especialista en Medicina  
Interna

Sustentante: Nicole Caro Porras

Año 2021

## **Agradecimientos**

A todos los miembros del Posgrado de Medicina Interna que de una u otra forma fueron parte de mi formación y a quien les agradezco la entrega y dedicación durante todos estos años.

## **Dedicatoria**

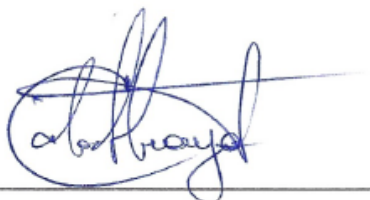
Al Dr. Andrés Romero Pollini, querido maestro. Espero algún día llegar a ser al menos la mitad de médico y ser humano que la que nos mostró a lo largo de la carrera, mi eterno agradecimiento.

Por supuesto a mis papás, quienes siempre han sido excelentes en todo sentido. Representan un pilar muy importante en mi desarrollo y me han apoyado en todas mis decisiones.

Y a Johan, quien ha estado a mi lado para darme ánimos en las buenas y en las malas.

### Hoja de aprobación del Comité Asesor

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Medicina Interna del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna.



---

Dr. Carlos Alberto Araya Fonseca  
Representante del Programa de  
Posgrado en Especialidades Médicas



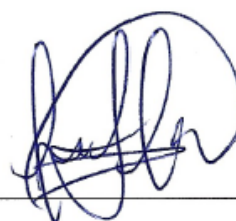
---

Dr. Daniel Murillo Castro  
Coordinador del Posgrado de Medicina  
Interna



---

Dr. Stanley Grant Villegas  
Tutor Académico



---

Dr. Ricardo Ramos Castro  
Lector

*Nicole Caro*

---

Dra. Nicole Caro Porras  
Sustentante

## Autorización para digitalización



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

SEP Sistema de  
Estudios de Posgrado

### Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Nicole Caro Porras, con cédula de identidad 1-1502-0352, en mi condición de autor del TFG titulado \_\_\_\_\_

Actualización sobre fisiología, indicaciones y complicaciones asociadas a la transfusión de glóbulos rojos empacados \_\_\_\_\_

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. **SI**  **NO** \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

#### INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Nicole Caro Porras

Número de Carné: B79665 Número de cédula: 1-1502-0352

Correo Electrónico: nicolecaro9@gmail.com

Fecha: 02/12/2021 Número de teléfono: 88995865

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Stanley Grant Villegas

*Nicole Caro*

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## **Carta que certifica revisión por filólogo**

San José, 26 de octubre de 2021

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas  
Sistema de Estudios de Posgrado  
Universidad de Costa Rica

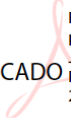
Estimados señores:

Yo, Dahiana Jiménez Picado, cédula de identidad 2 0697 0098, número de asociada 222, hago constar que he revisado el documento **“Actualización sobre fisiología, indicaciones y complicaciones asociadas a la transfusión de glóbulos rojos empacados”** de la estudiante Nicole Caro Porras, cédula 1 1502 0352, para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna.

Doy fe de que se han observado y aplicado las normativas vigentes sobre la corrección de estilo de los componentes notacionales (ortografía), gramaticales (morfosintaxis), lingüísticos (discurso, léxico y semántica) y conceptuales (cohesión y coherencia).

Sin más particulares,

DAHIANA  
PRISCILA  
JIMENEZ PICADO  
(FIRMA)



Firmado digitalmente  
por DAHIANA PRISCILA  
JIMENEZ PICADO (FIRMA)  
Fecha: 2021.10.26  
20:13:52 -06'00'

---

**Lic. Dahiana Jiménez Picado**  
Filóloga y docente  
Asociada n.º 222  
Tel. 8476 2434

## Índice

Agradecimientos.....	II
Dedicatoria.....	III
Hoja de aprobación del Comité Asesor.....	IV
Autorización para digitalización .....	IV
Carta que certifica revisión por filólogo.....	VI
Índice.....	VII
Resumen .....	IX
Abstract.....	X
Abreviaturas.....	XI
Objetivos .....	XII
Metodología.....	XII
Introducción.....	1
Justificación y relevancia de la revisión .....	3
Historia.....	4
Fisiología.....	6
Inmunología.....	12
Tipos disponibles de glóbulos rojos .....	14
Indicaciones.....	17
<i>Síndrome coronario agudo</i> .....	18
<i>Sangrado digestivo alto</i> .....	21
<i>Sangrado digestivo bajo</i> .....	23
<i>Malignidad</i> .....	24
<i>Insuficiencia cardiaca</i> .....	25
Reacciones transfusionales .....	27
<i>Reacciones transfusionales agudas</i> .....	27

1. Reacción alérgica leve o anafilaxia.....	27
2. Reacción febril no hemolítica.....	28
3. Reacción transfusional hemolítica intravascular aguda .....	28
4. Reacción hemolítica extravascular aguda.....	29
5. Complicaciones infecciosas.....	29
6. TACO (transfusion associated circulatory) .....	30
7. TRALI (transfusion related acute lung) .....	32
<i>Reacciones transfusionales tardías.....</i>	<i>37</i>
1. Reacción hemolítica intravascular tardía.....	37
2. Reacción hemolítica extravascular tardía .....	38
3. Enfermedad de injerto versus huésped asociado a transfusión .....	38
4. TRIM (transfusion-related immunomodulation) .....	39
Hemovigilancia.....	40
Abordaje propuesto.....	41
Conclusiones.....	43
Recomendaciones .....	44
Bibliografía.....	44



## **Resumen**

Las transfusiones de sangre son el procedimiento más común realizado, y sobreutilizado, durante un internamiento hospitalario lo que conlleva implicación no solo clínica, sino también en cuanto a estancia hospitalaria y costos. La carga financiera es importante porque no solamente se toma en cuenta la cantidad de glóbulos rojos empacados que son transfundidos, sino que también se toman en cuenta los gastos generales asociados con el procedimiento y las posibles complicaciones que se puedan presentar, ya sea infecciosas o no infecciosas.

Existen campañas que se han generalizado a nivel mundial, orientadas a educar sobre la concientización de la medicina, cuyo propósito es evitar exámenes o tratamientos que no sean realmente necesarios para realizar medicina basada en evidencia y libre de daño. Por lo tanto, en los últimos años se han establecido restricciones y guías para generalizar el manejo y utilización de los glóbulos rojos empacados e implementar terapias más restrictivas en cuanto a su uso, con el fin de promover prácticas de alta calidad y una justificación en la indicación o no de hemocomponentes. Sin embargo, actualmente, existe mucha variabilidad en la práctica diaria, no solo entre diferentes países sino entre colegas en un mismo hospital. Este comportamiento sugiere que, a pesar de que existen guías y limitaciones, no necesariamente se practica esta medicina restrictiva.

En Costa Rica, es esencial la donación constante de sangre para poder mantener abastecidos los centros de salud y así responder satisfactoriamente a las demandas que se requieren, principalmente a nivel intrahospitalario. A nivel nacional, específicamente, no existen estudios que valoren el uso racional de glóbulos rojos empacados, por lo que sería un área importante de revisar en estudios posteriores.

## **Abstract**

Blood transfusions are the most common procedure performed during hospitalization and the most overused, which has not only clinical consequences, but also it has repercussion in terms of hospital length of stay and costs. The financial burden is also important because packed red blood cells that are transfused are not the only parameter considered, but also the general expenses associated with the procedure and the possible complications that may present, whether infectious or not.

Campaigns destined at educating about medicine awareness have become widespread worldwide, and basically their purpose is to avoid examinations or treatments that are not necessary to carry out evidence-based and harm-free medicine. Therefore, in recent years, restrictions and guidelines have been established to generalize the management and use of packed red blood cells and implement more restrictive therapies in terms of their use, with the intention to promote high quality medicine and a justification in the indication or not of blood components. Currently, however, there is a lot of variability in daily practice not only between different countries but also between the same colleagues in the same hospital. This behavior suggests that even though there are guidelines and limitations, this restrictive medicine is not necessarily practiced.

In Costa Rica, constant blood donation is essential in order to keep health centers supplied and thus respond satisfactorily to the demands that are required, mainly at intra-hospital level. At national level, there are specifically no studies that assess the rational use of packed red blood cells, which is why it would be an important area to review in subsequent studies.

## **Abreviaturas**

GRE: glóbulos rojos empacados  
a. C.: antes de Cristo  
SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo  
DO<sub>2</sub>: aporte de oxígeno  
CO<sub>2</sub>: extracción de oxígeno  
UCI: unidad de cuidado intensivo  
FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno  
CO<sub>2</sub>: dióxido de carbono  
gr/dl: gramos por decilitro  
TRIM: inmunomodulación asociada a la transfusión sanguínea  
SCA: síndrome coronario agudo  
EAC: enfermedad arterial coronaria  
IC: índice de confianza  
AHA: Sociedad Americana de Cardiología  
MACE: eventos cardiovasculares mayores  
AABB: Sociedad Americana de Bancos de Sangre  
SDA: sangrado digestivo alto  
SDB: sangrado digestivo bajo  
PAS: presión arterial sistólica  
FC: frecuencia cardíaca  
TRALI: transfusion related acute lung injury  
PAFI: presión arterial oxígeno / fracción inspirada de oxígeno  
NETs: trampas extracelulares de neutrófilos  
RVS: resistencias vasculares sistémicas  
Gy: greys

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

1. Realizar una revisión actualizada y completa sobre las transfusiones de glóbulos rojos empacados.

### **Objetivos específicos**

1. Explicar la fisiología del transporte de oxígeno y su importancia en el paciente con anemia.
2. Determinar la implicación inmunológica de las transfusiones de glóbulos rojos.
3. Establecer los diferentes tipos de glóbulos rojos que están disponibles.
4. Identificar las diversas indicaciones y escenarios clínicos para la transfusión de glóbulos rojos.
5. Describir las distintas reacciones transfusionales secundarias al uso de glóbulos rojos empacados.
6. Valorar la importancia de los comités de medicina transfusional.
7. Realizar un protocolo de abordaje práctico para el paciente que amerite transfusión con glóbulos rojos empacados.

## **Metodología**

Se realizó una revisión narrativa de los artículos científicos más recientes y relevantes sobre el tema en estudio, consultados en las bases de datos MedLine mediante el vocabulario Mesh, en las bases The Cochrane Library y PubMed en los idiomas español e inglés, así como una revisión de las guías de mayor importancia.

## **Introducción**

«Dona sangre para que el mundo siga latiendo».

Caja Costarricense de Seguro Social

Hace más de 200 años se practicó la primera transfusión sanguínea en Inglaterra, y desde entonces, la medicina transfusional ha evolucionado de forma importante. Los bancos de sangre han fungido como un área esencial para la recolección, procesamiento, almacenamiento y distribución de sangre, basados en el principio de solidaridad mediante donación.

Con base en la premisa de no hacer daño y mejorar la medicina transfusional al indicar únicamente lo necesario y reducir los riesgos asociados, la Sociedad Americana de Bancos de Sangre (AABB) publicó unas guías actualizadas en el 2016, basadas en la revisión de literatura de estudios aleatorizados, controlados desde 1950 hasta el 2016, con recomendaciones en cuanto a transfusiones de glóbulos rojos empacados (GRE), valorando los límites de hemoglobina.

La pregunta en este caso entonces es: ¿Quién realmente se beneficia de una transfusión? Varias sociedades han expuesto lineamientos recordando la importancia de valorar al paciente por sus síntomas, signos y patología, y no únicamente valorando el número de hemoglobina que reporta el laboratorio, ya que transfundir ciegamente a un paciente pasa por alto la causa inicial de su anemia (1).

Con las recomendaciones sugeridas, se han realizado estudios aleatorizados y controlados evaluando las prácticas de transfusión, que han demostrado una reducción de 40-65% de las unidades de sangre transfundidas (2). Se reducen, además, las complicaciones asociadas y los gastos, ya que la terapia restrictiva no tiene evidencia de que provoque daño e incluso según Goodnough *et al.*, está asociada con mejoría o

equivalencia en los resultados de los pacientes que recibieron terapia restrictiva comparada con la terapia liberal (3, 4).

