



ALCALDÍA MAYOR
DE BOGOTÁ D.C.

Secretaría
Salud

RED DISTRICTAL DE BANCOS DE SANGRE Y SERVICIOS DE TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA

PROGRAMA DE HEMOVIGILANCIA

Un logo centralizado que muestra una gota de sangre con un cuerpo humanoide, incluyendo brazos y piernas, en un color gris opaco.

PROTOCOLO PARA EL REPORTE DE REACCIONES ADVERSAS A LA TRANSFUSION SANGUINEA (RAT)

RED SANGRE BOGOTÁ D.C.

Bogotá D.C., Diciembre de 2007



ALCALDÍA MAYOR
DE BOGOTÁ D.C.

Secretaría
Salud

PROTOCOLO PARA EL REPORTE DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A TRANSFUSION SANGUINEA (RAT)

Autores

OSCAR ANDRES PEÑUELA BRICEÑO
Médico, Master en Fisiología
Referente Programa de Hemovigilancia
oapenuela@saludcapital.gov.co

SONIA ESPERANZA REBOLLO SASTOQUE
Bacterióloga, Master en Epidemiología
Coordinación Red Distrital Bancos de Sangre
y Servicios de Transfusión Sanguínea
serebollo@saludcapital.gov.co

Agradecimientos

Directores y Coordinadores de Bancos de Sangre de Bogotá
Directores y Coordinadores de Servicios de Transfusión Sanguínea de Bogotá

Apoyo Técnico Informático

CLAUDIA JUDITH LARA CASTILLO



RED SANGRE BOGOTÁ D.C.

PRESENTACIÓN

La terapia transfusional está fundamentada en una contundente evidencia científica en el mundo. Aunque cada vez son mayores los avances, investigaciones y desarrollos en busca de alternativas a la transfusión de componentes y derivados de la sangre, no cabe duda, que por muchos años más, la base para la obtención de estos recursos terapéuticos seguirá siendo la donación de sangre total o por métodos de obtención mecánica de uno o más componentes sanguíneos.

El tema de la seguridad transfusional sigue siendo muy sensible y causa preocupación dentro de los sistemas sanitarios, los entes gubernamentales y la comunidad en general debido a los riesgos, especialmente infecciosos, que todavía puede ocasionar la terapia transfusional. Razón por la cual, el desarrollo de un Programa de Hemovigilancia es imperativo como elemento que refuerza los logros que hoy se han alcanzado para obtener el mayor beneficio terapéutico con el mínimo riesgo posible.

La transfusión sanguínea es la última etapa de la cadena transfusional, donde se ponen en evidencia o se detectan las fallas o errores cometidos en las etapas previas, con el agravante de causar lesiones o grave daño, al receptor, sean estas fallas independientes a los riesgos propios de la terapia transfusional, los originados por la idiosincrasia biológica de cada paciente y a riesgos aún desconocidos, especialmente de tipo infeccioso.

En este marco, la robustez de un Programa de Hemovigilancia deberá permitir, a través de su estructura, organización y funcionamiento, identificar e intervenir oportuna y eficazmente las fallas y riesgos en la terapia transfusional y atenuar y eliminar su impacto en los receptores.

Al respecto, la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá está realizando grandes esfuerzos en la construcción de procesos unificados y estandarizados que enriquezcan el quehacer de todos y cada uno de los actores que conforman la Red Distrital de Bancos de Sangre y Servicios de Transfusión Sanguínea, en busca de la seguridad sanguínea que beneficie, en primera instancia, al paciente que requiere de terapia transfusional para mejorar, mantener o salvar su vida y, en segunda instancia, a los profesionales de la salud que con su sentir ético profesional desean ofrecer la mejor atención a todas aquellas personas que ponen su vida en manos de ellos.

En el marco del Programa de Hemovigilancia del Distrito Capital, el protocolo para el reporte de reacciones adversas a la transfusión sanguínea (RAT), se ofrece como una herramienta útil para orientar el abordaje de las RAT en el ámbito hospitalario y favorecer la recolección de la información en forma sistematizada, su análisis estadístico y caracterización clínico epidemiológica. Por otro lado, es un aporte para la gestión administrativa y académica que apunta a la seguridad y efectividad de la cadena transfusional, porque permite identificar elementos por mejorar, mantener y fortalecer en el buen uso de la sangre y hemocomponentes, en los servicios transfusionales de la ciudad.



TABLA DE CONTENIDO

1. GENERALIDADES	
a. Descripción del evento.....	6
b. Características epidemiológicas.....	7
2. DEFINICIONES DE CASO	8
I. REACCIONES TRANSFUSIONALES AGUDAS NO INFECCIOSAS.....	8
II. REACCIONES TRANSFUSIONALES TARDÍAS NO INFECCIOSAS.....	9
III. ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR LA TRANSFUSIÓN.....	9
3. FUENTES DE INFORMACIÓN.....	9
4. INTERVENCIONES.....	9
4.1. Intervención individual Institucional.....	9
a. Atención y análisis de la RAT.....	9
b. Notificación.....	10
c. Diligenciamiento del formato para el reporte de RAT.....	11
d. Análisis y clasificación de la Reacción.....	12
e. Retroalimentación.....	13
4.2. Intervención colectiva.....	13
5. INDICADORES A ANALIZAR.....	14
6. ANEXO 1.....	15
I. REACCIONES TRANSFUSIONALES AGUDAS NO INFECCIOSAS.....	15
a. Reacciones febriles no hemolíticas.....	15
b. Reacciones alérgicas.....	16
c. Reacciones hemolíticas agudas.....	17
d. Hemólisis no inmune.....	19
e. Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI).....	19
f. Sobrecarga circulatoria.....	20
g. Reacciones metabólicas.....	21
h. Reacciones hipotensoras.....	21
II. REACCIONES TRANSFUSIONALES TARDIAS NO INFECCIOSAS.....	22
a. Reacciones hemolíticas tardías.....	22
b. Púrpura postransfusional.....	22
c. Enfermedad injerto contra hésped.....	23
d. Efectos inmunomoduladores de la transfusión.....	24
e. Sobrecarga de hierro.....	24



III. INFECCIONES TRANSMITIDAS POR LA TRANSFUSION (TTI).....	25
a. Contaminación bacteriana de componentes sanguíneos	25
b. Infecciones virales.....	26
c. Otras infecciones	29
RESUMEN DEL ANEXO 1.....	31
Tabla 1. Signos y síntomas presentados durante las RAT.....	32
Tabla 2. Signos y síntomas presentados en las RAT.....	33
Tabla 3. Categorías y manejo de las RAT.....	34
Tabla 4. Riesgo de infección por la transfusión de sangre.....	35
Tabla 5. Riesgos no infecciosos asociados con la transfusión de sangre.....	36
ANEXO 2. FORMATO PARA EL REPORTE DE RAT.....	37
ANEXO 3. ALGORITMO PARA EL REPORTE DE RAT.....	39
ANEXO 4. GUIA PARA LA INVESTIGACIÓN DE UN CASO PROBABLE DE INFECCIÓN VIRAL TRANSMITIDA POR LA TRANSFUSIÓN (TTI)...	40
- Lista de chequeo para trazabilidad en el banco de sangre.....	42
- Lista de chequeo para trazabilidad en el servicio transfusional.....	44
- Entrevista con el donante de sangre asociado con el caso.....	46
- Algoritmo de investigación de caso probable de TTI.....	48
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49



PROTOCOLO PARA EL REPORTE DE REACCIONES ADVERSAS A LA TRANSFUSIÓN

1. Generalidades

a. Descripción del evento

La transfusión de sangre es una herramienta terapéutica muy útil en la práctica médica actual y aunque su papel es salvar vidas, no está libre de riesgos. Las complicaciones pueden ser clasificadas como agudas, tardías e infecciosas, y es difícil determinar el valor global del riesgo asociado a la transfusión. Los efectos adversos que se presentan durante o poco tiempo después de la transfusión ocurren en el 1 y 3 por ciento de las ocasiones. La incidencia de efectos a largo plazo es más variable, porque su probabilidad depende, entre otras cosas, de la prevalencia de las enfermedades transmisibles en la población de donantes, de la historia natural de la enfermedad del paciente receptor, del seguimiento médico del paciente, entre otros.

Se ha estimado que al menos 20% de las transfusiones presentan alguna clase de reacción adversa, y el 0.5% de ellas son consideradas serias o severas. A pesar del gran impacto social, económico y de salud que implica lo anterior, hasta ahora no se cuenta en Colombia con un sistema de alerta y notificación que identifique el problema en los servicios transfusionales, lo analice y por su puesto ponga en marcha medidas para mitigar o prevenir su aparición. El concepto de Hemovigilancia resume dichas actividades y se convierte en una poderosa herramienta que ayudará a mejorar la seguridad en el uso de productos y derivados sanguíneos.

Las reacciones transfusionales constituyen un variado grupo de eventos clínicos que se presentan usualmente durante o inmediatamente después de una transfusión de sangre o de alguno de sus derivados. Algunas reacciones constituyen eventos clínicos que se presentan a largo plazo y que afectan la salud del receptor de manera crónica.

Una reacción adversa transfusional (RAT) es una respuesta indeseada e imprevista asociada a la transfusión de sangre o sus derivados que se presenta durante o después de la transfusión y afecta la seguridad del receptor. Las RAT se pueden asociar con la calidad o seguridad de los componentes sanguíneos, o bien, con factores propios de cada paciente, de manera que el mismo componente sanguíneo al ser transfundido a otro receptor, no causaría problema alguno.

En el primer caso, la RAT está causada por una desviación en los procedimientos, regulaciones y leyes operativas estándar relacionadas con la recolección, procesamiento, almacenamiento y distribución de la sangre y usualmente se atribuyen a errores humanos o de los sistemas o dispositivos empleados en la cadena transfusional. El segundo caso lo constituyen las respuestas inesperadas que se presentan en el receptor de sangre o sus derivados y que se describen a lo largo de este protocolo.



b. Características epidemiológicas

El Programa de Hemovigilancia francés publicó recientemente los siguientes resultados del año 2003:

- La trazabilidad general de componentes sanguíneos transfundidos fue de 99% (Desviación Estándar 6.47).
- Se reportaron 6933 reacciones adversas, de las cuales 42% tenían una fuerte asociación con la transfusión.
- 65% de los eventos fueron reacciones transfusionales agudas y 35% retardadas.
- 50% de las RAT agudas fueron alérgicas y 22% febriles no hemolíticas.
- 98.5% de las RAT tardías fueron inmunizaciones a eritrocitos.