En Latinoamérica, varios países se han unido a la valoración de los perfiles epidemiológicos y prescripción inadecuada de componentes sanguíneos. En Brasil, por ejemplo, en el año 2012 se documentó que, por cada año, se recolectan 3,5 millones de bolsas de 1,9% de la población para lograr mantener un suministro de 5,7 millones. Y que, a pesar de los constantes esfuerzos de campañas, las proyecciones con respecto a los suministros no son favorables y para el 2030 se espera un déficit de 1 millón de unidades. Un 76,94% de las solicitudes para transfundir GRE fueron consideradas inconclusas por falta de justificación clínica e información de laboratorio (5). En México, en el año 2014, en el Hospital Regional de la Península de Yucatán, encontraron un 35% de prescripciones inadecuadas, de las cuales en 6% el nivel de hemoglobina, el número de unidades transfundidas y el diagnóstico no justificaron su uso. En 15% de los casos, la hemoglobina se encontraba en 9 gr/dl o más, y en 12% de los casos el nivel de hemoglobina era mayor a 10 gr/dl (6). En Perú, en el año 2015, en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, la prescripción inapropiada fue de 13,39%. Se anota además que 33.5% de los pacientes recibieron solo una unidad de GRE (7) y en ese mismo país y año, pero en el Hospital Madre Niño San Bartolomé, se encontraron más de 30 diagnósticos pre transfusionales que no eran motivo de indicación de transfusión y se documenta que no hubo estandarización en el uso de hemocomponentes (8). En Cuba, en el año 2016, únicamente el 36,6% de las hemoglobinas realizadas a los pacientes transfundidos estuvieron en la categoría de igual o menor que 7 gr/dl (9).

A nivel nacional, no se han realizado estudios con este enfoque, en los que se valore un perfil de los pacientes transfundidos con glóbulos rojos, y mucho menos se ha estandarizado su uso, por lo que la medicina transfusional aún continúa siendo liberal en casi todos los escenarios clínicos y a juicio del médico. Es importante realizar una revisión que abarque distintos escenarios clínicos y las indicaciones según patología,

para poder homogeneizar esta terapia, sin olvidar, además, las posibles complicaciones asociadas, ya que no es un tratamiento inocuo.

### **Justificación y relevancia de la revisión**

Es importante realizar una revisión amplia y estudiar las guías de práctica clínica y documentos relacionados sobre la epidemiología, indicaciones y complicaciones de la terapia de transfusión de glóbulos rojos, ya que, a pesar de ser guías y no mandatos, tienen evidencia para promover medicina de calidad, reduciendo riesgos y costos innecesarios. Para nadie es un secreto que los bancos de sangre hacen un llamado constante a la población para continuar donando, ya que están propensos a no poder suplir las demandas que requiere el país; en más de una ocasión, estos llamados han sido de urgencia dado al desabastecimiento de los hemocomponentes. Los médicos, al analizar cada caso intrahospitalario a conciencia y practicar medicina restrictiva en los casos que clasifiquen, pueden impactar el desabastecimiento de los bancos de sangre y generar un beneficio en costos, estancia hospitalaria y efectos adversos infecciosos y no infecciosos. Es importante recordar que los glóbulos rojos empacados son finitos y, por lo tanto, se deben manejar con la importancia que merecen.

## **Historia**

En la literatura se mencionan reportes desde el siglo VII a. C., en los que los médicos de la época prescribían sangre para tratar diversas enfermedades, e incluso solían beberla con la creencia de que confería propiedades especiales que podían sanar (10). Se practicaban, además, sangrías, que también eran comunes para la época, para “impedir la inflamación y devolver el equilibrio del cuerpo entre la sangre y los humores” (10).

Con el paso de los años, se le asocia a la sangre características propias de cada individuo, como su temperamento y personalidad, por lo que las primeras transfusiones que se realizaron en humanos y animales eran para tratar pacientes con enfermedades psiquiátricas, creyendo que la sangre de un animal tranquilo como una oveja, por ejemplo, podía generar un cambio de comportamiento en las personas con enfermedades mentales (10).

Entre los años 1665 y 1668, los ingleses realizaron experimentos con transfusiones sanguíneas, en los que inicialmente practicaban transfusiones entre animal-animal, seguidas de pruebas con transfusiones animal-humano (10).

En 1667 se reportó la primera transfusión animal-humano a un joven de 16 años en Francia con sangre de oveja. Se describe que el joven presentó una sensación de “calor en sus brazos y orina color negro tipo hollín” (10). Es interesante porque incluso desde ese entonces ya se describían casos de reacciones transfusionales, como la descrita, en la que el joven posiblemente presentó una reacción hemolítica contra la sangre del animal y desarrolló hemolisis intravascular. Dado que las transfusiones se realizaban sin ninguna regulación y sin los conocimientos actuales sobre incompatibilidad de



grupos sanguíneos, los pacientes presentaron múltiples reacciones adversas y muchos fallecieron.

A inicios del siglo XIX, vuelve a tomar auge la medicina transfusional, pero no para tratar personas con enfermedades psiquiátricas sino con problemas hemorrágicos (10). James Blundell fue un obstetra en Londres que realizó una serie de transfusiones entre humanos después de observar que casos de hemorragia posparto se podían beneficiar de la práctica (11). Sin embargo, siempre resultó intrigante porqué las transfusiones eran milagrosas en ciertos grupos de pacientes y en otros era completamente letal, hasta que, en el año 1900, Karl Landsteiner describió el sistema ABO actual, por el cual ganó un premio Nobel de fisiología y medicina en 1930 (10, 12).

La medicina transfusional ha evolucionado a lo largo de los años, optimizando los métodos de extracción, almacenamiento y revisión para disminuir la incompatibilidad e inmunogenicidad y mejorar los resultados disminuyendo los efectos adversos, con ayuda de los comités de medicina transfusional que se han instaurado a lo largo del mundo. El primer banco de sangre se estableció en Londres por Percy Oliver en 1921 y en Costa Rica data del año 1943, cuando se inauguró el primer banco de sangre en el Hospital San Juan de Dios (11).

De forma retrospectiva, resulta interesante ver las descripciones que se realizaban de los casos, la documentación de los episodios de hemólisis, las múltiples muertes por incompatibilidad, y cómo lo que hoy en día es algo sumamente controlado, se ha logrado a través de prueba y error a lo largo de los años.

## **Fisiología**

La indicación más frecuente de transfusión de glóbulos rojos se basa en los niveles de hemoglobina (anemia) y en el estado clínico del paciente.

¿Por qué es importante determinar los niveles de hemoglobina? ¿Cuál es el beneficio que se le ofrece al paciente al mejorar la anemia con las transfusiones de GRE? Para responder estas preguntas, es mandatorio revisar la fisiología del transporte de oxígeno.

El oxígeno es vital para cualquier célula funcionante en el cuerpo. Debe ser transportado desde el aire atmosférico hasta la mitocondria. Un 1% del oxígeno está disuelto en el plasma, mientras que el resto viaja en los tejidos unido a la hemoglobina (13). La desoxihemoglobina es la forma reducida de la hemoglobina que viaja en una conformación tensa, con baja afinidad por el oxígeno (13). Una vez que se une una molécula de oxígeno al primer grupo heme, la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno va a aumentar sucesivamente (13). La unión del oxígeno por la hemoglobina también depende de la presión arterial de CO<sub>2</sub>, el pH, la temperatura y el 2,3 difosfoglicerato. Cuando el oxígeno alcanza los tejidos, por la baja presión de oxígeno que hay a ese nivel, el oxígeno difunde con mayor facilidad según el gradiente.

El aporte de oxígeno a los tejidos debe igualar las demandas para lograr mantener una adecuada respiración aeróbica (14). La entrega de oxígeno (DO<sub>2</sub>) es producto del gasto cardiaco por el contenido arterial de oxígeno. La fórmula se ve de la siguiente manera:

$$DO_2 = GC \times CaO_2$$

Donde  $DO_2$  se expresa en ml/min, el gasto cardiaco en L/min y el contenido arterial de oxígeno ( $CaO_2$ ) en ml/L.  $CaO_2$  es la suma del oxígeno disuelto en sangre y el oxígeno que viaja unido a la hemoglobina (13, 14).

$$CaO_2 = (SaO_2 \times k_1 \times Hb) + (k_2 \times PaO_2)$$

$k_1$  representa la capacidad de transporte de oxígeno de la hemoglobina que es de 1,34 a 1,39ml/g, y  $k_2$  representa el coeficiente de oxígeno disuelto en plasma a temperatura corporal y es de 0,031.

Por lo tanto, la fórmula completa de entrega de oxígeno es (14):

$$DO_2 = GC \times ((SaO_2 \times 1,39 \times Hb) + (0,031 \times PaO_2))$$

Como se observa, la entrega de oxígeno comprende una sinergia entre la función cardiaca, pulmonar y hematológica (15). Y cuando la hemoglobina baja a un nivel crítico no solo disminuye  $DO_2$  sino también  $VO_2$  que corresponde al consumo de oxígeno (14). Cada ser humano tiene un nivel mínimo de hemoglobina que provee una adecuada oxigenación tisular para ese individuo en específico a nivel cardiovascular, pulmonar y metabólico. Sin embargo, cuando se supera ese umbral de compensación, la oxigenación tisular se vuelve una consideración bastante importante, por lo que identificar que hay un  $DO_2$  inadecuado es una razón de peso para considerar terapia transfusional (13).

El cuerpo humano en reposo tiene la capacidad de compensar fisiológicamente las pérdidas presentes y los niveles de hemoglobina para seguir manteniendo un adecuado suministro de oxígeno a los órganos y que estos continúen con un correcto funcionamiento (14), ya que, en reposo, la cantidad de oxígeno que se entrega a los

tejidos es usualmente cuatro veces mayor al utilizado realmente, por lo que presenta una entrega de oxígeno que logra satisfacer las necesidades basales del cuerpo (14).

Para poder compensar la anemia y mejorar el DO<sub>2</sub>, de forma fisiológica se aumenta el gasto cardiaco (que es una función de precarga, contractilidad y poscarga) aumentando la frecuencia cardiaca y el volumen sistólico (13, 14). La disminución de la viscosidad sanguínea por la disminución del hematocrito en la anemia lleva a un aumento del retorno venoso y, por lo tanto, aumento de la precarga. Y por otro lado, la disminución de la viscosidad genera disminución de las RVS y de la poscarga (14).

No todos los pacientes van a responder fisiológicamente igual, ya que la habilidad para compensar un descenso agudo de hemoglobina con un aumento rápido del gasto cardiaco depende de cada individuo y, por ejemplo, la capacidad para mantener un DO<sub>2</sub> normal puede estar limitada en pacientes mayores, además de pacientes con enfermedad arterial coronaria porque presentan restricción en la vasodilatación coronaria, limitando por ende el aumento en la circulación coronaria permitida para lograr aumentar el gasto cardiaco (17). A medida que aumenta el gasto cardiaco, una mayor porción del DO<sub>2</sub> global tiene que, por ende, llegar al corazón para proveer energía, ya que se produce una redistribución de órganos no vitales a órganos vitales como cerebro y corazón (14, 17).

Aparte de mejorar el gasto cardiaco, se optimiza la capacidad de extracción de oxígeno en los tejidos que conlleva un aumento de un 25% basal hasta un 70% (13, 14). Este aumento en la extracción depende de tres factores importantes: una desviación hacia la derecha de la curva de disociación de la hemoglobina (se sintetiza más 2,3 difosfoglicerato) liberando más oxígeno a nivel tisular, aumento del flujo sanguíneo a nivel tisular y aumento de la densidad capilar, ya que en condiciones normales no están en funcionamiento el 100% de los capilares, y por ende, aumento del área transversal para difusión (14, 15).

Evidencia demuestra que el ser humano puede tolerar de forma adecuada, sin aumentar el  $VO_2$ , descensos de hemoglobina de hasta 5 gr/dl, sin embargo, ya con niveles de 2 gr/dl, los pacientes presentan una mortalidad de un 50% (13, 14).

Cuando aumentan los requerimientos de oxígeno por enfermedad, como anemia, insuficiencia cardiaca y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), la relación 4 a 1 previamente mencionada disminuye y el aporte de oxígeno ( $DO_2$ ) se altera.

El papel que presenta la hemoglobina en el transporte de oxígeno y la capacidad de mantener un adecuado contenido arterial de oxígeno, mejorando a oxigenación de los tejidos, es una de las razones por las cuales se transfunde GRE.

Sin embargo, es importante recordar que la concentración de hemoglobina corresponde únicamente a uno de los determinantes en la fórmula del transporte de oxígeno y se pueden modificar otras variables para alcanzar el resultado que se desea, como, por ejemplo, mejorando la volemia y optimizando volumen sistólico, con aumentos de la  $FiO_2$ , induciendo hipotermia y sedación profunda como se puede realizar en la UCI.

La meta final es aumentar el  $VO_2$ , porque aumentar  $DO_2$  sin aumentar  $VO_2$  puede no ser relevante a nivel fisiológico (14). En 18 estudios que se realizaron examinando el efecto de GRE con respecto a parámetros de oxigenación, 14 de ellos demostraron un aumento del  $DO_2$  asociado con la transfusión de GR, pero solo en 5 la transfusión se asoció con un aumento paralelo del  $VO_2$ . Esta falta de aumento en esos estudios se pudo deber porque en realidad no había una deuda real de oxígeno previo a la transfusión (14).

El  $DO_2$  óptimo puede variar de un paciente a otro, e incluso en un mismo paciente el  $DO_2$  puede variar en el tiempo (15, 18). Entonces, ¿cuáles parámetros se pueden utilizar para determinar si, a nivel fisiológico, el paciente se puede beneficiar realmente de la transfusión?

Se ha utilizado O<sub>2</sub>ER, o ratio de extracción de oxígeno, que corresponde a un ratio del consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>) comparado con la entrega sistémica de oxígeno (DO<sub>2</sub>). Si la entrega disminuye, el O<sub>2</sub>ER aumenta a medida que los tejidos extraen más oxígeno del entregado (15, 18). Por ende, su fórmula es:

$$O_2ER = VO_2/DO_2 = (SO_2 \text{ art} - SO_2 \text{ ven})/SO_2 \text{ art}$$

La gran limitación del O<sub>2</sub>ER puede ser que no existe amplia experiencia en su uso de forma cotidiana y tampoco sobre cual es su valor meta; algunos sugieren que un valor normal es aproximadamente 25-50% (15).

También se ha sugerido que la saturación venosa mixta (SvO<sub>2</sub>), que refleja el balance entre VO<sub>2</sub> y DO<sub>2</sub>, puede ser útil para guiar la transfusión en pacientes críticos (18). Pacientes con mayor diferencia arteriovenosa de oxígeno pueden beneficiarse de transfusión de glóbulos rojos. Se realizó un estudio en el que se calculó la diferencia arteriovenosa de oxígeno como una diferencia entre el contenido arterial de oxígeno y el contenido venoso de oxígeno. El desenlace primario del estudio fue mortalidad a 90 días, y se documentó que la mortalidad fue menor (24% frente a 44%) en los pacientes que recibieron una transfusión apropiada (transfusión cuando la diferencia A-V era mayor). Además, menos pacientes desarrollaron AKI (26% frente a 13%). Transfusiones que se realizaron con una diferencia A-V <3,7 ml o inapropiada se asociaron con mayor mortalidad, generando la hipótesis de que transfusiones de glóbulos rojos podrían provocar efectos dañinos en pacientes que no tienen alteración en su reserva de oxígeno (18).

Como efecto no deseado, y contrario a lo que se requiere, de la transfusión de GRE se anota la disminución de las resistencias vasculares sistémicas por descenso del secuestro del óxido nítrico vascular, lo que disminuye el aporte de oxígeno a los tejidos periféricos. Además, en las bolsas de GRE se disminuye la producción de 2,3

difosfoglicerato, moviendo la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda y por ende liberando con mayor dificultad el oxígeno en los tejidos (13). Al transfundir glóbulos rojos, se presenta también aumento en la viscosidad de la sangre por aumento del hematocrito y que por la ley de Poisseuille, a mayor viscosidad, mayor resistencia en los vasos sanguíneos y menor flujo, lo que también generaría un efecto deletéreo a lo que realmente se desea a nivel fisiológico (17).

Durante el proceso de almacenamiento, los GRE presentan una serie de cambios biológicos y químicos a los que se les denomina lesiones de almacenamiento. Esto incluye la disminución del 2,3 difosfoglicerato (ya mencionado previamente), cambios en la membrana o cambios morfológicos como deformación de la estructura normal del glóbulo rojo, disminución del pH, aumento del potasio y aumento de liberación de citocinas proinflamatorias (19).

Los glóbulos rojos tienen una propiedad importante dentro de la reología, que es la habilidad que presentan para agregarse, deformarse y añadirse a las células endoteliales, características que les ayudan a proveer un flujo sanguíneo adecuado y la capacidad para entregar el oxígeno a los tejidos. Un glóbulo rojo con una alta tasa de deformabilidad tiene una gran habilidad para modificar su forma y luego recuperarla de forma rápida, lo que le genera supervivencia ya que a nivel de bazo se secuestran los glóbulos rojos no deformables y se destruyen (20). Durante el almacenamiento se ha documentado que la capacidad para agregación aumenta después de la primera semana y se presenta, además, disminución en su capacidad de deformación (20). El riesgo teórico que se le ha atribuido es un efecto deletéreo a nivel de microcirculación, llevando a hipoxia tisular y disfunción de órganos (19). A nivel clínico no se ha logrado determinar con certeza las consecuencias de lesiones por almacenamiento, a causa de limitaciones de tipo estadístico en los diseños de los estudios; sin embargo, el estudio The RECESS (The Red Cell Storage Duration Study) fue un estudio multicéntrico, aleatorizado de pacientes con cirugía cardíaca que ameritaron transfusión de GRE, que asignaron a recibir bolsas de glóbulos de menos de 10 días de almacenamiento o

mayores a 21 días. Los resultados indicaron que la sangre con mayor tiempo de almacenamiento ocasionaba más daño, posiblemente por los cambios fisiológicos que se presentan (19, 20).

### **Inmunología**

Los glóbulos rojos empacados son un hemoderivado que consiste en bolsas de eritrocitos que han sido separados de sangre total en un banco de sangre. Se dice que las transfusiones de GRE deben ser tomadas siempre como exposiciones inmunológicas, ya que la Sociedad Internacional de Transfusión de Sangre (ISBT) reconoce más de 300 antígenos de glóbulos rojos en más de 30 sistemas y que el punto más importante en cuanto a compatibilidad recae sobre el sistema ABO (12).

Si se transfunde sangre incompatible, la respuesta inmune que se genera en el paciente receptor puede ser masiva y no solo puede no brindar ningún beneficio, sino que esta activación masiva puede provocar un proceso de respuesta inflamatoria sistémica importante, causando lesión renal, colapso hemodinámico, shock y muerte.

¿Por qué existen reacciones inmunológicas al transfundir GRE? Primeramente, el sistema inmunológico del receptor reconoce el antígeno de la sangre transfundida como no propio mediante los macrófagos. Una vez fagocitado el antígeno, es presentado ante un linfocito T colaborador mediante el complejo de histocompatibilidad de tipo II. Una vez activado, el linfocito T colaborador activa al linfocito B quien recibe una señal para crecer, dividirse y convertirse en células plasmáticas que son las que producen



anticuerpos específicos contra el antígeno mencionado. La interacción puede generar células plasmáticas de larga vida (viajan a la médula ósea y permanecen hasta 70 u 80 años), así como una respuesta inmunológica cada vez que el paciente se exponga a dicho antígeno (21). Como parte de la respuesta, los anticuerpos pueden generar opsoninas para amplificar la respuesta, atraer células NK para producir citotoxicidad dependiente de anticuerpos y además generar activación de la cascada del complemento y por ende un complejo de ataque a la membrana (22). Otros anticuerpos pueden simplemente unirse a los glóbulos rojos del donante y provocar aglutinación. Este grupo de células aglutinadas pueden sobrevivir o ser removidas de la sangre por medio de los macrófagos. Por lo tanto, siempre es importante comprobar las pruebas de compatibilidad previo a realizar cada transfusión.

Desde 1900, cuando Karl Landsteiner describió el sistema ABO, se determinó que la sangre es distinta en cada individuo y que los pacientes pueden presentar reacciones transfusionales hemolíticas agudas o tardías, así como enfermedad hemolítica del feto secundario, ante muchos de los antígenos presentes en la sangre, o bien generar respuestas casi insignificantes (12).

Otras reacciones inmunológicas observadas al transfundir son TRALI y TRIM, esta última se conoce como inmunomodulación asociada a la transfusión sanguínea y generalmente suele ser menospreciada (12).

Dentro del sistema ABO, los genes A y B codifican enzimas que agregan N-acetilgalactosamina en los genes A o galactosa en los genes B a la sustancia H. El plasma contiene anticuerpos que se forman contra los antígenos después de confrontarse con epitopos similares en bacterias de tracto gastrointestinal, sustancias alimentarias o exposición durante el embarazo y que el sistema inmunológico los reconozca como no propios. Las personas del grupo O desarrollan anticuerpos antiA y antiB (12).

Aparte del sistema ABO, también existe el sistema Rhesus que incluye 50 diferentes antígenos, de los cuales D, C, c y E son los más significativos clínicamente. La positividad o negatividad del factor Rh depende del antígeno D, y el positivo es el más frecuente en 85% de caucásicos (12).

Se verá más sobre el mecanismo de respuesta inmunológico en el apartado de cada reacción transfusional inmunológica.

### **Tipos disponibles de glóbulos rojos**

Existen distintos tipos de glóbulos rojos disponibles para transfundir, dependiendo del historial clínico y la patología de base del paciente que recibirá la transfusión. Entre ellos se encuentran (23,24):

- Concentrados de glóbulos rojos: Componente de la sangre que se obtiene al remover parte del plasma y un número variable de plaquetas. Contiene todos los glóbulos rojos presentes desde un inicio y la mayoría de leucocitos.
- Concentrados de glóbulos rojos privados de la capa leucocitaria: Se centrifuga la sangre para separar parte del plasma y la capa de leucocitos y plaquetas de los glóbulos rojos.
- Concentrados de glóbulos rojos con soluciones aditivas: Componente de la sangre que se obtiene al centrifugar sangre completa y remover el plasma. Se le añade posteriormente soluciones ricas en nutrientes.

- Concentrados de glóbulos rojos privados de la capa leucocitaria y suspendidos en soluciones aditivas.
- Glóbulos rojos leucodepletados.
- Glóbulos rojos congelados: Se obtienen al congelar glóbulos rojos (durante 7 días), con un apropiado crioprotector que usualmente es glicerol y almacenándolos a temperaturas entre -60 y -80 grados centígrados. Se pueden preservar hasta por 10 años. Por lo general, se utiliza para almacenar grupos sanguíneos o fenotipos raros, para almacenar también sangre autóloga, y para pacientes que se encuentran sensibilizados contra antígenos eritrocitarios y tienen un perfil incompatible con casi todos los donadores sanguíneos (23). Cuando se descongelan, se elimina el glicerol por lavado, se reconstituyen con solución salina y se almacenan por no más de 24 horas, ya que el proceso se realiza en un sistema abierto. Después de la desglicerolización, la viabilidad de esos glóbulos rojos luego de la transfusión es apenas del 70% en 24 horas, y por lo general, necesitarían mucho más volumen que glóbulos rojos originales para alcanzar las mismas metas (23).
- Glóbulos rojos aferizados.
- Glóbulos rojos irradiados: La irradiación es el método principal para inactivar los linfocitos en los componentes transfundidos (25). La dosis efectiva es de 25 Gy; los rayos gamma y los rayos equis son los dos métodos validados (24,25). La irradiación tiene cambios en la calidad de los glóbulos rojos y provoca salida de potasio al espacio extracelular; sin embargo, no tiene efecto en el pH, consumo de glucosa, ATP o niveles de 2,3 difosfoglicerato (25). La magnitud de este efecto dependerá de la edad de los glóbulos rojos previo a la irradiación, así como la dosis que se utiliza para irradiarlos y el tiempo de almacenamiento una vez irradiados. Los GR se pueden irradiar cuando ya tengan 14 días de

almacenamiento, y una vez irradiados pueden almacenarse por 14 días más (25). Su principal indicación es para evitar el desarrollo de la enfermedad de injerto versus huésped que sucede en pacientes transfundidos con componentes sanguíneos que contienen linfocitos viables (25); también se utilizan en pacientes de trasplante de médula ósea, linfomas de Hodgkin y pacientes que utilizan alemtuzumab o globulinas antitimocitos (25,26). En situaciones de emergencia en las que no existan componentes irradiados, los bancos de sangre deberían de considerar despachar GRE más antiguos (>14 días) (25).

- **Glóbulos rojos lavados:** Se obtienen tras centrifugar la sangre entera y remover el plasma, y posteriormente lavando los glóbulos rojos con soluciones isotónicas a 4 grados centígrado (23,24). Sin embargo, los métodos para lavarlos varían y se sabe que el lavado tiene un impacto en la calidad de los glóbulos rojos (27). El uso principal de los GR lavados es para prevenir reacciones alérgicas severas secundarias a las proteínas plasmáticas que están presentes en el sobrenadante de los glóbulos rojos en combinación con factores del receptor, ya que el lavado elimina la mayoría del plasma (27). También se indican en pacientes con deficiencia de IgA que han presentado reacciones transfusionales alérgicas previamente, y en pacientes que tienen riesgo de presentar hiperkalemia, ya que el lavado elimina el potasio (27). Ya no están indicados en el manejo de la hemoglobinuria paroxística nocturna (27). Los glóbulos rojos que se lavan y se irradian deberían de utilizarse lo más pronto posible porque su vida media disminuye de forma considerable, comparada con la vida media de los glóbulos rojos estándar (23).