Después de 12 años de Hemovigilancia obligatoria en Francia, los reportes permiten concluir:

1. Entre los incidentes reportados, el daño pulmonar asociado a transfusión (TRALI), la sobrecarga de volumen, la contaminación bacteriana y la incompatibilidad ABO son concernientes a la labor médica.
2. Algunas RAT como el TRALI, las infecciones transmitidas por transfusión y la incompatibilidad ABO son mejor diagnosticadas y manejadas.
3. Desde que se implementó el sistema de hemovigilancia, la incidencia de las RAT se ha reducido significativamente.
4. Se han actualizado y mejorado los estándares relacionados con los procedimientos de vigilancia de infecciones asociadas con la transfusión y con los procesos de compatibilidad transfusional.

Por otro lado, el programa Serious Hazards of Transfusion (SHOT) del Reino Unido, donde la notificación de las RAT es voluntaria, reporta los siguientes resultados del Sistema de Hemovigilancia de los últimos seis años:

- 64% de los eventos reportados como RAT fueron ocasionados por transfusión de sangre incorrecta. En más de la mitad de los casos, la causa de ello fue la confusión de las muestras al momento de la recolección y procesamiento.
- 85% de los pacientes que recibieron sangre equivocada sobrevivió sin morbilidad alguna. Sin embargo, 15 pacientes (1.5%) fallecieron en el transcurso de seis años.
- Dentro de las complicaciones inmunológicas menos frecuentes se encuentra la enfermedad injerto contra huésped asociada a la transfusión (13 casos en 6 años). Es notable que la mortalidad asociada es del 100%.
- La incidencia de transmisión de infecciones virales asociadas con la transfusión se ha mantenido baja desde 1995, lo cual es congruente con la efectividad de los sistemas de hemovigilancia para capturar a donantes de alto riesgo.

Sin lugar a dudas, el sistema de hemovigilancia SHOT ha conseguido importantes logros en el sistema de salud inglés como:



- Implementación de las pruebas obligatorias para los virus de la hepatitis C y HTLV-1 a través de la detección de ácidos nucleicos, lo cual ha disminuido considerablemente los periodos de ventana inmunológica.
- Implementación de la leucorreducción universal de los componentes celulares como resultado del hallazgo en el tejido linfoide del príon PrPsc implicado en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.
- Desarrollo de nuevos estándares que regulan la administración correcta de los componentes y productos sanguíneos.
- Alerta al sistema de salud con referencia a enfermedades mortales derivadas del uso de la transfusión, como la enfermedad de injerto contra huésped asociada a la transfusión.
- Programas de educación continuada y capacitación del personal médico y paramédico relacionado con la transfusión de componentes sanguíneos acerca de las RAT y la forma de detección.
- El desarrollo de guías sobre las indicaciones para prescribir los productos sanguíneos adecuadamente.

En Colombia no existe información estadística que dé cuenta de la casuística de las RAT. En Bogotá, entre los años 2004 y 2005, los servicios transfusionales registraron 615.303 hemocomponentes transfundidos y 837 casos de RAT, de las cuales 93% fueron inmediatas, 7% tardías. Con respecto a la severidad, 80.1% leves, 17.9% moderadas y 1.96% severas, pero la información es limitada e imprecisa.

2. DEFINICIONES DE CASO

Para efecto de la vigilancia de las RAT se considerarán las siguientes categorías, descritas detalladamente en el Anexo 1.

I. REACCIONES TRANSFUSIONALES AGUDAS NO INFECCIOSAS

- Reacciones febriles no hemolíticas
- Reacciones alérgicas
- Reacciones hemolíticas agudas
- Hemólisis no inmune
- Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)
- Sobrecarga circulatoria
- Reacciones metabólicas
 - ✓ Toxicidad por citrato
 - ✓ Hipotermia
 - ✓ Hiperkalemia e hipokalemia
- Reacciones hipotensoras



II. REACCIONES TRANSFUSIONALES TARDÍAS NO INFECCIOSAS

- a. Reacciones hemolíticas tardías
- b. Púrpura postransfusional
- c. Enfermedad injerto contra huésped
- d. Efectos inmunomoduladores de la transfusión
- e. Sobrecarga de hierro

III. ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR LA TRANSFUSIÓN

- a. Contaminación bacteriana de los componentes sanguíneos
- b. Infecciones virales
 - ✓ Hepatitis
 - ✓ Virus de la inmunodeficiencia humana
 - ✓ Virus linfotrópico humano (HTLV)
 - ✓ Citomegalovirus
 - ✓ Virus de Epstein Barr
 - ✓ Herpes virus 6 y 8
 - ✓ Parvovirus
- c. Otras infecciones
 - ✓ Sífilis
 - ✓ Encefalopatías espongiiformes
 - ✓ Malaria
 - ✓ Chagas

3. FUENTES DE INFORMACIÓN

La principal fuente de información de RAT es la historia clínica del paciente.

4. INTERVENCIONES

El análisis de toda RAT, así como las recomendaciones y seguimiento, tiene por lo menos dos instancias:

4.1. Intervención Individual institucional

a. Atención y análisis de la RAT

La cual se resume en:

- Manejo médico individual de la RAT, de acuerdo con las guías institucionales.



- En todo caso que lo amerite y de manera especial para las reacciones hemolíticas, se debe tomar las siguientes muestras para estudio de la RAT y enviar al laboratorio del servicio transfusional o al banco de sangre, con un breve resumen clínico del paciente:
 - Alícuota de sangre (10 cm³) con anticoagulante (EDTA)
 - Alícuota de sangre (10 cm³) sin anticoagulante
 - Muestra de orina posreacción
 - Enviar el remanente del producto transfundido y el equipo de transfusión.
- Establecimiento de estrategias de prevención particulares para cada paciente, dependiendo del tipo de RAT presentada y de los antecedentes al respecto.
- Designación de un grupo de trabajo (comité transfusional) para el análisis de los casos en los primeros 30 días de ocurrido el evento.

b. Notificación

- A partir de la captación de un caso de RAT, se debe realizar la notificación inmediata e individual al comité transfusional de la institución respectiva.
- Para el caso de las RAT severas o que hayan culminado con la muerte del paciente, se debe realizar notificación o reporte inmediato al banco de sangre proveedor del producto asociado con la RAT y a la Secretaría Distrital de Salud –Red Distrital de Bancos de Sangre y Servicios de Transfusión Sanguínea-, a través de los correos electrónicos serebollo@saludcapital.gov.co, oapenuela@saludcapital.gov.co, o al teléfono 3649090 extensión 9744.
- La notificación se realizará utilizando el formato para el reporte de la RAT (Anexo 2), diligenciando inicialmente, como mínimo, la información solicitada en los numerales del 1 al 10.
- Mensualmente, junto con el informe estadístico mensual que se envía a la Secretaría Distrital de Salud – Red Distrital de Bancos de Sangre y Servicios de Transfusión Sanguínea -, se anexarán cada uno de los formatos diligenciados de las RAT que se presentaron durante el mes que se está informando (leves, moderas, severas o culminadas con muerte del paciente).
- La actualización de la información y complemento de los numerales 11 al 15 del formato del reporte de RAT se deben realizar entre los 30 días posteriores al primer reporte, de acuerdo con los resultados de la investigación y del análisis institucional del caso, realizado en el marco del comité de transfusión sanguínea de la institución.
- La actualización consiste también en confirmar la información registrada a la Secretaría Distrital de Salud a través del reporte estadístico que se realizó en el mes o meses anteriores con los datos complementarios en el formato específico de reporte de RAT, de acuerdo con el resultado del análisis institucional y que no alcanzó a ser enviado en un informe anterior.



- Cuando se trate de RAT tardías no infecciosas y de infecciones transmitidas por la transfusión, la notificación del caso se realizará en el momento en que sean identificadas; lo cual puede suceder a través de los diferentes servicios de una institución de salud. El profesional que identifique el caso tiene el deber ético y profesional de comunicar este hallazgo al programa de Hemovigilancia a través de diferentes conductos tales como los comités de transfusión sanguínea, oficinas de epidemiología, comités de vigilancia epidemiológica, entre otros.
- Para el caso de los pacientes que por su condición clínica no puedan referir síntomas de RAT (v. gr. UCI, anestesiados) solamente se incluirán los signos identificados por el personal de salud, en cada uno de los casos.

c. Diligenciamiento del formato para el reporte de RAT

- El objetivo del formato unificado para el registro de las RAT es recolectar información útil sobre el proceso de transfusión de sangre y sus derivados en todo caso donde se sospeche o evidencie una reacción adversa transfusional. Se debe proporcionar elementos para el análisis de la situación que permitan llegar a una clasificación del caso, así como orientar y conocer los puntos críticos para generar estrategias de prevención de las RAT.
- El profesional encargado del servicio de medicina transfusional puede diligenciar El formato hasta el numeral 5. El médico responsable de la transfusión del hemocomponente lo diligenciará a partir del numeral 6. A partir del numeral 11, el formato deberá ser diligenciado en el marco del comité transfusional de la institución en donde se presentó el caso.
- Cuando en un paciente se transfunda más de un componente sanguíneo y se manifieste una reacción adversa transfusional, todas las unidades transfundidas deben ser relacionadas en el numeral 7 del formato y ser sujetas al análisis o trazabilidad individual.
- Los datos del laboratorio (numeral 9 del formato) son fundamentales para el análisis del caso de RAT, los cuales incluyen pruebas pretransfusionales y postransfusionales. Se recomienda que los resultados se escriban siempre en letras (positivo, negativo) y se evite el uso de los signos (-) ó (+).
- Una vez analizado el caso, y en el marco del Comité de Transfusión Sanguínea, los numerales 14 y 15 del formato de RAT deberán quedar diligenciados; esto permitirá identificar puntos críticos susceptibles por mejorar y que se relacionan con la calidad de la prestación del servicio de salud.
- Es recomendable, si el caso clínico lo amerita, que cada ficha sea acompañada de la respectiva epícrisis del paciente y de datos complementarios del laboratorio.
- Cada ficha diligenciada corresponde a un caso de RAT. Si el paciente presenta más de una RAT, se debe llenar el número correspondiente de formatos.



d. Análisis y clasificación de la reacción

La investigación y análisis de las RAT se realiza con base en el formato de registro de RAT (anexo 2), teniendo en cuenta los siguientes conceptos:

1. *Trazabilidad*: Identificación plena de los componentes sanguíneos que permite hacer un seguimiento completo de toda la cadena transfusional. Sin este elemento, los reportes de RAT se convierten simplemente en la observación anecdótica de casos clínicos, sin ninguna repercusión en la práctica transfusional. El numeral 7 del formato posibilita dicho concepto.
2. *Severidad de la RAT* (numeral 10 del formato):

LEVE: cuando no se pone en peligro la vida del paciente y la morbilidad es limitada (reacciones alérgicas cutáneas, fiebre y escalofrío, entre otros.)