### **Indicaciones**

La transfusión de glóbulos rojos es una práctica médica sumamente común en el diario ejercer. Durante la práctica de la medicina interna es frecuente enfrentar a diario distintos casos que retan desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico. Entre ellos se encuentran los pacientes que presentan anemia, y es importante dominar desde el punto de vista fisiológico, los cambios compensatorios que ocurren en el cuerpo del paciente, la respuesta inmunológica que se produce y determinar el manejo óptimo para cada caso. La transfusión de glóbulos rojos no es una terapia inocua y debe ser manejada con la certeza de que el tratamiento en ese momento es el correcto y realmente presentará beneficios (1, 24).

Desde 1942, Adams y Lundy recomendaron por primera vez la regla de los 10/30 (hemoglobina de 10 gr/dl y hematocrito de 30% como umbral para transfusión), con el propósito de mejorar los resultados en pacientes posoperados. Y, a pesar de la falta de

evidencia para esta recomendación, resultó ser un pilar en la medicina transfusional hasta por cuatro décadas. A lo largo de los últimos años, se han revisado las indicaciones y nuevas metas para transfundir según escenario (29).

Resulta interesante determinar que, a pesar de que existen guías establecidas, muchas veces las indicaciones se basan en el empirismo y a juicio de cada médico tratante.

Es por esto por lo que se repasarán en este apartado las indicaciones más frecuentes a las que se puede enfrentar el médico internista.

### **Síndrome coronario agudo**

Probablemente, el síndrome coronario agudo sea la patología más controversial hasta el momento, ya que aún no se determina con seguridad la estrategia de terapia óptima.

No se habían desarrollado estudios de calidad, y un gran estudio aleatorizado, que se realizó valorando terapia restrictiva vs. liberal en pacientes con sangrado digestivo, excluyó a pacientes con infarto agudo de miocardio (30).

La anemia en el síndrome coronario agudo (SCA) ha establecido un valor pronóstico a corto y largo plazo de mortalidad, y su impacto en el desenlace es independiente de la causa que la generó o del tiempo que tenga de evolución (ya sea anemia crónica o que la haya desarrollado durante el internamiento) (31,32). La prevalencia de anemia en el SCA va del 10 al 43% de los casos, y se ha visto que los pacientes anémicos fueron significativamente menos propensos a ser prescritos con prevención secundaria, lo que impacta en la evolución de la enfermedad (31). Por otro lado, los antiplaquetarios y anticoagulantes aumentan el riesgo de sangrado, que además aumenta el riesgo de isquemia y muerte (32).

Desde el punto de vista fisiológico y teórico, como ya se ha repasado, el uso de GRE aumentaría el aporte de oxígeno al miocardio, reduciendo los síntomas de isquemia; sin

embargo, la habilidad de la hemoglobina de transportar oxígeno podría disminuir por la depleción rápida de óxido nítrico que se genera durante el almacenamiento de los GRE, y adicionalmente, ya que los glóbulos rojos tienen una alta afinidad por el oxígeno y una baja afinidad por el 2,3 difosfoglicerato, la entrega de oxígeno no es mejorada en pacientes que reciben las transfusiones; además de que el aumento del hematocrito resulta en aumento de la viscosidad sanguínea, disminuyendo el flujo sanguíneo y reduciendo por lo tanto el aporte de oxígeno, contrario a lo que realmente se desea, que es aumentar el aporte de oxígeno a los tejidos. Por otro lado, se ha recopilado evidencia de aumento de la reactividad plaquetaria con las transfusiones, lo cual es deletéreo en SCA (31,33).

En 2011, se publicó el FOCUS trial (Transfusion Trigger Trial for Functional Outcomes in Cardiovascular Patients Undergoing Surgical Hip Fracture Repair), un estudio aleatorizado de pacientes posoperados de cirugía de cadera con enfermedad cardiovascular preexistente o con factores de riesgo cardiovasculares a una estrategia de transfusión restrictiva (definida como un umbral de hemoglobina de 8 gr/dl o síntomas cardiovasculares) o transfusión liberal usando un umbral de 10 gr/dl. El estudio no documentó diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a complicaciones intrahospitalarias, muerte ni habilidad para caminar a los 60 días (34).

En el 2016, Ducherty *et al.* publicaron una revisión sistemática y metaanálisis para valorar resultados clínicos de pacientes afectados por enfermedad cardiovascular manejados con terapia restrictiva o liberal. La terapia restrictiva se asoció con aumento del riesgo de síndrome coronario en pacientes con enfermedad cardiovascular. Sin embargo, en un meta análisis de Chatterjee que incluyó a más de 203 000 pacientes con SCA, la transfusión de glóbulos rojos se asoció con un aumento de mortalidad de todas las causas y de infarto recurrente (31).

Una investigación más reciente es el REALITY (Estrategias de transfusión restrictiva y liberal en pacientes con infarto agudo de miocardio), que fue un estudio aleatorizado,

controlado, de no inferioridad, que se desarrolló en 35 hospitales de Francia y España, en el cual decidieron asignar a los pacientes hacia una terapia restrictiva (se transfundía con hemoglobina  $\leq 8$  gr/dl) o a una terapia liberal (se transfundía con hemoglobina  $\leq 10$  gr/dl), con la intención de mostrar no inferioridad una sobre la otra pero menores costos con la restrictiva (32). Se incluyeron pacientes con SCA con y sin elevación del ST. Se excluyeron pacientes en shock, infarto de miocardio posrevascularización, sangrado amenazante para la vida, cualquier transfusión en los 30 días previos y enfermedad hematológica maligna. Se aleatorizaron 668 pacientes y el desenlace primario eran eventos cardiovasculares mayores (MACE) a los 30 días (muerte por todas las causas, evento cerebrovascular, infarto de miocardio recurrente, revascularización de emergencia) y la no inferioridad entre terapias requería que el límite superior del IC del 97,5% unilateral fuera  $< 1,25$ . El desenlace secundario se mediría individualmente con los primarios. Se documentaron 11% de eventos en terapia restrictiva y 15% de eventos en terapia liberal; este número provee un 80% de poder para demostrar no inferioridad clínica de la terapia restrictiva. Sin embargo, los rangos de IC del 97,5% podrían incluir un daño clínicamente importante. Además demuestra costo-efectividad de la terapia restrictiva con un corte de €50 000 por el uso disminuido de GRE (32).

Actualmente, se está llevando a cabo el MINT trial (transfusión en isquemia miocárdica) que quiere exponer a 3500 pacientes con infarto agudo de miocardio y anemia a una terapia restrictiva (hemoglobina  $\leq 8$  gr/lg) versus terapia liberal (hemoglobina  $\leq 10$  gr/gl). El desenlace primario será mortalidad de todas las causas o infarto no fatal a los 30 días (33).

Las guías más recientes de la AHA para el manejo de pacientes con infarto sin elevación del ST recomienda una terapia restrictiva en pacientes con niveles de hemoglobina sobre 7 gr/dl para europeos, y 8 gr/dl para americanos; sin embargo, estas guías no están basadas en datos aleatorizados sino en estudios observacionales (33,35).



En general, como consecuencia de la falta de evidencia sólida, las guías internacionales no son consistentes. La Sociedad Europea recomienda transfundir solo en caso de compromiso hemodinámico o cuando el paciente tenga una hemoglobina menor a 7 gr/dl. Las guías de Estados Unidos no recomiendan transfundir pacientes con infarto sin elevación del ST con hemoglobina mayor a 8 gr/dl. La Sociedad Americana de Bancos de Sangre estableció que, dada la evidencia actual, no pueden recomendar a favor o en contra de la terapia liberal o restrictiva en este tipo de pacientes.

Lamentablemente, aún no se ha determinado con certeza cuál es la mejor estrategia en pacientes con SCA, y queda por evaluar cuál es la estrategia que genera mayor beneficio y no daño.

### **Sangrado digestivo alto**

El sangrado digestivo alto se refiere al sangrado que es proximal al ligamento de Treitz, que se caracteriza más frecuentemente por hematemesis o melena. Es una de las enfermedades más comunes que se atienden en el centro de emergencias. Es una enfermedad importante, con una mortalidad que alcanza entre el 3 y 14% de los casos, y puede llegar a 35% en pacientes hospitalizados por otra condición médica (36–38). Las causas más comunes de sangrado digestivo alto son úlcera péptica y várices esofágicas (37,38). En Norteamérica, la incidencia anual de hospitalización por SDA es de 1 por 1000 personas y es la causa del 14% de transfusiones que se realizan en Inglaterra (37,38).

El manejo inicial del paciente con SDA en la sala de emergencias incluye valoración del estado hemodinámico (presión arterial, frecuencia cardiaca, estado neurológico, datos de hipoperfusión), iniciar la resucitación y tratar por supuesto la causa desencadenante lo más pronto posible y cuando sea factible. En este tipo de pacientes es frecuente utilizar soluciones intravenosas y glóbulos rojos empacados para resucitación, así como aumentar la volemia del paciente en shock, para lograr un impacto en el proceso

fisiológico del sangrado y limitar las complicaciones que pueden ocurrir con una pérdida grave de sangre en la capacidad de transportar oxígeno a los tejidos (39).

La pérdida aguda de sangre resulta en disminución del volumen circulante eficaz y de la presión de perfusión tisular y, por ende, en la entrega de oxígeno en los tejidos. Es por esto por lo que la transfusión de glóbulos rojos funciona para compensar dicha injuria hemodinámica. Sin embargo, se ha anotado que la mayoría de los pacientes con SDA presentan una hemorragia de leve a moderada sin evidencia de inestabilidad hemodinámica (PAS >100mmHg y FC <100lpm) (37).

En el año 2013, se realizó un estudio que comparaba la estrategia restrictiva frente a la liberal. La sobrevida y las tasas de resangrado fueron menores en el grupo de quienes utilizaron una estrategia restrictiva. Fue mejor en pacientes que presentaron sangrado por úlcera péptica y significativamente mejor en pacientes con cirrosis Child Pugh clase A o B (30). En otro estudio, en el mismo año, la estrategia restrictiva tuvo menos mortalidad que la liberal 56% frente a 9% a los 45 días. El grupo de transfusión liberal presentó mayor frecuencia de resangrado, intervenciones (shunt portosistémico por sangrado variceal y cirugía) y efectos adversos cardiacos y pulmonares (38). Una estrategia liberal en pacientes cirróticos con sangrado variceal resulta en una mayor tasa de resangrado, tal vez por el deterioro de la hipertensión portal preexistente (37).

En el año 2018, se realizó un estudio observacional, multicéntrico, con una base de datos de 10 años y que reclutó a casi 60 000 pacientes, que demostró que la transfusión de GRE está asociada con mayores tasas de mortalidad hospitalaria y resangrado, que son consistentes con los estudios realizados en años previos (37).

El consenso internacional actual recomienda transfundir a pacientes con SDA si presentan un nivel de hemoglobina menor a 7 gr/dl. En pacientes con sangrado digestivo de origen variceal, se recomienda un corte de hemoglobina de 8 gr/dl (37).

Aparte, se realizó en Barcelona otro estudio aleatorizado, en el que demostraron disminución de mortalidad con una estrategia restrictiva de transfusión (hemoglobinas  $\leq 7$  gr/dl), especialmente en pacientes con úlcera péptica o Child Pugh A o B. En este estudio en particular se presentaron más pacientes con sangrado digestivo de origen variceal (37).

Dentro de las posibles complicaciones asociadas al por qué la terapia liberal tiene peor desenlace se encuentra la ruptura de coágulos, asociada con efectos inmunomoduladores que incrementan el riesgo de desarrollar infecciones adquiridas en el hospital. Pueden presentar, además, sobrecarga de volumen que puede afectar a los pacientes que asocian enfermedad isquémica y empeorar la hipertensión portal en pacientes con cirrosis (38,40). En los dos grupos (restrictivo y liberal) se determinó que los tiempos de almacenamiento y las pruebas de coagulación eran similares, lo que posiblemente no afectaba en los distintos desenlaces (38).

A fin de cuentas, la transfusión de GRE permanece como un factor independiente no favorable como factor pronóstico en pacientes con SDA (37).

### **Sangrado digestivo bajo**

El sangrado digestivo bajo se define como sangrado distal al ligamento de Treitz. Tiene una incidencia aproximada de 33 a 87 por cada 100 000 habitantes. La etiología más común es enfermedad diverticular, seguida por causas anorectales.

Clínicamente, se presenta desde un sangrado leve autolimitado hasta hemorragia severa que amenaza la vida. Por lo general, ocurre en pacientes mayores y la mortalidad intrahospitalaria va del 3,4 al 18% en quienes desarrollan sangrado dentro del hospital y hasta un 20% en aquellos que ameritan más de cuatro unidades de GRE (41).