MODERADA: cuando se presenta morbilidad a largo plazo con o sin riesgo para la vida del paciente (hepatitis B, C, VIH, hemólisis tardía, entre otros.)

SEVERA: cuando se pone en riesgo la vida del paciente de forma inmediata (hemólisis aguda, enfermedad injerto contra huésped, sepsis, entre otros.)

MUERTE

NO DETERMINADA: si la clasificación de la severidad de la RAT queda en este rango, está dando indicio de poca observación del proceso de la transfusión y deficiencia en el seguimiento, análisis e investigación del caso, por parte del personal de salud responsable del paciente.

3. *Imputabilidad de la RAT* (numeral 11 del formato)

Se define como la asociación causal entre la transfusión de sangre o sus derivados y la presentación de la reacción adversa. Se han establecido cuatro grados de imputabilidad:

GRADO 0: Excluida, cuando toda la evidencia clínica indica que la transfusión no es la causa de la reacción adversa transfusional. Es decir, es concluyente que hubo otro u otros factores que causaron las manifestaciones clínicas en el paciente.

GRADO 1: Posible (que puede ser), cuando la evidencia no permite establecer que la transfusión es la causa de la reacción adversa, sino que pueden existir, con la misma posibilidad, otra u otras causas relacionadas con el evento.

GRADO 2: Probable (verosímil, que se funda en razón prudente, que se puede probar), cuando la evidencia se inclina claramente hacia la transfusión como causa de la reacción adversa transfusional, aunque existen, en una probabilidad menor, otra u otras causas.



GRADO 3: Definitiva, cuando la evidencia es concluyente para atribuir a la transfusión de sangre o sus derivados como causa de la reacción adversa transfusional.

NO EVALUABLE: no existen datos suficientes para determinar que la reacción adversa está relacionada con la administración del producto sanguíneo. Esta situación está dando indicio de poca observación del proceso de la transfusión, deficiencia en el seguimiento, análisis e investigación del caso, por parte del personal de salud responsable del paciente.

4. *Clasificación de la RAT (definición de caso o numeral 12 del formato).* Se establecerá de acuerdo con lo relacionado en el numeral 2, que se complementa en el anexo 2 del presente documento.
5. *La localización de la causa de la RAT dentro de la cadena transfusional (numeral 14 del formato),* se refiere a la ubicación que tiene el evento dentro del proceso transfusional en el sentido definido como "vena-vena": selección, recolección, procesamiento, almacenamiento, distribución, identificación de la unidad-receptor, durante la transfusión o postransfusión.
6. *Elaboración de un plan de mejoramiento institucional de acuerdo con la situación encontrada (numeral 15 del formato).*

e. Retroalimentación

Todos y cada uno de los resultados del análisis de las RAT deben ser divulgados al personal de salud involucrado en el caso y a los demás profesionales de la institución que participan en la atención, prevención y control.

4.2 Intervención Colectiva

- a. Auditoría clínica transfusional. Pretende la discusión, generación y aplicación de guías, estándares o protocolos institucionales encaminados a utilizar de manera racional la sangre y sus derivados, así como a tener un enfoque terapéutico y preventivo eficaz y pertinente en las RAT.
- b. Presentación de hallazgos de análisis de RAT en el marco de reuniones académicas institucionales, comités técnico-científicos, comités técnico-administrativos y todos aquellos otros espacios donde se pueda llegar a acuerdos, consensos y toma decisiones en pro de la prevención y el control de los factores determinantes y puntos críticos asociados con las RAT dentro de la institución.
- c. Hacer partícipes a las oficinas de docencia e investigación de cada institución en la discusión académica multidisciplinaria de la Hemovigilancia y casos de RAT.



- d. Presentación y discusiones de análisis de casos de RAT, en el marco de reuniones técnico administrativas y académicas de la Red Distrital de Bancos de Sangre y Servicios de Transfusión sanguínea.
- e. Capacitación académica y técnica al personal de salud de los bancos de sangre y los servicios de transfusión sanguínea involucrado en toda la cadena transfusional.

5. INDICADORES A ANALIZAR

- % RAT o Índice de RAT en la institución:

$$\frac{\# \text{ RAT en un periodo analizado} \times 100}{\# \text{ unidades transfundidas en el periodo analizado}}$$

- Proporción de RAT por definición de caso:

$$\frac{\# \text{ de cada tipo de RAT en un periodo analizado}}{\# \text{ total de RAT presentadas en el periodo analizado}}$$

- % RAT por grado de severidad:

$$\frac{\# \text{ de eventos leves, moderados, severos o muerte por RAT en un periodo analizado} \times 100}{\# \text{ RAT presentadas en el periodo analizado}}$$

- Proporción por grado de imputabilidad:

$$\frac{\# \text{ RAT imputabilidad grado 0, 1, 2 ó 3 en un periodo analizado}}{\# \text{ total de RAT en el periodo analizado}}$$

- % RAT por componente sanguíneo:

$$\frac{\# \text{ RAT presentadas por tipo de hemocomponente trasfundido} \times 100}{\# \text{ total de RAT de todos los Hemocomponentes transfundidos}}$$

- Mortalidad asociada con RAT:

$$\frac{\# \text{ RAT que condujeron a la muerte del paciente en un periodo} \times 100}{\# \text{ total de RAT presentadas en el periodo analizado}}$$



ANEXO 1

I. REACCIONES TRANSFUSIONALES AGUDAS NO INFECCIOSAS

a. Reacciones febriles no hemolíticas

Una reacción transfusional no hemolítica se define como un incremento en la temperatura corporal de más de 1°C con respecto a la temperatura de base al iniciar la transfusión (1). La fiebre puede estar acompañada de escalofrío o temblor. Los síntomas secundarios incluyen cefalea, náuseas y vómito, pero éstos no constituyen por sí mismos una reacción febril sin un incremento de la temperatura.

Los síntomas se presentan usualmente durante la transfusión, pero pueden aparecer hasta 1 hora después del procedimiento. La reacción febril no hemolítica no es un evento que amenace la vida del paciente, pero su reconocimiento temprano es importante para excluir otras causas de fiebre. El diagnóstico diferencial incluye las reacciones hemolíticas, la contaminación bacteriana, el daño pulmonar agudo asociado a la transfusión (TRALI) y las enfermedades de base causantes de fiebre.

Las reacciones febriles no hemolíticas aparecen en el 0.5% - 6% de las transfusiones de eritrocitos. Las receptoras multíparas y los pacientes multitransfundidos tienen una mayor frecuencia de presentación de la entidad. Con respecto a los pacientes que reciben plaquetas, las reacciones febriles no hemolíticas se presentan en el 1 - 38% de ellos. La mayoría de las reacciones son entidades benignas (2).

Muchas de las reacciones febriles a eritrocitos son el resultado de la interacción entre los anticuerpos presentes en el plasma del receptor y los antígenos presentes en los linfocitos, granulocitos o plaquetas transfundidos. Existe un umbral de leucocitos residuales necesarios para desencadenar la reacción febril (5×10^6 /bolsa). La evidencia que presenta que la leucorreducción universal de los componentes sanguíneos disminuye la incidencia de reacciones febriles no es concluyente (3, 4).

Se ha presentado que algunas reacciones febriles no hemolíticas, especialmente asociadas a la transfusión de plaquetas, están causadas por la infusión de citoquinas acumuladas en la bolsa durante el almacenamiento y que proceden de los leucocitos remanentes.

El manejo de las reacciones febriles no hemolíticas debe incluir la suspensión inmediata de la transfusión. Es importante descartar los diagnósticos diferenciales, especialmente las reacciones hemolíticas y la contaminación bacteriana. El cuadro febril usualmente es autolimitado al cabo de 2 ó 3 horas. Se puede administrar algún antipirético, como el acetaminofén (500 mg). La administración de aspirina está contraindicada por su efecto sobre la función plaquetaria. Los temblores severos se pueden controlar, dependiendo de la condición clínica de base del paciente, con meperidina (25 mg IV).

Es controversial la decisión de reiniciar la transfusión después de haber hecho el diagnóstico de la reacción febril no hemolítica. El principal argumento a favor de reiniciar el procedi-



miento es la reducción en el número de donantes expuestos, especialmente para el caso de la transfusión de plaquetas.

De otro lado, la posibilidad de la presentación de una reacción febril hemolítica o una contaminación bacteriana aún no identificadas, está en contra de reiniciar la transfusión. La decisión, entonces, debe ser tomada de acuerdo con la condición clínica del paciente y de los protocolos de cada servicio de transfusión sanguínea.

b. Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas leves (urticaria) constituyen un cuadro clínico frecuente en los pacientes transfundidos. Pueden ocurrir con el uso de cualquier componente sanguíneo, incluyendo eritrocitos antólogos (5). Generalmente se presentan como cuadros de urticaria o ampollas eritematosas, pruriginosas y circunscritas que aparecen en el cuello y la parte superior del tórax. No suelen acompañarse de fiebre ni de otra reacción adversa.

Aproximadamente, el 10% de las reacciones alérgicas se presentan con manifestaciones pulmonares. Cuando se compromete la vía aérea superior, por edema laríngeo, aparece estridor. El compromiso de la vía aérea inferior se asocia, por su parte, a broncoconstricción, disnea, cianosis, dolor torácico y ansiedad.

El diagnóstico diferencial de las reacciones transfusionales alérgicas incluye las reacciones medicamentosas, la alergia al látex o al esparadrapo, las condiciones alérgicas subyacentes como asma y las reacciones transfusionales como el TRALI y la sobrecarga de volumen.

El otro espectro de reacciones alérgicas lo constituye la anafilaxia, en la cual aparecen signos y síntomas sistémicos que incluyen hipotensión, pérdida de conciencia y choque. La mayoría de las manifestaciones incluyen lesiones cutáneas como urticaria, rubor, erupciones, angioedema, obstrucción de la vía aérea, tos, estridor, dolor torácico, disnea, dolor abdominal, náuseas, vómito, diarrea, taquicardia, arritmias y paro cardiorrespiratorio (6). La fiebre es un signo ausente, lo cual permite ayudar a diferenciar las reacciones alérgicas de las reacciones hemolíticas, la contaminación bacteriana y el TRALI.

Las reacciones alérgicas se atribuyen a la exposición a sustancias solubles en el plasma del donante que se unen con anticuerpos preformados de tipo Ig E sobre la superficie de los mastocitos, lo cual causa la liberación de histamina. Lo anterior, se apoya en el hecho que estas reacciones tienden a recurrir en un receptor previamente afectado y que son prevenidas por la remoción del plasma de los componentes celulares.

Se han reportado reacciones que cursan con hipotensión y que remedan las reacciones alérgicas, específicamente en pacientes que consumen medicamentos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y que además reciben albúmina. Se cree que estas reacciones se deben al efecto tanto de la inhibición del catabolismo de la bradiquinina por los inhibidores de la ECA, como a su activación por los bajos niveles de precalicreína (un fragmento del factor de Hageman) de la albúmina.

Las reacciones alérgicas con urticaria se presentan en el 1% a 3% de las transfusiones. La incidencia de reacciones anafilácticas es mucho menor y se calcula en 1 en 20000 a 50000 unidades. Algunos datos sugieren que la anafilaxia es más común como complicación de

las transfusiones de plasma o plaquetas que en las de eritrocitos. Las tasas de mortalidad reportadas por la FDA equivalen a 1 por año.

Con respecto al tratamiento es importante señalar que si la urticaria es la única manifestación de la reacción alérgica, la transfusión se puede suspender temporalmente mientras se administra un antihistamínico (difenilhidramina, 50 mg). Cuando la sintomatología cede se puede reiniciar la transfusión.

De otro lado, si el paciente desarrolla urticaria severa, angioedema, síntomas respiratorios o gastrointestinales o hipotensión, se debe suspender la transfusión. En este caso, es necesario iniciar la reposición de líquidos y considerar la administración de adrenalina (1:1000) en una dosis subcutánea inicial de 0.3 mL a 0.5 mL. La dosis se puede repetir a los 10 minutos.

En cuadros severos considerar la administración de adrenalina (1:10000) intravenosa. Se debe iniciar la suplencia de oxígeno y si la obstrucción de la vía aérea es considerable, la intubación endotraqueal. Los agonistas beta 2 y la teofilina pueden ser de ayuda en casos de broncoespasmo. En cualquier caso, está contraindicado reiniciar la transfusión.

Una forma de prevenir las reacciones alérgicas en pacientes que frecuentemente experimentan urticaria consiste en la medicación con antihistamínicos o corticoides media hora antes de la transfusión. Si esto no es suficiente, está indicado el uso de componentes celulares lavados o congelados. Para el caso de los pacientes que han experimentado reacciones alérgicas y que son además deficientes de Ig A o tienen anticuerpos anti-Ig A, se indica el uso de componentes sanguíneos provenientes de donantes carentes de Ig A.

c. Reacciones hemolíticas agudas

Las reacciones hemolíticas agudas se presentan dentro de las primeras 24 horas de la transfusión. La hemólisis intravascular es mucho más común que la extravascular. Los signos y síntomas incluyen fiebre y escalofríos, náuseas, vómito, disnea, taquicardia, hipotensión, sangrado y hemoglobinuria. La falla renal es una complicación tardía. Se presenta además, dolor en los flancos abdominales, la espalda, el tórax, la cabeza y en el sitio de la infusión. El sangrado inesperado se debe a la coagulación intravascular diseminada que se presenta en ciertos pacientes.

Los hallazgos de laboratorio incluyen hemoglobinuria, aumento de la hemoglobina libre y la actividad de lactato deshidrogenasa, hiperbilirrubinemia y disminución de la haptoglobina. En casos de falla renal aumenta el nitrógeno ureico en sangre y la creatinina. La prueba directa de antiglobulina puede ser positiva con un patrón de campo mixto si se transfundieron eritrocitos incompatibles. La causa más común de una reacción hemolítica aguda es la incompatibilidad ABO.

La mortalidad depende del volumen de eritrocitos incompatibles transfundidos. En una revisión de casos clínicos se encontró que si el volumen era inferior a 500 mL no había muertes asociadas con la transfusión, si estaba entre 500 y 1000 mL ascendía al 25%, y si era superior a 1000 mL, la mortalidad llegaba al 44% (7).



El diagnóstico diferencial incluye la anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica congénita, hemólisis no inmune, las hemoglobinopatías, la hemoglobinuria paroxística nocturna, una disfunción de una válvula cardiaca artificial, la hemólisis inducida por medicamentos y algunas infecciones (malaria, clostridium).

Las reacciones hemolíticas más severas se presentan cuando los eritrocitos transfundidos interactúan con anticuerpos preformados en el receptor. Dicha interacción inicia la activación de la vía del complemento, de las citoquinas, de los factores de la coagulación y de los demás elementos de la respuesta inflamatoria sistémica. Se han reportado casos de reacciones severas con la infusión de tan sólo 10 ó 15 mL de eritrocitos (8).

Teniendo en cuenta la masa absoluta de complejos antígeno-anticuerpo, la gran cantidad de citoquinas activadas (IL-1, IL-6, IL-8, TNF) y la liberación masiva de aminas vasoactivas, no es sorprendente que los pacientes entren en choque distributivo rápidamente. La hipotensión causa una respuesta simpática compensatoria que produce vasoconstricción en la circulación esplácnica, pulmonar, capilar y renal, lo cual agrava la isquemia de estos sitios.

Aunque se ha postulado que la hemoglobinuria es la causa de la falla renal en estos pacientes, la hipotensión, la vasoconstricción renal, el depósito de los complejos antígeno-anticuerpo y la formación de trombos en la microvasculatura son factores que también contribuyen al daño renal (2).

Finalmente, la activación de los factores de la coagulación y el consecuente desarrollo de la coagulación intravascular diseminada causan la formación de trombos en la microcirculación y el daño isquémico a los diferentes órganos, el consumo del fibrinógeno, las plaquetas y los factores V y VIII, la activación del sistema fibrinolítico y la generación de los productos de degradación de fibrina. Lo anterior, puede resultar en una diátesis hemorrágica caracterizada por un sangrado incontrolable.

El tratamiento de las reacciones hemolíticas agudas depende de la severidad del cuadro clínico. La transfusión se debe interrumpir inmediatamente, manteniendo siempre el acceso venoso. Se debe confirmar la identificación de la unidad y del paciente. Si se descubre una equivocación en dicha correspondencia, se debe alertar al banco de sangre, porque otro paciente puede estar también en riesgo de recibir el componente equivocado.

El objetivo terapéutico está dirigido al manejo de la hipotensión y a mejorar la perfusión renal y asegurar un adecuado gasto cardiaco y urinario. Pueden ser útiles los diuréticos (furosemida IV 40 – 80 mg) al mejorar el flujo sanguíneo cortical. El uso de heparina, plasma fresco congelado, plaquetas y crioprecipitado es controversial.

Los errores que resultan en la transfusión de unidades incorrectas a los pacientes incorrectos se presentan con una frecuencia que varía entre 1:14 000 a 1: 19 000 transfusiones (9). El riesgo de recibir una transfusión ABO incompatible se estima en 1:38 000. Afortunadamente, la mitad de los casos no resultan en reacciones adversas y solo el 7% manifiesta hallazgos de laboratorio compatibles con hemólisis intravascular. Sin embargo, la mortalidad es aproximadamente del 2% y corresponde a un riesgo de 1:1.8 millones de unidades transfundidas.

Este es un riesgo similar al de infección asociada a la transfusión de hepatitis C y VIH que utilizan técnicas de diagnóstico basadas en métodos de biología molecular (NAT). Los “cuasi”



errores, en los cuales la confusión de la unidad se percibe antes de ser transfundida al receptor, ocurren con una frecuencia de 1:183 000 transfusiones.

Teniendo en cuenta que la principal causa de una reacción hemolítica aguda es la incompatibilidad ABO dada por la transfusión incorrecta del componente sanguíneo, todos los esfuerzos se deben dirigir a la adecuada verificación de la identificación tanto de la unidad como del paciente receptor en el momento de iniciar el procedimiento transfusional.

d. Hemólisis no inmune

La lisis de los eritrocitos puede ocurrir como resultado del almacenamiento, de la manipulación de la unidad o durante la infusión. Generalmente los pacientes que reciben eritrocitos lisados toleran bien la transfusión. Sin embargo, se han informado casos de daño renal, pulmonar, hemodinámico e incluso la muerte. Las manifestaciones incluyen aumento de la hemoglobina libre, hemoglobinuria, hiperkalemia y arritmias cardíacas.