En el 2019 se realizó un estudio *post hoc* en pacientes con SDB que pretendía valorar los desenlaces según estrategia de transfusión (restrictiva o liberal). El grupo restrictivo presentaba un umbral de hemoglobina  $\leq 8$  gr/dl para transfusión o de 9 gr/dl en pacientes con SCA, EAC o hemorragia mayor, que se definía con sangrados que asociaran FC  $> 100$  lpm, PAS  $< 100$  mmHg, y el grupo liberal cuando la hemoglobina fuera  $> 8$  gr/dl o  $> 9$  gr/dl en pacientes con SCA, EAC o hemorragia mayor. El desenlace primario fue resangrado, que no incluía sangrado persistente o continuo, y los desenlaces secundarios eran mortalidad intrahospitalaria de todas las causas y readmisión en los siguientes 28 días al egreso. No hubo diferencias significativas de resangrado entre los dos grupos y, a pesar de que hubo cierta mejoría en mortalidad en el grupo restrictivo, los resultados no fueron significativos (41).

Las guías de la Sociedad Británica de Gastroenterología recomiendan transfusión para un umbral de 7 gr/dl para una meta de concentración de hemoglobina de 7-9 gr/dl en pacientes clínicamente estables, a menos que el paciente presente historia de enfermedad cardiovascular, para la cual se recomienda nuevamente un umbral de 8 gr/dl y una meta de 10 gr/dl (42).

### **Malignidad**

En el año 2014 se publicó el TRICOP Trial (The Transfusion Requirements in Critically Ill Oncologic Patients Randomized Controlled Trial), que se realizó en pacientes con shock séptico y cáncer sólido. El estudio reportó que la terapia restrictiva frente a la liberal no tuvo una diferencia significativa en cuanto a mortalidad en los primeros 28 días. Impresiona que a los 90 días sí se vio reducción de mortalidad en los pacientes con estrategia liberal; sin embargo, no fue posible establecer una relación causa-efecto al analizar las muertes (43). Previamente, se había realizado el TRICC Trial (Trial of Transfusion Requirements in Critical Care) en 1999 que incluyó a 838 pacientes de UCI con hemoglobinas de 7-10 gr/dl y su pregunta clínica fue si una estrategia liberal o

restrictiva de transfusión alteraba la mortalidad. En los resultados se vio que el grupo de terapia restrictiva presentaba una discreta inclinación por disminución de mortalidad; no obstante, en general no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a mortalidad a los 30 días ni en cuanto a disfunción de órganos. Lo que se concluyó fue que la terapia restrictiva era segura; sin embargo, no es posible trasladar la información de dicho estudio al TRICOP porque el número de pacientes con cáncer en el TRICC no se mencionó y solo un cuarto de los pacientes tenían una infección (43).

En cuanto a cánceres hematológicos, de un 30 al 100% de los pacientes presentan anemia tanto por el cáncer en sí como por la quimioterapia o el trasplante de células madre. Y durante el tratamiento citotóxico es frecuente que necesiten de transfusiones de GRE por los periodos prolongados de mielosupresión. Cochrane realizó una revisión basada en cuatro estudios de 240 pacientes. La terapia restrictiva tenía un umbral de hemoglobina de 7-9 gr/dl y la terapia liberal también era variable, de 8-12 gr/dl. Se documentó ausencia de evidencia suficiente para sugerir que la terapia restrictiva en este caso sea superior a la liberal y de momento no existe un umbral seguro de transfusión en pacientes con enfermedades hematológicas (44).

### **Insuficiencia cardiaca**

Es sumamente frecuente la coexistencia de insuficiencia cardiaca y anemia. Su prevalencia varía de 30-55% de los casos y está asociada con importantes efectos adversos clínicos como aumento de mortalidad y readmisiones hospitalarias (45). Su etiología es multifactorial, ya que pueden presentar de forma concomitante enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, edad avanzada u otras enfermedades inflamatorias que aumentan el riesgo de anemia (46). Además, asocian deficiencia de hierro, datos de inflamación crónica por su misma enfermedad, resistencia a la eritropoyetina e incluso los mismos medicamentos como inhibidores del SRAA que al retener sodio y agua pueden desarrollar pseudoanemia (46). A la fecha no existen

estudios grandes aleatorizados que valoren el efecto del uso de terapia liberal (transfundir con hemoglobina <10 gr/dl) o restrictiva (transfusión con hemoglobina <8 gr/dl o menos) en pacientes que tengan insuficiencia cardiaca compensada o descompensada. A la fecha solo existen una serie de estudios pequeños que muestran resultados variables. En el HIPP se valoró pacientes con insuficiencia cardiaca sin enfermedad arterial coronaria y se determinó que no hubo diferencia en mortalidad ni en infartos de miocardio entre los dos grupos de transfusión (47). En otros dos estudios que valoraron pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada, los resultados fueron opuestos, mostrando daño en uno de ellos, mientras que en el otro no hubo cambios significativos (46,48). Cabe resaltar la importancia de evitar sobrecarga de volumen en este tipo de pacientes por la importante morbimortalidad que asociaría, por lo que se tiene que pensar también en la cantidad de glóbulos rojos que se desea indicar y la velocidad de transfusión de estos con el fin de evitar complicaciones.

## **Reacciones transfusionales**

Las reacciones transfusionales son efectos adversos asociados con la transfusión en sí o con alguno de sus componentes. Se ha reportado que ocurren en 1 de cada 100 transfusiones (26). Pueden presentarse de forma aguda, que es inmediatamente o pocas horas después de la transfusión, o de forma tardía, cuyo tiempo de aparición típicamente ocurre de 3 a 10 días posterior a la transfusión (49). Su gravedad puede variar desde una reacción transfusional leve, hasta presentar una reacción que amenace la vida. Como sus síntomas pueden ser inespecíficos, usualmente son difíciles de diagnosticar; sin embargo, una vez que se sospecha una reacción transfusional, lo primero es detener la transfusión (50).

### **Reacciones transfusionales agudas**

#### 1. Reacción alérgica leve o anafilaxia

Es la reacción transfusional más común, aunque se presentan de forma más frecuente en transfusiones de plaquetas o plasma (51). Se atribuye a una reacción de hipersensibilidad leve contra alguna proteína de la sangre donante, en donde el receptor ya ha preformado anticuerpos tipo IgG o IgM. Durante el proceso se produce liberación de histamina, con lo que el paciente puede desarrollar eritema, urticaria, o solo prurito, pero no necesariamente presenta lesiones en la piel (26). También pueden desarrollar síntomas no alérgicos, inespecíficos como taquicardia, disnea, hipo o hipertensión, y náuseas o vómitos (51). En la reacción anafiláctica, la respuesta inmunológica es más severa, puede generar inestabilidad hemodinámica o broncoespasmo. Tiene una incidencia de 1 por cada 100 000 unidades de GRE (26). Generalmente, ocurre en pacientes con déficit de IgA (que es la inmunodeficiencia más común a nivel mundial), que presentan aloanticuerpos contra IgA y luego reciben una sangre donada no lavada con IgA (52). Las reacciones no son dosis dependientes (pueden presentarse justo al inicio de la transfusión o finalizando). Su manejo consiste en detener la transfusión y dar antihistamínicos. Si mejoran los síntomas, se puede

reiniciar la transfusión para evitar que se desperdicien unidades de GRE ante escenarios clínicos leves (51). Se conoce que el paciente que presenta una reacción alérgica moderada a severa eventualmente necesitará premedicación, o prevenirla lavando los GRE si ameritara una transfusión en el futuro, mas no está indicado en pacientes que presentaron una reacción alérgica leve (26,49).

## 2. Reacción febril no hemolítica

Es una de las reacciones transfusionales más prevalentes y tiene una incidencia del 1 al 3% de unidades transfundidas (26,50). Se define como el aumento de  $\geq 1$  grado de temperatura en ausencia de otras causas de fiebre durante o cuatro horas después de la transfusión (52). Es importante mencionar que no necesariamente es presencia de fiebre ( $\geq 38,3$ ), sino que, una vez anotada la temperatura pretransfusional, se compare con la elevación que presente. Se sospecha que es secundario a la liberación de citocinas de los glóbulos blancos de la sangre donante, o presencia de anticuerpos contra los HLA de los neutrófilos del donante (26,52). Las citocinas se elevan según el tiempo de almacenamiento que tengan los GRE, proporcional también al número de leucocitos que quedaron en las unidades de GRE, lo que aumenta el riesgo de desarrollar una reacción febril no hemolítica conforme pase más tiempo. Clínicamente, el paciente puede desarrollar escalofríos con o sin fiebre, por lo que siempre es importante descartar una reacción hemolítica, o sepsis en especial cuando el paciente no mejore tras la administración de antipiréticos, continúa aumentando los grados de temperatura o tiene signos clínicos de una nueva infección (26). Siempre se debería de tomar un cultivo de sangre tanto de la sangre del paciente como de la bolsa transfundida. No se ha logrado evidenciar que premedicar a los pacientes con antipiréticos para prevenir reacciones febriles no hemolíticas funcione y por lo tanto no debería de utilizarse de forma estandarizada (26).

## 3. Reacción transfusional hemolítica intravascular aguda



Se presenta minutos después del inicio de la transfusión con GRE incompatibles con la sangre del receptor, en un paciente que ya de previo se encuentra sensibilizado con anticuerpos (26). Una vez se forme el complejo antígeno-anticuerpo, se activa la vía clásica del complemento y, mediante la formación del complejo de ataque a la membrana, se lisan los glóbulos rojos no compatibles (53). Pueden presentar lesión renal por activación del complemento, con activación del complejo de ataque a la membrana, y además la hemoglobina libre en plasma ocasiona atrape de óxido nítrico, evitando la vasodilatación y generando necrosis tubular aguda (53). En general, como toda reacción hemolítica, presentan disminución de haptoglobina, elevación de bilirrubina indirecta y elevación de DHL. Se produce hemoglobinemia y hemoglobinuria. Los pacientes presentan fiebre, escalofríos, disnea, dolor torácico, dolor lumbar, e incluso sensación de muerte inminente. La presentación clínica puede evolucionar rápidamente a lesión renal y shock (26). Inmediatamente se debe cerrar la transfusión, tomar muestras de sangre y orina, vigilando función renal, función hepática, observar por hemólisis y forzar diuresis.

#### 4. Reacción hemolítica extravascular aguda

A diferencia de la reacción intravascular donde se forma el complejo de ataque a la membrana y produce hemólisis, el sistema del complemento se detiene a nivel de C3b y los glóbulos rojos cubiertos de C3b e IgG van a ser destruidos principalmente por los macrófagos en el hígado y bazo, respectivamente, por lo que la respuesta será mucho menor (53). Como la hemólisis es extravascular, no presentan hemoglobinemia ni hemoglobinuria.

#### 5. Complicaciones infecciosas

Una vez que se descubrieron los grupos sanguíneos y la existencia de aloanticuerpos, las enfermedades infecciosas transmisibles tomaron un mayor papel y dejaron de ser la causa principal de mortalidad asociada a la transfusión a corresponder el 10% de muertes (54). Inicialmente, enfermedades como la sífilis, la hepatitis y el virus de

inmunodeficiencia humano no eran tan infrecuentes; sin embargo, gracias a los avances de la medicina, con los estudios pretransfusionales de los donadores, el riesgo de adquirir infecciones mediante la transfusión de GRE ha disminuido enormemente. Actualmente, el riesgo de adquirir una infección asociada a la transfusión es de una en un millón y es mayor el riesgo con transfusión de plaquetas (55). El receptor puede infectarse durante la venopunción, durante la preparación de los hemocomponentes por la manipulación, o por una donación de bacteriemia oculta. Dado que el almacenamiento de los GRE se mantiene en diferentes temperaturas, es posible que crezcan bacterias como *Yersinia*, *Enterobacter* y *Pseudomonas* (55). Los síntomas pueden ser inmediatos o desarrollarse en las 4 horas después de la transfusión con fiebre, escalofríos, enrojecimiento, dolor abdominal, mialgias e incluso pueden desarrollar shock séptico dependiendo del compromiso inmunológico del receptor y de la carga bacteriana (26). Se debe detener de forma inmediata la transfusión, tomar cultivos tanto del paciente como de la bolsa de GRE e iniciar antibióticos de amplio espectro (26).

#### 6. TACO (transfusion associated circulatory overload)

Se define como una reacción transfusional que desarrolla edema pulmonar agudo en las primeras horas después de la transfusión, caracterizado por hipoxemia y opacidades bilaterales pulmonares en la radiografía de tórax (56). El edema pulmonar desarrollado es principalmente cardiogénico, secundario a sobrecarga de volumen, resultando en un síndrome de distrés respiratorio (55,56). Se describió por primera vez en 1930 y hasta el año 1990 se describió como una entidad clínica distinta, ya que previamente se había asociado como parte de la evolución otras enfermedades (57). Actualmente, es de las complicaciones transfusionales más frecuentes y es un factor de riesgo independiente para mortalidad y morbilidad intrahospitalaria (57). Afecta 1-8% de los pacientes transfundidos y ocurre en 1 de 9000 unidades transfundidas; sin embargo, su verdadera incidencia se desconoce, debido a un pobre reconocimiento de la enfermedad y por ende ausencia de notificaciones (26,58).

Ocurre más frecuentemente en pacientes con predisposición a sobrecarga hídrica, por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardiaca, enfermedad arterial coronaria, enfermedad renal y adultos mayores (26,55).

La versión más reciente del 2018 define TACO como el inicio agudo o exacerbación de síntomas respiratorios dentro de las 12 horas después del cese de la transfusión (58). Los síntomas incluyen disnea, tos, ortopnea, taquipnea, hipertensión y fiebre en un tercio de los pacientes (57,58). Presentan ingurgitación venosa, crépitos pulmonares, S3, elevación del péptido natriurético, elevación de presión venosa central, tienen evidencia de insuficiencia cardiaca izquierda, balances de líquidos positivos y evidencia radiográfica que demuestra el edema pulmonar (56,58). Es importante descartar isquemia miocárdica con aumento de novo de troponinas o cambios electrocardiográficos para poder diagnosticar TACO (57).

Anteriormente, se pensaba que la fisiopatología de TACO era igual que la de la insuficiencia cardiaca congestiva o el edema pulmonar hidrostático y por eso eran consideradas como la misma entidad clínica; sin embargo, en los últimos años se ha determinado que la fisiopatología tiene vías más complejas y en general no está bien documentado (57).

Para que se desarrolle un TACO, tienen que ocurrir dos eventos desencadenantes, llamados "hits". El primer hit corresponde a la condición clínica predisponente para no manejar de forma adecuada el volumen; por ejemplo, presentar insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal o balances de líquidos positivos. El segundo hit recae sobre la intervención médica, tal como un pobre manejo de la fluidoterapia o secundario a componentes presentes en la transfusión (57).

Si se sospecha de TACO, se deben iniciar medidas de soporte como oxígeno suplementario, intubación en casos que lo ameriten, así como manejar de forma óptima la diuresis (57).

Para prevenir el desarrollo de la enfermedad, se pueden reconocer los pacientes que están en riesgo de presentarla por sus antecedentes patológicos (se podría hacer un tamizaje pretransfusional por insuficiencia cardiaca oculta utilizando péptido natriurético o ecocardiograma; sin embargo, este abordaje puede no ser tan viable en nuestro medio) (57). Se pueden disminuir la velocidad de infusión y el volumen de la transfusión, transfundir una unidad a la vez y utilizar diuréticos preventivos (26,57,58). El uso de furosemida como diurético preventivo ha sido estudiado y se ha determinado que pacientes en los que no se utilizó furosemida 40 mg pretransfusional presentaron un aumento significativo de la presión capilar pulmonar (58). Y como se trata de un medicamento cuya forma de presentación IV es de acción rápida, se sugiere que ayuda a pacientes con factores de riesgo de sobrecarga de volumen (58).

#### 7. TRALI (transfusion related acute lung injury)

Al igual que TACO, TRALI se define como una reacción transfusional pulmonar que desarrolla edema pulmonar agudo en las primeras 6 horas después de la transfusión, caracterizado por hipoxemia y opacidades bilaterales en la radiografía de tórax (55–57). TRALI se reportó por primera vez en 1951 cuando se describió un paciente con leucemia aguda que murió en la transfusión por una reacción pulmonar aguda dada por una respuesta de hipersensibilidad (57). En 1983 se describió como una entidad clínica separada, porque inicialmente se asociaba a una transferencia pasiva de anticuerpos antileucocitos. Se reporta que en los pacientes de UCI se puede presentar hasta en un 5-8%; sin embargo, su incidencia real es subestimada por un pobre reconocimiento del síndrome (56). En el 2004 la CCC (Canadian Consensus Conference) definió TRALI como edema pulmonar agudo posterior a una transfusión en ausencia de sobrecarga circulatoria o factores de riesgo para SDRA (56). Anteriormente, se clasificaba a su vez, según el escenario clínico, en TRALI y en “posible TRALI”; no obstante, esta clasificación resultaba ambigua, razón por la cual en el año 2020 se redefinió TRALI a nivel de consenso en los siguientes apartados (59,60):

TRALI tipo I: No presenta un factor de riesgo para SDRA. Presentan los siguientes criterios: inicio agudo (durante o dentro de las 6 horas de la transfusión), hipoxemia (definido como PAFI <300 o  $SO_2$  <90% sin oxígeno suplementario), evidencia de edema pulmonar bilateral en imágenes, no presentar hipertensión de aorta izquierda o si lo presenta que no contribuya con el estado de hipoxemia actual, y no presentar ninguna relación con un factor de riesgo para SDRA (59,60).

TRALI tipo II: Presenta un factor de riesgo para SDRA o ya tiene un SDRA leve preexistente con PAFI <300. Para que clasifique como un TRALI tipo II tiene que cumplir los siguientes tres criterios: 1. Tener los criterios para TRALI tipo I, 2. El inicio del edema pulmonar postransfusional ocurrió en un paciente con factor de riesgo para SDRA o ya tenía un SDRA leve, y 3. El paciente de base tenía que tener al menos 12 horas de estabilidad pulmonar (definiéndose con PAFI) previo a la transfusión (59,60). Los casos que cumplan los primeros dos criterios, pero no el tercero, se clasifican como SDRA, a menos que no tengan un PAFI menor a 300, en cuyo caso se llamaría disnea asociada a transfusión (59). También existen casos en los que el paciente desarrolla clínica muy similar con TRALI; sin embargo, se desarrolla más allá de las 6 horas establecidas en los criterios. Los expertos indican que en estos casos se maneje mejor como disnea asociada a la transfusión y no como TRALI (59).

Factores de riesgo para un SDRA son neumonía, contusión pulmonar, vasculitis, lesiones por inhalación o aspiración, sepsis extra pulmonar, trauma mayor, quemaduras severas y pancreatitis (57,59).

Los síntomas y signos de TRALI incluyen taquicardia, taquipnea, hipoxia, hipertensión o hipotensión, y fiebre (56). Se pueden auscultar crépitos pulmonares y usualmente no presentan ingurgitación yugular. Es posible valorar secreciones rosadas a través del tubo endotraqueal en pacientes ventilados porque se desarrolla un edema pulmonar proteináceo; sin embargo, no es patognomónico de la enfermedad. Pueden asociar leucopenia transitoria (26,57). Es importante diferenciarlos de TACO y hay que tener

precaución en los pacientes posoperados o severamente enfermos, cuyos síntomas y signos pueden confundir y ser subdiagnosticados (55,56).

Para que se desarrolle un TRALI, al igual que en TACO, tienen que ocurrir dos eventos desencadenantes, los "hits". El primer hit es secundario a la condición clínica preexistente de cada paciente, por ejemplo, el uso crónico de alcohol, fumado, shock, cirugía hepática, aumentos de presiones pico en pacientes ventilados, disminución de IL10 y elevación de PCR (26,56,57). Ese primer hit está relacionado con condiciones proinflamatorias (59). El segundo hit será secundario a factores presentes en la sangre transfundida (57).

La fisiopatología de la enfermedad no está bien establecida y es bastante compleja. Dado que son necesarios los hits para el desarrollo de la enfermedad, se sabe que está involucrado en gran manera el sistema inmunológico (61). La célula principal en la patogénesis del TRALI son los polimorfonucleares, ya que se ha demostrado que producen daño endotelial directo y se ha detectado la formación de NETs en el plasma y en el pulmón de pacientes a nivel de autopsia con importante infiltrado a dicho nivel(57)(figura 1). Estas células por ende producen toxicidad directa a nivel del endotelio vascular pulmonar (26,57). Resulta interesante, sin embargo, que se han documentado casos de TRALI en pacientes neutropénicos, en los que entrarían en participación otros sistemas de desarrollo de la enfermedad (57). Los monocitos, los macrófagos y los glóbulos rojos, tienen un rol patogénico en TRALI. Anticuerpos antiCMH clase I se unen a los monocitos e inducen secreción de sustancias quimioatrayentes, reclutando una gran cantidad de polimorfonucleares a nivel de pulmón y desarrollando el papel tóxico que se mencionó previamente (61). A nivel de células endoteliales, los anticuerpos activan el sistema del complemento con producción de C5a, atrayendo monocitos y macrófagos en pulmón, produciendo radicales libres de oxígeno, dañando el endotelio pulmonar y generando TRALI (57). Las plaquetas tienen un rol controversial también porque se ha visto que pueden desarrollar la formación de NETs y se sospecha que el uso de antiplaquetarios

disminuiría su patogenicidad; sin embargo, esta función no está del todo clara. Las células dendríticas, linfocitos T reguladores, CD4, CD25 y FOXP3 parecen tener un factor protector que son reclutados al pulmón en respuesta al daño pulmonar (61).

TRALI tiene dos formas de presentación: dependiente de anticuerpos o independiente de anticuerpos (26,57,61). La forma de presentación mediada por anticuerpos principalmente se da por anticuerpos contra el CMH tipo I que se une al endotelio pulmonar, activándolo y generando radicales tóxicos (56). Se dice que es causada por infusiones de anticuerpos que contienen más que todo HLA I y II, o anticuerpos contra antígenos neutrofílicos humanos que están presentes principalmente en mujeres y producen activación neutrofílica (61). Es la forma de presentación más prevalente (61). La presentación independiente de anticuerpos es causada por transfusión de GRE envejecidos que presentan mediadores inflamatorios y lípidos (61). Los lípidos almacenados en los GRE pueden activar el endotelio pulmonar y predisponer al daño pulmonar agudo (57). Sin embargo, la evidencia que apoya estos dos mecanismos de presentación en humanos es limitada. Lo que realmente sí se ha podido documentar es la elevación o descenso de citocinas dependiendo del tipo, el aumento de niveles de PCR, la detección de NETs en plasma y en pulmones, y la observación de infiltrados de polimorfonucleares en reportes de autopsias (57).

Dada la fisiopatología de la enfermedad, aparte de las medidas de soporte que se recomiendan cuando se desarrolla el TRALI (como oxígeno suplementario, intubación, volumen o vasopresores), recientemente se han valorado terapias que en un futuro podrían ser útiles como tratamiento; por ejemplo, la terapia de IL-10, ejecutar tratamientos contra los radicales libres de oxígeno o bloquear los receptores de IL-8 que se encargan de activar y reclutar neutrófilos. Sin embargo, de momento no hay nada establecido (26,57,61).