El diagnóstico diferencial incluye las reacciones hemolíticas inmunes, contaminación bacteriana, sepsis, hemoglobinuria paroxística nocturna, hemólisis inducida por medicamentos, estrés oxidativo y las hemoglobinopatías. Son útiles los parámetros de laboratorio que miden hemólisis (hemoglobina, hematocrito, bilirrubina) y las pruebas de antiglobulina directa. El cultivo de la unidad permite descartar la contaminación bacteriana.

Cuando se presente la reacción hemolítica, se debe suspender la transfusión y mantener el acceso venoso. La unidad y los segmentos deben ser enviados al banco de sangre. Es importante la realización periódica del potasio sérico y de pruebas de electrocardiografía. Debe asegurarse un gasto urinario adecuado.

La mejor forma de prevenir esta reacción es optimizar los procesos de recolección, almacenamiento y distribución de las unidades. Los congeladores, refrigeradores y calentadores deben ser utilizados apropiadamente. Los procedimientos de congelamiento, descongelamiento y lavado de eritrocitos deben realizarse de acuerdo con las normas técnicas establecidas. Adicionalmente, se debe evitar la administración de líquidos, diferentes a la solución salina normal, mezclados con los eritrocitos en el mismo acceso venoso, así como la utilización de agujas de calibre muy pequeño; son otras de las causas de hemólisis no inmune.

e. Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)

Los casos de TRALI se presentan habitualmente durante o inmediatamente después de la transfusión. Generalmente son causados por la transfusión de concentrado de plaquetas o plasma, aunque los eritrocitos también se han relacionado. Los síntomas incluyen disnea, hipoxemia, taquicardia, fiebre, hipotensión y cianosis. Se debe sospechar TRALI cuando el receptor de la transfusión experimenta insuficiencia respiratoria aguda o manifiesta alteraciones radiológicas consistentes con edema pulmonar bilateral, sin que exista evidencia clínica de falla cardíaca u otra causa de falla respiratoria.



Los pacientes con neoplasias hematológicas y aquellos con enfermedades cardíacas están en mayor riesgo de TRALI. Lo anterior puede reflejar el hecho que estos pacientes reciben la mayoría de las transfusiones de plaquetas. La mortalidad reportada es del 20%, aunque depende, por supuesto, de la severidad del cuadro clínico. Existe un amplio rango de severidad de TRALI. Las formas leves no son reconocidas, de manera que los eventos de TRALI no son reportados en la frecuencia real.

El diagnóstico diferencial incluye la sobrecarga circulatoria, la contaminación bacteriana, las reacciones alérgicas, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto y el tromboembolismo pulmonar. El diagnóstico de TRALI se hace por los hallazgos de edema pulmonar no cardiogénico. La presión en cuña de la arteria pulmonar no se encuentra elevada. El cuadro se resuelve en 48 a 96 horas y no existen secuelas permanentes en los rayos X de tórax. La disminución en el recuento de leucocitos o de plaquetas puede ser una clave útil en TRALI causado por anticuerpos anti-HLA clase I.

El tratamiento del TRALI es de soporte. Se debe suspender la transfusión y las unidades enviadas al banco de sangre. Dependiendo de la severidad del cuadro clínico, se ajustará el soporte ventilatorio. Los corticoides no parecen tener valor terapéutico. La diuresis no está indicada a menos que se presente sobrecarga de líquidos.

El TRALI se ha atribuido a la presencia de anticuerpos en el plasma de la unidad transfundida que se dirigen contra los antígenos HLA o de granulocitos (neutrófilos) presentes en el receptor. También se ha relacionado con la presencia de mediadores lipídicos inflamatorios formados en la unidad transfundida que activan a los neutrófilos del receptor y causan una lesión en los capilares pulmonares.

Lo anterior, incrementa la permeabilidad de las células endoteliales y favorece la salida del líquido hacia el espacio intersticial y alveolar (11). En raras ocasiones, son los anticuerpos del receptor los que se dirigen contra los leucocitos remanentes del donante y desencadenan los mismos eventos descritos. El plasma de donantes mujeres multíparas puede incrementar el riesgo de TRALI (12), de hecho, en algunos países no se usa el plasma proveniente de mujeres donantes para transfusión.

La incidencia de TRALI es desconocida. Algunos datos sugieren que se presenta en 1 de 5000 transfusiones; otros presentan una frecuencia de 1 en 190000.

f. Sobrecarga circulatoria

La terapia transfusional puede causar edema pulmonar agudo debido a una sobrecarga de volumen. Los niños y ancianos son la población en alto riesgo (incidencia 1%). Los incrementos rápidos de volumen no son bien tolerados por los pacientes con enfermedades cardíacas, renales y pulmonares. Los signos y síntomas de la hipervolemia incluyen disnea, cianosis, ortopnea, cefalea, hipertensión, edema, ingurgitación yugular y falla cardíaca congestiva durante o poco tiempo después de la transfusión. El diagnóstico diferencial incluye TRALI, reacciones alérgicas y otras causas no asociadas con la transfusión de falla cardíaca congestiva.



g. Reacciones metabólicas

✓ Toxicidad por citrato

Cuando se transfunden grandes volúmenes de plasma fresco congelado, sangre completa o plaquetas, el citrato sérico se eleva considerablemente, en especial si el paciente tiene una enfermedad hepática de base. El citrato prontamente se une al calcio ionizado y aparece la hipocalcemia que caracteriza esta reacción. Dentro de las manifestaciones clínicas se incluyen el incremento de la excitabilidad neuronal, parestesias, temblor, tetania, espasmos, fasciculaciones, hiperventilación y depresión de la función cardíaca. El citrato es rápidamente metabolizado de manera que las manifestaciones clínicas son transitorias.

Los pacientes transfundidos masivamente, así como los donantes sometidos a procedimientos de aféresis, se pueden beneficiar de la suplencia de calcio.

✓ Hipotermia

Los pacientes que reciben grandes volúmenes de sangre fría pueden presentar arritmias ventriculares. Este efecto, al parecer, está relacionado con la administración de sangre por catéter central localizados cerca del sistema cardionector. La hipotermia puede agravar los efectos de la hipocalcemia y la hiperkalemia. Adicionalmente, altera la funcionalidad de la hemostasia y aumenta la susceptibilidad a las infecciones (13). En casos de transfusión masiva es importante calentar la sangre antes de su transfusión.

✓ Hiperkalemia e hipokalemia

Durante el almacenamiento de eritrocitos en condiciones de banco de sangre, el nivel de potasio se incrementa en el líquido extracelular. Si el tiempo de almacenamiento de la unidad es corto, la cantidad de potasio aunada equivale a 0.5 mEq. Si el tiempo es mayor, la cantidad de potasio es aproximadamente 5 a 7 mEq por unidad. Lo anterior, pocas veces es significativo para el nivel sérico de potasio en el paciente.

Más frecuente es la hipokalemia desarrollada porque los eritrocitos, depletados en potasio durante el almacenamiento, transportan al ser transfundidos masivamente potasio a su interior. El metabolismo del citrato contribuye también al desarrollo de hipokalemia y de alcalosis metabólica. La hiperkalemia constituye un problema serio en niños prematuros y recién nacidos, especialmente en cirugía cardiovascular y exanguinotransfusión. En estos casos se prefiere la transfusión de unidades frescas, de no más de 7 días de almacenamiento.

h. Reacciones hipotensoras

La hipotensión asociada a la transfusión es una reacción descrita recientemente. Se define como el descenso en la presión arterial que ocurre durante la transfusión en ausencia de otros signos o síntomas de otras reacciones transfusionales (fiebre, escalofríos, disnea, urticaria). La magnitud del descenso de la presión arterial es controversial, pero puede ser definido



como una reducción de 10 mm Hg en la presión sistólica o diastólica a partir del valor de base pretransfusional.

La hipotensión se presenta durante la transfusión y se resuelve rápidamente cuando la transfusión es interrumpida. Si la hipotensión persiste por más de 30 minutos, debe sospecharse otro diagnóstico. Las reacciones hipotensoras se han asociado con la transfusión de eritrocitos y plaquetas y con el uso de filtros de leucorreducción. La causa de esta reacción no está definida. Probablemente está relacionada con la liberación de bradiquinina a partir de la activación de la cascada de la coagulación.

Algunas reacciones se han asociado con los inhibidores de la ECA y con el uso de filtros de leucorreducción con carga neta negativa (14).

II. REACCIONES TRANSFUSIONALES TARDÍAS NO INFECCIOSAS

a. Reacciones hemolíticas tardías

Las reacciones hemolíticas retardadas se presentan 24 horas después de la transfusión. El tiempo entre la transfusión y el diagnóstico es muy variable. Muchos pacientes manifiestan la reacción hasta dos semanas después de la transfusión. Estas reacciones son causadas por una respuesta amnésica a los aloantígenos eritrocitarios a los cuales el paciente estaba previamente sensibilizado. Frecuentemente no se detectan los anticuerpos en el suero del receptor durante la realización de las pruebas pretransfusionales.

Las reacciones hemolíticas tardías tienden a ser menos severas que las agudas. La hemólisis que se presenta es generalmente extravascular. Algunos pacientes solamente manifiestan un cuadro anémico inexplicable. Otros hallazgos clínicos incluyen fiebre y escalofríos, ictericia, dolor abdominal y disnea. El progreso a falla renal es poco frecuente.

Dentro de los datos de laboratorio se incluyen anemia, actividad de lactato deshidrogenasa elevada, disminución de haptoglobina, leucocitosis y una prueba de antiglobulina directa positiva. La hiperbilirrubinemia depende del grado de hemólisis y de la función hepática. El diagnóstico diferencial incluye las mismas entidades mencionadas en las reacciones hemolíticas agudas.

La identificación de los anticuerpos eritrocitarios es la clave en la prevención de las reacciones hemolíticas. Las futuras unidades transfundidas deben carecer del antígeno responsable de la reacción amnésica, aún si el anticuerpo se hace indetectable. Es necesario mantener, en cada banco de sangre, un registro de los anticuerpos clínicamente significativos.

b. Púrpura postransfusional

La púrpura postransfusional es un evento poco común caracterizado por el inicio abrupto de trombocitopenia severa ($< 10000/\mu\text{L}$) aproximadamente una semana después de la transfusión. Similar a las reacciones hemolíticas retardadas, los pacientes producen aloanticuerpos



en respuesta a los antígenos plaquetarios presentes en la sangre transfundida. Durante un periodo de tiempo, este anticuerpo causa la destrucción de las plaquetas autólogas.