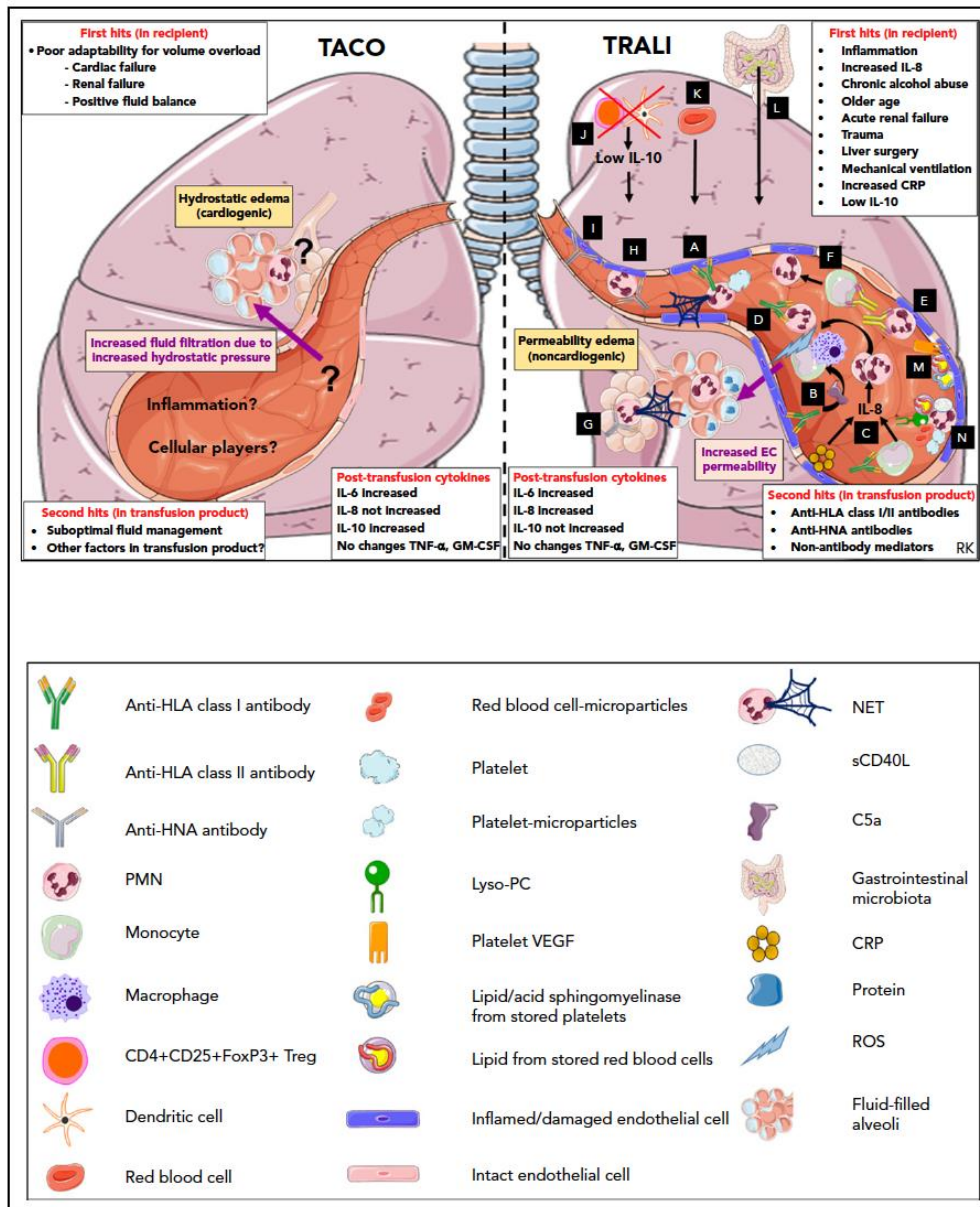
Como medidas de prevención se prefiere diferir del uso de GRE de donadores que tengan antecedentes de embarazos o transfusiones previas, e incluso se ha diferido el

uso de transfusiones de todas las donantes femeninas, esto con el fin de disminuir la carga de anticuerpos que pueda traer la sangre. Sin embargo, hacen falta más estudios para poder determinar que esta medida realmente impacte en la disminución de desarrollo de TRALI (57).

**Figura 1**

*Mecanismos fisiopatológicos de TACO y TRALI a nivel pulmonar. Tomado y adaptado de una publicación de la Sociedad Americana de Hematología realizado por Semple, Rebetz y Kapur (57)*





**Figure 2. Pathophysiological mechanisms of TACO and TRALI in the lungs.** Pathways A-N are systematically discussed in the main text. sCD40L, soluble CD40 ligand; VEGF, vascular endothelial growth factor. This figure was in part created with images adapted from Servier Medical Art by Servier, which is licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 Unported License.

## Reacciones transfusionales tardías

### 1. Reacción hemolítica intravascular tardía

Puede ocurrir hasta 3-10 días posterior a la transfusión. Algunos de los antígenos implicados en el desarrollo de hemólisis son kidd, duffy, kell y sistema MNS (62). El paciente presenta hemólisis por lo que desarrolla hemoglobinuria y hemoglobinemia.

Se maneja igual que las reacciones intravasculares agudas; sin embargo, su presentación clínica y evolución es mucho menos agresivo.

## 2. Reacción hemolítica extravascular tardía

Una minoría de pacientes expuestos a GRE de donantes en transfusiones previas o embarazos pueden sensibilizarse a antígenos pequeños de GRE. La respuesta primaria puede ocurrir semanas o meses después de la transfusión y usualmente pasa desapercibida. Los niveles de aloanticuerpos de esos antígenos pequeños de GRE pueden disminuir con el tiempo; no obstante, al exponerse de nuevo, aumenta rápidamente la producción de IgG y produce principalmente hemólisis extravascular. Se puede observar una disminución del nivel de hemoglobina o un aumento no esperable de hemoglobina tras la transfusión y positivización posterior de la prueba COOMBS (62).

## 3. Enfermedad de injerto versus huésped asociado a transfusión

La enfermedad fue identificada por primera vez en pacientes inmunocomprometidos transfundidos con componentes sanguíneos que contenían linfocitos viables; sin embargo, también se han observado en pacientes no inmunocomprometidos de forma relacionada con el HLA (55). La reacción se presenta entre 7 y 10 días posterior a la transfusión. Se desarrolla cuando los linfocitos inmunológicamente competentes ingresan a un huésped inmunocomprometido, por lo que se injertan, reconocen los tejidos del receptor como no propios y los atacan (25). El factor de riesgo más importante para desarrollarla es compartir antígenos HLA entre donante y receptor (71% de los casos), y debido a que los familiares comparten haplotipos de HLA, las donaciones de miembros de la familia tienen un riesgo muy grande para desarrollar enfermedad de injerto versus huésped en familiares de primer y segundo grado (25,26). Los linfocitos pueden producir aplasia medular severa generalmente a los primeros 21 días de la transfusión, afectación hepática, afectación gastrointestinal y en piel. Tiene una mortalidad de más del 90%, y los pacientes mueren de infecciones o

sangrados (26,55). El número mínimo necesario de linfocitos para provocar la enfermedad es desconocida y puede variar según el escenario clínico (25). El diagnóstico usualmente se hace con biopsia de piel, intestino o hígado (25).

#### 4. TRIM (transfusion-related immunomodulation)

TRIM ha sido difícil de definir, pero se ha propuesto que consiste en efectos inmunosupresores que resultan de transfundir GRE “puros” junto con los productos que se añaden por el almacenamiento de estos (adenosina, lactato, lípidos oxidados, hierro) (63). A nivel agudo, se describe una interacción entre el sistema inmune innato y los GR almacenados, estando involucrados los macrófagos y monocitos, así como células dendríticas y granulocitos, generando principalmente fagocitosis, además de liberación de distintas citocinas que pueden provocar inhibición de la función de los macrófagos, dañar los lisosomas y producir eventualmente muerte celular. Esta descripción de muerte celular puede provocar un efecto de inmunosupresión y predisponer al paciente a infecciones nosocomiales (63,64). Siempre se ha mencionado que el sistema inmune innato no tiene memoria; sin embargo últimamente se ha documentado que este argumento no es tan verdadero y que los macrófagos y monocitos expuestos a ciertos estímulos pueden desarrollar cambios metabólicos y epigenéticos en cuanto a las respuestas que puedan desarrollar eventualmente frente a diversos estados (64). Se puede generar un estado de tolerancia o inmunoparálisis, en el que se disminuye la respuesta de los macrófagos a los próximos estímulos a los que esté expuesto y afecte, por tanto, la función que pueda generar, exponiendo al paciente a infecciones, enfermedades inflamatorias o vigilancia de células neoplásicas (63,64). Los macrófagos más susceptibles a estos cambios son los que se encuentran en la pulpa roja del bazo y las células hepáticas de Kupffer (63).

## **Hemovigilancia**

En 1985, JAMA publicó un artículo titulado “The hospital transfusión committee”, en el que se motiva a los hospitales a tener un comité que se encargue de proveer una práctica supervisada de medicina transfusional. Su fin es proveer altos estándares en cuanto al cuidado del paciente para optimizar un uso eficiente y efectivo de la sangre, reducir costos en el sistema de salud, mejorar el manejo e indicaciones apropiadas para evitar la sobre o subutilización de los componentes sanguíneos, e identificar todas las reacciones transfusionales que se puedan llegar a presentar (65).

En Costa Rica, es esencial que centros hospitalarios cuenten con comités de medicina transfusional ya que se ha establecido a nivel mundial la necesidad de mantener una vigilancia estricta sobre el uso de hemoderivados. Los comités involucran múltiples miembros del sector salud como microbiólogos, epidemiólogos, médicos, enfermeros, etc.

En el año 2020, en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia se realizó un estudio para evaluar el cumplimiento de la normativa en cuanto a la transfusión de hemocomponentes por parte del personal de enfermería y se documentaron importantes debilidades en el proceso de todas las transfusiones realizadas (66). Es por esto por lo que resulta de vital importancia el compromiso de todos los profesionales en salud para poder asegurar que las transfusiones se realicen en un ambiente óptimo, bajo supervisión de expertos, con manejo de calidad y reportes de vigilancia veraces.

## **Abordaje propuesto**

Con base en la información revisada, se propone un abordaje sencillo en el que simplemente, antes de indicar una transfusión de GRE por la cifra de hemoglobina que nos reporta el laboratorio de hematología, se debe analizar quién es el paciente, cuál es su patología y cuál es el beneficio que se desea brindarle con el uso de la terapia.

### **Número 1**

- Determinar si el paciente se encuentra estable o inestable. Múltiples estudios indicaron que pacientes con PAS <100mmHg, FC >100lpm, síntomas de bajo gasto y/o shock establecido se pueden beneficiar de un abordaje expedito con transfusión de glóbulos rojos empacados. Si el paciente está estable, se puede revalorar el escenario y esperar.

### **Número 2**

- Valorar el escenario clínico (según las indicaciones revisadas previamente para cada enfermedad), edad del paciente, comorbilidades. Se determinó que la gran mayoría de pacientes, según su patología y según comorbilidades, se benefician de una terapia restrictiva en donde el umbral de hemoglobina es <7 gr/dl. Por lo tanto, siempre que sea posible, apegarse a las guías de manejo con medicina restrictiva y no liberal, ya que según la patología han demostrado no inferioridad.

### **Número 3**

- Una vez tomada la decisión de transfundir, indicar únicamente una unidad de glóbulos rojos empacados siempre que sea posible. Una vez se transfunda esa unidad, se revalorará la necesidad de transfundir más hemocomponentes. Esto por la disminución de costos y efectos adversos transfusionales con mejor resultado clínico.

**Número 4**

- La valoración de las transfusiones no finaliza cuando se indican los hemocomponentes. Es vital darle seguimiento al caso y vigilar de forma cercana junto con el personal de enfermería los posibles efectos adversos que se puedan presentar para actuar de forma precisa ante cualquier eventualidad.

## **Conclusiones**

- La medicina transfusional es una práctica común a lo largo del mundo y existen comités de medicina transfusional que se encargan de supervisar el uso correcto de los hemoderivados.
- A pesar de las recomendaciones, guías y estudios que se han realizado en distintos escenarios clínicos, las transfusiones de glóbulos rojos continúan basándose en el empirismo y por lo tanto su utilización presenta una alta variabilidad incluso intrahospitalaria.
- Las transfusiones de glóbulos rojos deberían tratarse como trasplantes de un órgano puesto que presentan inmunogenicidad y complicaciones adversas relacionadas.
- Es necesario conocer la fisiopatología de la anemia y los mecanismos compensatorios que presentan los pacientes para optimizar el uso de los glóbulos rojos empacados en los escenarios que realmente se necesiten.
- Siempre que se transfunde un paciente con GRE se debe vigilar por síntomas o signos que indiquen que el paciente está presentando una reacción adversa a la transfusión, por lo que es mandatorio conocer las diferentes reacciones transfusionales y mejorar la notificación de reacciones adversas.
- Los comités de medicina transfusional son un pilar en el sistema de hemovigilancia.

## **Recomendaciones**

- Es de interés nacional realizar estudios en distintos hospitales del país que abarquen la epidemiología de la transfusión de glóbulos rojos para obtener retroalimentación sobre el trabajo que se está llevando a cabo en la actualidad.
- Con base en los resultados, se realizan modificaciones y se instauran métodos de abordaje prácticos para orientar a los profesionales en salud sobre la correcta utilización de los glóbulos rojos empacados.
- Siempre que sea posible, desarrollar equipos que se encarguen de la hemovigilancia para supervisar y controlar todas las transfusiones de glóbulos rojos y así disminuir la sobreutilización de GRE y optimizar su uso.
- Es importante conocer las distintas indicaciones de transfusiones según escenario clínico y practicar medicina restrictiva en todos los casos que se beneficien para poder así no solo disminuir los riesgos de efectos secundarios transfusionales, sino también reducir costos a la seguridad social.
- Si se logra optimizar el uso de las transfusiones de GRE, se puede trabajar en el desabastecimiento recurrente que existe en los distintos bancos de sangre a nivel nacional.