Los mecanismos de este proceso no están claros, pero se ha propuesto la participación de complejos inmunes que se unen a las plaquetas autólogas a través de receptores Fc, la producción transitoria de autoanticuerpos y la adsorción de antígenos plaquetarios solubles presentes en el plasma del donante. Cualquier componente utilizado, puede desencadenar la reacción. Los signos y síntomas incluyen trombocitopenia severa, púrpura y sangrado. La trombocitopenia es un cuadro autolimitado, que se resuelve en 21 días. La mortalidad informada es del 15%, causada por hemorragia intracraneal.

El diagnóstico diferencial incluye sepsis, coagulación intravascular diseminada, falla medular, trombocitopenia asociada a medicamentos y anticuerpos asociados a heparina. La identificación de un aloanticuerpo plaquetario y la ausencia del correspondiente antígeno en las plaquetas del paciente establecen el diagnóstico. Todos los antígenos plaquetarios se han asociado a la púrpura postransfusional y el más común es el antígeno HPA-1 (P1^{A1}). Muchos pacientes son mujeres multíparas o individuos multitransfundidos.

La púrpura postransfusional es un cuadro autolimitado. El uso de corticoides es controversial (prednisona 2 mg/kg/día). La plasmaféresis es útil al reducir la cantidad de anticuerpos antiplaquetarios circulantes.

El uso de inmunoglobulina intravenosa (400 – 500 mg/kg/día) logra mejorar prontamente el recuento plaquetario. Al parecer, la inmunoglobulina bloquea la depuración mediada por anticuerpos de las plaquetas autólogas. La esplenectomía se reserva para los pacientes refractarios o que están en alto riesgo de hemorragia intracraneal.

La transfusión de plaquetas no es útil en estos casos, por que las plaquetas autólogas no sobreviven en la circulación, no se debe esperar que las plaquetas transfundidas, independientemente de su fenotipo, lo hagan. La transfusión de plaquetas está reservada para los pacientes con sangrado activo.

c. Enfermedad injerto contra huésped

La enfermedad injerto contra huésped asociada a la transfusión es una complicación, generalmente fatal, asociada al injerto y expansión clonal de los linfocitos del donante en un receptor susceptible. Dichos linfocitos montan un ataque inmune contra los tejidos del receptor, donde incluyen las células hematopoyéticas y causan pancitopenia refractaria con sangrado y una predisposición marcada a las infecciones, que son las responsables, en muy buena parte, de la mortalidad de estos pacientes. Esta enfermedad es fatal en la gran mayoría de los pacientes (99%) y se presenta dentro de las primeras tres semanas postransfusión.

Esta reacción es rara en Estados Unidos. En países como Japón en cambio, la incidencia es de 1 en 660 pacientes transfundidos, lo cual indica un factor genético importante, así como el efecto del uso de sangre fresca proveniente de donantes relacionados (donaciones dirigidas).



El mecanismo fisiopatológico no está aclarado. Se entiende que los linfocitos T del donante presentes en el componente sanguíneo, escapan de la depuración inmune del receptor lo que les permite iniciar una expansión clonal y la destrucción tisular. Lo anterior, conduce a una serie de hallazgos clínicos que incluyen: fiebre, dermatitis o eritrodermia, hepatitis, enterocolitis y pancitopenia, que aparecen diez días después de la transfusión.

Dentro de los factores que determinan el riesgo de los pacientes a esta reacción se encuentran la inmunodeficiencia de cualquier causa, el grado de similitud HLA entre el donante y el receptor y el número de linfocitos capaces de proliferación.

No existe un tratamiento específico para esta entidad. La irradiación gamma de los componentes celulares se acepta como el método de prevención estándar. Este procedimiento hace que los linfocitos pierdan su capacidad replicativa sin afectar el funcionamiento de las plaquetas o los eritrocitos.

Las indicaciones de irradiación incluyen: receptores inmunocomprometidos de células progenitoras hematopoyéticas o de trasplante de órganos, pacientes con desórdenes hematológicos que están bajo trasplante de células hematopoyéticas, transfusiones intrauterinas, neonatos en exanguinotransfusión, enfermedad de Hodgkin e inmunodeficiencias congénitas (15).

d. Efectos inmunomoduladores de la transfusión

En 1973 se observó (17) que la transfusión de sangre modulaba el funcionamiento del sistema inmunitario al mejorar la supervivencia de los injertos renales en pacientes transplantados. Este efecto benéfico de inducción de tolerancia de la transfusión se asoció con otros efectos adversos como la recurrencia de tumores sólidos y la infección bacteriana.

Aunque existen muchos estudios que han dirigido su atención a este evento, aún no es concluyente la evidencia. Algunos bancos de sangre tienen como política la leucorreducción previa al almacenamiento con el objetivo de prevenir o mitigar lo anteriormente descrito.

e. Sobrecarga de hierro

Cada unidad de eritrocitos contiene aproximadamente 200 mg de hierro. Los pacientes crónicamente transfundidos, especialmente aquellos con hemoglobinopatías, presentan una acumulación progresiva de hierro sin la posibilidad fisiológica de su excreción.

El almacenamiento del hierro comienza en el sistema retículo endotelial, pero cuando éste se satura, el depósito se hace en las células parenquimatosas. El umbral para el daño clínico es una exposición a lo largo de la vida de más de 50 ó 100 unidades de eritrocitos en pacientes que no sufre hemorragia. Los depósitos de hierro afectan la función cardiovascular, endocrina, hepática y conduce a una significativa morbilidad y mortalidad.



III. INFECCIONES TRANSMITIDAS POR LA TRANSFUSIÓN

a. Contaminación bacteriana de los componentes sanguíneos

La presentación clínica de las reacciones transfusionales causadas por componentes sanguíneos contaminados con bacterias es dramática. El inicio de los síntomas y signos sucede durante o poco tiempo después de la transfusión. Los síntomas más comunes son fiebre, escalofríos, hipotensión, choque, náuseas y vómito, disnea, dolor abdominal y diarrea. La fiebre alta y la hipotensión que se presenta durante o inmediatamente después de la transfusión son fuertemente sugestivas de la transfusión de un componente contaminado.

La contaminación bacteriana representó el 16% de las muertes asociadas con la transfusión en un informe de la FDA entre 1986 y 1991. Al parecer, la contaminación bacteriana es la fuente infecciosa más común de morbilidad y mortalidad en transfusión sanguínea. Los estudios prospectivos muestran que el riesgo de contaminación bacteriana en una unidad de plaquetas es 1 en 2000 donaciones (300 veces superior a la contaminación con hepatitis C o VIH). 1 de cada cuatro ó seis transfusiones de unidades contaminadas termina en sepsis severa.

Las bacterias se originan en el donante, bien sea a partir del sitio de venopunción o desde una bacteremia asintomática. La multiplicación bacteriana está favorecida en componentes almacenados a temperatura ambiente y en contenedores permeables a los gases.

Las complicaciones de la reacción transfusional por componentes contaminados son clínicamente significativas e incluyen choque, falla renal, coagulación intravascular diseminada y muerte. La tasa de mortalidad es alta y depende del tipo de componente involucrado del microorganismo causal y de la condición clínica de base del paciente. Los bacilos gram negativos y la edad avanzada del paciente son los principales determinantes de lo anterior.

Los componentes implicados son generalmente eritrocitos y plaquetas, aunque se han reportado casos con plasma fresco congelado y crioprecipitado. Los organismos causales dependen del tipo de componente transfundido. Para el caso del paquete eritrocitario se incluyen *Acinetobacter*, *Escherichia*, *Staphylococcus*, *Yersinia* y *Pseudomona*. Los cocos Gram positivos como *Staphylococcus* y *Streptococcus*, los bacilos Gram negativos como *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Escherichia* y *Serratia*, y los bacilos Gram positivos como *Propionibacterium* se han reportado en los concentrados de plaquetas.

El diagnóstico diferencial incluye las reacciones hemolíticas, las reacciones febriles no hemolíticas, el TRALI y la sepsis no relacionada con la transfusión. El diagnóstico se establece por medio de cultivo de la unidad y de la sangre del paciente implicado, por extendidos bacteriológicos de la unidad o por métodos microbiológicos basados en ADN.

El tratamiento antibiótico se debe iniciar antes de establecer el microorganismo causal. La transfusión se debe detener y la unidad, puesta en cuarentena. La terapéutica incluye antibióticos de amplio espectro (beta lactámicos y aminoglucósidos). Para el caso de la contaminación por paquete eritrocitario, el antibiótico debe cubrir también *Pseudomona*.



Dentro de las medidas más útiles para reducir la contaminación bacteriana de los componentes sanguíneos están la antisepsia del sitio de venopunción en el momento de la donación de la unidad de sangre y el empleo de bolsas de derivación para la recolección inicial de los primeros volúmenes de la sangre donada (opti pure®).

De otro lado, los métodos para limitar la contaminación bacteriana incluyen cultivos, inspección del concentrado plaquetario y el uso de aféresis de plaquetas. En el futuro, la inactivación de patógenos reducirá significativamente la contaminación bacteriana de los hemoderivados (10).

b. Infecciones virales

✓ Hepatitis

La hepatitis relacionada con la transfusión está causada exclusivamente por virus. Estos incluyen los virus de la hepatitis A, B, C, D y E; el citomegalovirus; el virus de Epstein Barr y posiblemente los virus GBV-C, TTV, SEN-V. Los agentes infecciosos son un serio riesgo a los receptores de la transfusión al persistir en la circulación de donantes de sangre asintomáticos y al causar enfermedades agudas o crónicas significativas.

El virus de la hepatitis B es un virus ADN de la familia *Hepadnaviridae* que causa la sintomatología propia de la hepatitis de manera menos frecuente que el virus de la hepatitis A o C. De hecho, una parte pequeña de los pacientes infectados son sintomáticos; las personas asintomáticas resuelven la infección sin secuelas a largo plazo. Sin embargo, menos del 5% de los pacientes no resuelven la infección y se hace persistente.