## **Bibliografía**

1. Callum JL, Waters JH, Shaz BH, Sloan SR, Murphy MF. The AABB recommendations for the Choosing Wisely campaign of the American Board of Internal Medicine. Vol. 54, Transfusion. Blackwell Publishing Inc.; 2014. p. 2344–52.
2. Sadana D, Pratzler A, Scher LJ, Saag HS, Adler N, Volpicelli FM, et al. Promoting high-value practice by reducing unnecessary transfusions with a patient blood management program. JAMA Internal Medicine. 2018 Jan 1;178(1):116–22.
3. Franchini M, Marano G, Mengoli C, Pupella S, Vaglio S, Muñoz M, et al. Red blood cell transfusion policy: A critical literature review. Vol. 15, Blood Transfusion. SIMTI Servizi Sri; 2017. p. 307–17.
4. Goodnough LT, Maggio P, Hadhazy E, Shieh L, Hernandez-Boussard T, Khari P, et al. Restrictive blood transfusion practices are associated with improved patient outcomes. Transfusion. 2014 Oct 1;54(1):2753–9.
5. de Souza DA, e Silva FG, Costa PJM de S. Critical evaluation of justifications for the transfusion of red blood cells: The reality of a government emergency hospital. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2013;35(4):263–7.
6. Roberto Barba Evia J, del Carmen Suárez Monterrosa E. Transfusión de paquete globular. Del beneficio clínico real a la inadecuada prescripción [Internet]. Vol. 62, Rev Latinoam Patol Clin Med Lab. 2015. Available from: [www.medigraphic.com/patologiaclinica](http://www.medigraphic.com/patologiaclinica)[www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)
7. Genaro P, Ponce S. Prescripción inapropiada de transfusión de concentrados de hematíes Hospital Nacional Arzobispo Loaiza. 2016.
8. Bendezú F. Características epidemiológicas del uso clínico de hemocomponentes Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé. [Lima, Perú]; 2015.
9. Diaz Padilla D, María S, Abreu M, Padrino González M, Fajardo IG, Mariño MU. Caracterización clínico-epidemiológica de la transfusión. Vol. 20, Rev. Ciencias Médicas de Pinar del Río. Noviembre-diciembre. 2016.

10. Farmer SL, Isbister JP. History of transfusion and patient blood management. Research Gate [Internet]. 2014; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/235438545>
11. Giangrande PLF. The history of blood transfusion. Vol. 110, British Journal of Haematology. 2000. p. 758–67.
12. Hart S, Cserti-Gazdewich CN, McCluskey SA. Red cell transfusion and the immune system. Vol. 70, Anaesthesia. 2015.
13. Arora S, Tantia P. Physiology of oxygen transport and its determinants in intensive care unit. Indian Journal of Critical Care Medicine. 2019;23:S172–7.
14. Marcucci C, Madjdpour C, Spahn DR. Physiology, benefits and risks of RBC transfusion. Springer. 2010;505–16.
15. Farkas J. PulmCrit: Fighting refractory ARDS with physiologic jujitsu. PULMCrit. 2016.
16. Salmen M, Hendriksen S, Gorlin J, Leclaire M, Prekker ME. Oxygen delivery during severe anemia when blood transfusion is refused on religious grounds. Vol. 14, Annals of the American Thoracic Society. American Thoracic Society; 2017. p. 1216–20.
17. Greenburg AG. A Physiologic Basis for Red Blood Cell Transfusion Decisions. The American Journal of Surgery. 1995;170:44–8.
18. Fogagnolo A, Taccone FS, Vincent JL, Benetto G, Cavalcante E, Marangoni E, et al. Using arterial-venous oxygen difference to guide red blood cell transfusion strategy. Critical Care. 2020 Apr 20;24(1).
19. Lelubre C, Vincent J-L. Red blood cell transfusion in the critically ill patient. Annals of Intensive Care. 2011 Dec;1(1).
20. Henkelman S, Dijkstra-Tiekstra MJ, de Wildt-Eggen J, Graaff R, Rakhorst G, van Oeveren W. Is red blood cell rheology preserved during routine blood bank storage? Transfusion. 2010 Apr;50(4):941–8.
21. Dean L. Blood transfusions and the immune system. In: Blood Groups and Red Cell Antigens. 2005. p. 1–9.

22. Punt J, Stranford S, Jones P, Owen J. Respuestas efectoras: inmunidad mediada por anticuerpos y por células. In: Kuby Inmunología. 8th ed. Mc Graw Hill; 2020. p. 1–54.
23. Salazar M. Guías para la transfusión de sangre y sus componentes. Pan Am J Public Health. 2003;13(3).
24. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the transfusion of red blood cells. Vol. 7, Blood Transfusion. 2009. p. 49–64.
25. Foukaneli T, Kerr P, Bolton-Maggs PHB, Cardigan R, Coles A, Gennery A, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components. British Journal of Haematology. 2020 Dec 1;191(5):704–24.
26. Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, Cid J, Cohn C, Dunbar NM, et al. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. Vol. 388, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2016. p. 2825–36.
27. Cardigan R, New H v., Tinegate H, Thomas S. Washed red cells: theory and practice. Vol. 115, Vox Sanguinis. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 606–16.
28. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al. Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB\* [Internet]. 2012. Available from: [www.annals.org](http://www.annals.org)
29. Carson JL, Kleinman S. Indications and hemoglobin thresholds for red blood cell transfusion in the adult [Internet]. 2021. Available from: [https://www-uptodate-com.binasss.idm.oclc.org/contents/indications...earch\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1OfficialreprintfromUpToDatewww.uptodate.com](https://www-uptodate-com.binasss.idm.oclc.org/contents/indications...earch_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1OfficialreprintfromUpToDatewww.uptodate.com)
30. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. New England Journal of Medicine. 2013 Jan 3;368(1):11–21.
31. Stucchi M, Cantoni S, Piccinelli E, Savonitto S, Morici N. Anemia and acute coronary syndrome: Current perspectives. Vol. 14, Vascular Health and Risk Management. Dove Medical Press Ltd.; 2018. p. 109–18.

32. Ducrocq G, Calvo G, González-Juanatey JR, Durand-Zaleski I, Avendano-Sola C, Puymirat E, et al. Restrictive vs liberal red blood cell transfusion strategies in patients with acute myocardial infarction and anemia: Rationale and design of the REALITY trial. *Clinical Cardiology*. 2021 Feb 1;44(2):143–50.
33. Deharo P, Ducrocq G, Bode C, Cohen M, Cuisset T, Mehta SR, et al. Blood transfusion and ischaemic outcomes according to anemia and bleeding in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Insights from the TAO randomized clinical trial. *International Journal of Cardiology*. 2020 Nov 1;318:7–13.
34. Bachowski G, et al. A Compendium of Transfusion Practice Guidelines. American Red Cross. 2021.
35. Farhan S, Baber U, Mehran R. Anemia and Acute Coronary Syndrome: Time for Intervention Studies. *Journal of the American Heart Association*. 2016 Nov 1;5(11).
36. Qi X, Romeiro FG, Li Y. Red Blood Cell Transfusion Strategy for Upper Gastrointestinal Bleeding. In: *Transfusion Medicine and Scientific Developments*. InTech; 2017.
37. Chen YC, Hsiao CT, Lin LC, Hsiao KY, Hung MS. The association between red blood cell transfusion and outcomes in patients with upper gastrointestinal bleeding original-contributions. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2018 Mar 1;9(3).
38. Al-Jaghbeer M, Yende S. Blood transfusion for upper gastrointestinal bleeding: Is less more again? *Critical Care*. 2013 Sep 24;17(5).
39. Hamarneh Z, Robinson K, Andrews J, Hunt R, Fraser R. Transfusion strategies in upper gastrointestinal bleeding management: a review of South Australian hospital practice. *Internal Medicine Journal*. 2020 May 1;50(5):582–9.
40. Odutayo A, Desborough MJR, Trivella M, Stanley AJ, Dorée C, Collins GS, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2017 May 1;2(5):354–60.

41. Kherad O, Restellini S, Martel M, Sey M, Murphy MF, Oakland K, et al. Outcomes following restrictive or liberal red blood cell transfusion in patients with lower gastrointestinal bleeding. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2019 Apr 1;49(7):919–25.
42. Oakland K, Chadwick G, East JE, Guy R, Humphries A, Jairath V, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: Guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. BMJ Publishing Group; 2019.
43. Bergamin FS, Almeida JP, Landoni G, Galas FRBG, Fukushima JT, Fominskiy E, et al. Liberal versus restrictive transfusion strategy in critically III oncologic patients: The transfusion requirements in critically III oncologic patients randomized controlled trial. *Critical Care Medicine*. 2017 May 1;45(5):766–73.
44. Estcourt LJ, Malouf R, Trivella M, Fergusson DA, Hopewell S, Murphy MF. Restrictive versus liberal red blood cell transfusion strategies for people with haematological malignancies treated with intensive chemotherapy or radiotherapy, or both, with or without haematopoietic stem cell support. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
45. Higuchi S, Hata N, Shibata S, Hirabuki K, Suda T, Honda K, et al. Clinical impact of red blood cell transfusion on adverse clinical events in acute heart failure patients with anemia. *International Journal of Cardiology*. 2021 Feb 1;324:102–7.
46. Grote Beverborg N, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Anemia in Heart Failure: Still Relevant? Vol. 6, *JACC: Heart Failure*. Elsevier Inc.; 2018. p. 201–8.
47. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, et al. Liberal or Restrictive Transfusion in High-Risk Patients after Hip Surgery. *New England Journal of Medicine*. 2011 Dec 29;365(26):2453–62.
48. Garty M, Cohen E, Zuchenko A, Behar S, Boyko V, Iakobishvili Z, et al. Blood transfusion for acute decompensated heart failure-friend or foe? *American Heart Journal*. 2009 Oct;158(4):653–8.
49. Suddock J, Crookston K. *Transfusion reactions*. StatPearls Publishing. 2021.

50. Knollmann-Ritschel BEC, Regula DP, Borowitz MJ, Conran R, Prystowsky MB. Pathology Competencies for Medical Education and Educational Cases. *Academic Pathology*. 2017;4.
51. Adkins BD, Lawicki S, Johnson M, Eichbaum Q. Mild Allergic Transfusion Reactions. *American Journal of Clinical Pathology*. 2019 Feb 4;151(3):344–8.
52. Webb C, Norris A, Hands K. An acute transfusion reaction. *Clinical Medicine* [Internet]. 2018;18(1):95–7. Available from: <http://hospital.blood.co.uk/>
53. Strobel E. Hemolytic transfusion reactions. Vol. 35, *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2008. p. 346–53.
54. Pelletier J. Infectious Complications of Transfusion of Blood Components. In: *Clinical Principles of Transfusion Medicine*. 2018. p. 85–92.
55. Carson JL, Triulzi DJ, Ness PM. Indications for and Adverse Effects of Red-Cell Transfusion. *New England Journal of Medicine*. 2017 Sep 28;377(13):1261–72.
56. Roubinian N. TACO and TRALI: biology, risk factors, and prevention strategies. *American Society of Hematology*. 2018;585–94.
57. Semple JW, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. Vol. 133, *Blood*. American Society of Hematology; 2019. p. 1840–53.
58. van den Akker TA, Grimes ZM, Friedman MT. Transfusion-Associated Circulatory Overload and Transfusion-Related Acute Lung Injury. *American Journal of Clinical Pathology*. 2021 Sep 8;156(4):529–39.
59. 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 Jul 1;59(7):2465–76.
60. Vlaar APJ, Kleinman S. An Update of the Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI): A Proposed Modified Definition and Classification Scheme Definition. Vol. 36, *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. Springer; 2020. p. 556–8.

61. Guo K, Ma S. The Immune System in Transfusion-Related Acute Lung Injury Prevention and Therapy: Update and Perspective. Vol. 8, *Frontiers in Molecular Biosciences*. Frontiers Media S.A.; 2021.
62. Zerra PE, Josephson CD. Delayed Hemolytic Transfusion Reactions. In: *Transfusion Medicine and Hemostasis* [Internet]. Elsevier; 2019. p. 397–400. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128137260000647>
63. Youssef LA, Spitalnik SL. Transfusion-related immunomodulation: A reappraisal. Vol. 24, *Current Opinion in Hematology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 551–7.
64. van den Bossche J, O'Neill LA, Menon D. Macrophage Immunometabolism: Where Are We (Going)? Vol. 38, *Trends in Immunology*. Elsevier Ltd; 2017. p. 395–406.
65. Grindon AJ, Tomasulo PS, Bergin JJ, Klein HG, Miller JD, Mintz PD. The Hospital Transfusion Committee Guidelines for Improving Practice [Internet]. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/>
66. Vargas Bermúdez Z, Porrás Méndez X, Córdoba Bravo J. Evaluación del cumplimiento de la norma para la transfusión de sangre en un hospital de Costa Rica. *Horiz sanitario*. 2020;19(1):47–57.