La hepatitis B persistente puede ser sintomática o asintomática. Las personas con una infección subclínica con pruebas de función hepática y biopsia normal se llaman portadores crónicos asintomáticos. Aquellos con función hepática anormal así como con cambios histológicos son clasificados como infectados crónicamente con hepatitis B. La cirrosis hepática se desarrolla en el 20% de estos pacientes y un porcentaje menor desarrollará carcinoma hepatocelular.

El riesgo de hepatitis B, en el marco de la transfusión de sangre, proviene, en primer lugar, del periodo de ventana inmunológica del donante infectado antes de su seroconversión y, en segundo término, de los componentes recolectados de un donante portador crónico del virus con niveles indetectables de HBsAg. El riesgo residual estimado de infección por transfusión de sangre contaminada varía de 1 en 30000 a 1 en 250000.

El virus de la hepatitis C es un virus ARN. Se disemina principalmente por vía parenteral (transfusión de sangre, usuarios de drogas intravenosas, exposición ocupacional, entre otros) y ocasionalmente por vía sexual (múltiples parejas, historia de infecciones de transmisión sexual). La gran mayoría de los pacientes infectados (80% - 85%) desarrolla hepatitis crónica y el 20% padece de cirrosis e incluso carcinoma hepatocelular, a lo largo de décadas de infección.

En el pasado, la infección por hepatitis C era problemática debido a que las manifestaciones clínicas de la infección eran muy tardías. Además, las transaminasas se elevan de forma



variable y no son marcadores útiles de diagnóstico. La única manera de establecer la infección es a través de pruebas serológicas (anti-HCV) o por NAT (PCR). La introducción de pruebas serológicas convencionales redujo el riesgo de infección postransfusional de HVC de 1 en 3000 a 1 en 103000, mientras que NAT lo redujo a 1 en 2.000.000.

El riesgo de infección postransfusional de hepatitis B y C ha declinado dramáticamente en los últimos años. Se estimaba en 1 de cada 60000 a 100000 transfusiones antes de la implementación de las técnicas de biología molecular (NAT). Después de la implementación de dichas técnicas, el riesgo de transmisión de hepatitis C es de 1 en 1'600000.

✓ **Virus de la inmunodeficiencia humana**

Los virus VIH 1 y VIH 2 son los agentes etiológicos del SIDA. Todos los componentes pueden transmitir VIH 1. Hasta 2001 se presentaron 9276 casos de SIDA en USA atribuidos a la transfusión de sangre o tejidos. 43 de estos casos se presentaron por donantes tamizados como negativos para anticuerpos anti-VIH que se encontraban en el periodo de ventana inmunológica. No todos los receptores de unidades infectadas con VIH resultan infectados.

Aproximadamente el 89.5% de los receptores de sangre contaminada desarrollan la infección. Las tasas de transmisión se correlacionan con el tipo de virus y la carga viral del donante. Debido a la bajísima prevalencia de VIH-2 solamente 2 casos de transmisión asociada a la transfusión se han informado (16).

La prueba de antígeno p24 puede detectar los viriones circulantes a los 16 días después de la infección, mientras que la seroconversión que produce anticuerpos detectables permite hacer el diagnóstico a los 22 días. El periodo de ventana inmunológica, durante el cual el donante potencial es infeccioso sin un marcador viral positivo, se redujo a 10 días desde la introducción de las técnicas NAT. El riesgo de donaciones en periodo de ventana inmunológica varía en proporción con la incidencia de VIH en la comunidad. En USA el riesgo está entre 1 en 2.3 millones de unidades (donantes repetitivos) a 1 en 2 millones de unidades (donantes por primera vez).

✓ **Virus litotrópico humano (HTLV)**

El HTLV I fue el primer retrovirus aislado y el primero en ser asociado como causa de una enfermedad maligna, la leucemia/linfoma de células T. El HTLV I también se asocia con una mielopatía llamada paraparesia espástica tropical. Ambas condiciones se presentan en el 2% a 4% de los portadores. La transmisión se presenta por contacto sexual, por lactancia materna y por exposición a sangre infectada. La prevalencia de HTLV I es mayor en Japón, África Subsahariana, las islas del pacífico, el Caribe y Sur América.

El HTLV II tiene una homología del 60% con el HTLV I. Los anticuerpos muestran una reactividad cruzada entre ambos tipos virales. Existe una asociación menos precisa entre HTLV II y mielopatías. El riesgo infeccioso con la transfusión de sangre para HTLV I y II es de 1 en 641000 transfusiones.



El contacto con linfocitos viables infectados causa el contagio. Los componentes celulares de donantes infectados causan seroconversión en el 40% a 60% de los receptores. La probabilidad de infección declina con el tiempo de almacenamiento, debido a la pérdida de viabilidad de los linfocitos contaminados.

✓ **Citomegalovirus**

CMV es un herpesvirus ADN que causa una infección diseminada. La transmisión ocurre a través de los fluidos corporales. La prevalencia de la infección varía entre el 40% al 90% de la población general. Las tasas se incrementan con la edad, los estratos socioeconómicos bajos, las áreas urbanas y los países en desarrollo.

Aunque el 50%, aproximadamente, de los donantes son seropositivos para CMV, se estima que sólo el 1% de los componentes celulares es capaz de transmitir el virus. La infección posttransfusional en receptores inmunocompetentes no conduce a consecuencias clínicamente significativas.

Sin embargo, en pacientes inmunocomprometidos es necesario realizar procedimientos tendientes a reducir el riesgo de transmisión porque el CMV puede ser causante de Pneumonitis, hepatitis, retinitis y falla orgánica múltiple. Estos receptores incluyen: recién nacidos prematuros de madres seronegativas, receptores seronegativos de trasplante de precursores hematopoyéticos, mujeres embarazadas seronegativas y los receptores de transfusión intrauterina.

✓ **Virus de Epstein Barr**

EBV es causa de mononucleosis infecciosa y está asociado con linfoma de Burkitt y carcinoma nasofaríngeo. La transmisión asociada a transfusión es usualmente asintomática, pero se ha relacionado como causa rara del síndrome de postperfusión y de casos de hepatitis. El virus, además, contribuye con el desarrollo de desórdenes linfoproliferativos en pacientes inmunosuprimidos, receptores de trasplante de órganos y de células hematopoyéticas.

Dado que el 90% de los donantes de sangre son seropositivos para EBV y no hay asociación significativa con enfermedades por transfusión en receptores inmunocompetentes, el tamizaje para este virus no es útil. Situación análoga con el CMV, en cuyo caso se recomienda la leucorreducción de los componentes celulares para prevenir la infección de receptores inmunocomprometidos.

✓ **Herpes virus 6 y 8**

Así como los virus CMV y EBV, los virus HHV 6 y 8 son virus asociados a células que se integran al genoma de los leucocitos. La seroprevalencia es del 100% en la población adulta. Debido a lo anterior, y a que la infección no se traduce en una enfermedad asociada a la transfusión, no se recomienda la protección de receptores seronegativos de la transmisión por componentes sanguíneos.



✓ **Parvovirus**

El tamizaje de Parvovirus B19 en donantes de sangre completa no es recomendado teniendo en cuenta la naturaleza benigna o transitoria de la enfermedad, la disponibilidad de un tratamiento efectivo (inmunoglobulina intravenosa) y la extrema rareza en el reporte de transmisión de parvovirus B19 por transfusión.

c. Otras infecciones

✓ **Sífilis**

Durante la preservación de los componentes sanguíneos, la fase de espiroquetemia es breve, de manera que el microorganismo solamente es viable pocos días a 4°C y la probabilidad de transmisión de sífilis por la transfusión es bajísima. En algunas instituciones, los marcadores serológicos de sífilis son un indicador epidemiológico útil en el tamizaje de otras infecciones, especialmente virales, que se pueden asociar a los componentes o derivados sanguíneos.

✓ **Encefalopatías espongiformes**

Las encefalopatías espongiformes transmisibles son desórdenes degenerativos cerebrales causados por priones. Ellos se caracterizan por periodos de incubación prolongados, medidos en años o décadas, y por la extrema resistencia a la inactivación de patógenos por métodos físicos o químicos. Las dos encefalopatías más importantes en medicina transfusiones son la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) y la variante (vCJD).

La CJD es un desorden degenerativo rápidamente fatal con síntomas de demencia progresiva y trastornos motores. La causa de la infección en el 85% de los casos son unas partículas proteínicas llamadas priones. El 15% restante son casos familiares asociados con una mutación en el gen del prión. La incidencia de CJD es aproximadamente de un caso por millón de habitantes por año.

No se ha demostrado que la transfusión de sangre sea un factor de riesgo para el desarrollo de CJD (18). Sin embargo, existe un riesgo teórico promovido por dos situaciones: primero, la transmisión iatrogénica de la infección por la inyección de hormonas derivadas de la hipófisis; segundo, la demostración experimental en animales de desarrollo de CJD por la transfusión de sangre de un animal infectado (encefalopatía espongiforme bovina o enfermedad de vacas locas).

Los individuos que están en riesgo para desarrollar CJD son excluidos como donantes de sangre. Estos individuos son aquellos que han recibido tejidos hipofisarios y personas con historia familiar de CJD. Posteriormente, se describió una entidad similar a la CJD que se conoce como variante de CJD. El prión implicado difiere del causante de la clásica CJD y posiblemente se puede transmitir por la transfusión, ya que reside en los ganglios linfáticos.



✓ **Malaria**

Las especies involucradas en USA en la transmisión de malaria asociada a la transfusión son *P. malarie* (40%), *P. falciparum* (25%), *P. vivax* (20%) y *P. ovale* (15%). Los parásitos sobreviven en los componentes almacenados a 4°C durante al menos una semana. Los parásitos, además, logran sobrevivir en los componentes criopreservados. Cualquier componente que contenga eritrocitos puede transmitir la infección de las formas asexuales intraeritrocitarias del parásito. No existen pruebas serológicas para detectar la infección en donantes asintomáticos. La transmisión entonces, es prevenida difiriendo a los donantes basados en la historia médica y de viajes realizados a las áreas endémicas. En el ámbito nacional, el porcentaje de reactividad para 2004 fue 0.01; para 2005, 0.00; para 2006, 0.21 (INS, Red Nacional de Bancos de Sangre).

✓ **Chagas**

La transfusión de sangre es la principal fuente de infección de *T. cruzi* en los bancos de sangre de Sur América que reciben como donantes a inmigrantes de áreas rurales donde esta infección es endémica. En Bogotá, el porcentaje de reactividad en el año 2005 fue 0.376 y el de positividad para el mismo año 0.287. A nivel nacional, el porcentaje de reactividad para 2004 fue 0.44; para 2005, 0.41; para 2006, 0.4 (INS, Red Nacional de Bancos de Sangre).



Resumen del Anexo 1.

Tabla 1. Signos y síntomas presentados durante las reacciones transfusionales (19, 20)

Signos y síntomas clave

Cutáneos	Inflamatorios	Cardiovascular	Respiratorio	Gastrointestinal	Dolor
Prurito Urticaria Eritema Rubor Ictericia Palidez Cianosis Petequias Púrpura	Fiebre Escalofrío Temblor	Taquicardia Bradicardia Hipotensión Hipertensión Ingurgitación yugular Arritmias cardíacas Choque	Taquipnea Disnea Sibilancias Estertores Broncoespasmo Edema pulmonar Roncus Estridor	Náuseas Vómito Diarrea	Cefalea Dolor torácico Epigastralgia Dolor abdominal Dolor de espalda Dolor en el sitio de infusión

Tabla 2. Signos y síntomas presentados en las reacciones adversas transfusionales (19, 20)

Tipo de reacción adversa	Cutáneos	Inflamatorios	Cardiovasculares	Respiratorios	Gastro intestinales	Dolor
HEMOLÍTICA AGUDA	Sangrado	Fiebre, escalofrío	Taquicardia, hipotensión	Disnea	Náuseas, vómito	Flancos, espalda, abdominal, tórax, cefalea sitio de infusión
HEMOLÍTICA TARDÍA	Palidez, ictericia	Fiebre, escalofrío		Disnea		
ALÉRGICA	Prurito, urticaria, eritema, rubor			Sibilancias, broncoespasmo, disnea, taquipnea	Náuseas, vómito, diarrea	Abdominal, epigastralgia
ANAFILÁCTICA			Taquicardia, hipertensión, arritmias, choque	Disnea, taquipnea, estridor		
TRALI	Cianosis	Fiebre	Taquicardia, hipotensión	Disnea, edema pulmonar		
FEBRIL NO HEMOLÍTICA		Fiebre, escalofrío, temblor	Taquicardia		Náuseas, vómito	Cefalea
CONTAMINACIÓN BACTERIANA		Fiebre, escalofrío	Taquicardia, hipotensión	Disnea	Náuseas, vómito, diarrea	
PÚRPURA POSTRANSFUSIONAL	Petequias, púrpura					
SOBRECARGA CIRCULATORIA	Cianosis		Taquicardia, hipertensión, ingurgitación yugular	Disnea, ortopnea, edema pulmonar		Cefalea
HIPOTERMIA	Palidez		Bradicardia, arritmia cardíaca			
HIPERKALEMIA			Arritmia cardíaca			
HIPOTENSIÓN			Taquicardia, hipotensión			
HEMÓLISIS NO INMUNE		Fiebre				



Tabla 3. Categorías y manejo de las reacciones adversas transfusionales (19, 20)

TIPO	INCIDENCIA	ETIOLOGÍA	LABORATORIO	ABORDAJE
HEMOLÍTICA AGUDA	1:38 000 – 1:70 000	Incompatibilidad a eritrocitos (RBC)	<ul style="list-style-type: none"> - Verificar identificación del producto y el paciente - Prueba directa de antiglobulina (DAT) - Inspección visual de la unidad (hemólisis) - Definir posible incompatibilidad - Hemoglobina libre, LDH, bilirrubinas 	<ul style="list-style-type: none"> - Gasto urinario \geq 100 mL/h (líquidos, diuréticos) - Analgesia - Vasopresores (dopamina) - Componentes hemostáticos (plaquetas, crio, plasma fresco congelado)
FEBRIL NO HEMOLÍTICA	RBC: 0.5% - 6% Plaquetas: 1% - 38%	<ul style="list-style-type: none"> - Anticuerpos contra los leucocitos del donante - Citoquinas acumuladas durante el almacenamiento 	<ul style="list-style-type: none"> - Descartar hemólisis (DAT, hemoglobina libre) - Tamizaje de anticuerpos antileucocitarios 	<ul style="list-style-type: none"> - Antipiréticos (acetaminofén, NO asa) - Leucorreducción
URTICARIA	1% – 3%	Anticuerpos contra proteínas plasmáticas del donante	Descartar hemólisis (DAT, hemoglobina libre)	<ul style="list-style-type: none"> - Antihistamínicos - Continuar la infusión si la sintomatología cede
ANAFILAXIA	1:20 000 – 1:50 000	Anticuerpos contra proteínas plasmáticas del donante (IgA, C4)	<ul style="list-style-type: none"> - Descartar hemólisis - Anti-IgA - IgA cuantitativa 	<ul style="list-style-type: none"> - Reanimación hídrica - Adrenalina (0.3 – 0.5 mL de solución 1:1000 SC) - Antihistamínicos, corticoides, agonistas beta 2 - Componentes carentes de IgA
TRALI	1:5 000 – 1:190 000	Anticuerpos antileucocitarios	Tamizaje de anticuerpos antileucocitarios del donante y receptor	<ul style="list-style-type: none"> - Soporte vital - Diferir permanentemente a los donantes implicados
SOBRECARGA CIRCULATORIA	< 1%	Sobrecarga de volumen	-	Oxígeno, diuréticos, flebotomía terapéutica



TIPO	INCIDENCIA	ETIOLOGÍA	LABORATORIO	ABORDAJE
HEMÓLISIS NO INMUNE	Raro	Destrucción física o química del componente sanguíneo	- Pruebas de hemólisis del hemoderivado	Identificar y eliminar la causa
HIPOCALCEMIA	Depende de cada servicio	Infusión rápida de citrato (transfusión masiva, metabolismo alterado del citrato, aféresis)	- Calcio ionizado - ECG	- Infusión lenta de calcio - Monitoreo constante del calcio sérico
HIPOTERMIA	Depende de cada servicio	Infusión rápida de sangre fría	-	Usar calentadores de componentes
ALOINMUNIZACION A ANTÍGENOS ERITROCITARIOS	1: 100	Respuesta inmune a antígenos extraños eritrocitarios, leucocitarios o plaquetarios	- Tamizaje de anticuerpos - DAT	- Evitar transfusiones innecesarias - Leucorreducción
HEMOLÍTICA TARDÍA	1: 5 000 - 1: 11 000	Respuesta amnésica a antígenos eritrocitarios	- Tamizaje de anticuerpos - DAT Pruebas de hemólisis (hemoglobinemias, LDH, bilirrubinas)	- Identificar el anticuerpo implicado - Transfundir eritrocitos compatibles
ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED	Raro	Linfocitos del donante injertados en el receptor y que atacan los tejidos del receptor	- Biopsia de piel - Tipificación HLA	- Metotrexate, corticoides - Irradiación de componentes para pacientes en riesgo
PURPURA POSTRANSFUSIONAL	Raro	Autoanticuerpos (anti-HPA1) del receptor que destruyen las plaquetas autólogas	- Tamizaje de anticuerpos plaquetarios	- Inmunoglobulina intravenosa - Plaquetas HPA1 negativas - Plasmaféresis
INMUNOMODULACION	Desconocida	Aparente interacción de los leucocitos o factores plasmáticos del receptor con el sistema inmune del receptor	-	- Evitar transfusiones innecesarias - Transfusión autóloga - Leucorreducción
SOBRECARGA DE HIERRO	Inevitable después de 100 unidades de RBC transfundidas	Transfusiones masivas y múltiples de eritrocitos	- Perfil sanguíneo de hierro	Quelantes de hierro



Tabla 4. Riesgo de infección por transfusión de sangre* (19, 20)

AGENTE INFECCIOSO	RIESGO** ESTIMADO POR UNIDAD TRANSFUNDIDA	PORCENTAJE ESTIMADO DE UNIDADES INFECTADAS QUE TRANSMITEN LA INFECCIÓN
VIH 1 Y 2	1 : 1 900 000	90
HTLV 1 Y 2	1: 641 000	30
HEPATITIS A	1: 1 000 000	90
HEPATITIS B	1: 63 000	70
HEPATITIS C	1: 1 600 000	90
PARVOVIRUS B 19	1: 22 000	BAJA
BACTEREMIA POR RBC	1: 1000	1: 10 000 000 FATAL
BACTEREMIA POR PLAQUETAS	1: 2000	1: 2 500 SEPSIS
BABESIA Y MALARIA	1: 1 000 000	Desconocido
<i>Tripanosoma cruzi</i>	1: 42 000	10
Sífilis	Virtualmente inexistente	-
Citomegalovirus y Virus Nilo Occidental	Desconocido	-

* Datos para USA, 1996; ** Utilizando métodos de biología molecular (NAT)



Tabla 5. Riesgos no infecciosos asociados con la transfusión de sangre (19, 20)

Transfusión errónea	1: 14 000 – 1: 19 000
Transfusión ABO incompatible	1: 38 000
Muerte asociada a transfusión ABO incompatible	1: 1.8 millones
Reacción hemolítica aguda	1: 12 000
Reacción hemolítica tardía	1: 8 000
TRALI	1: 2 000 – 1: 5 000 (5% - 10% fatal)
Anafilaxia	1: 1 600 (plaquetas) – 1: 23 000 (RBC)
Enfermedad injerto contra huésped	1: 1 000 000
Púrpura postransfusional	1: 200 000
Sobrecarga de volumen	1: 10 000
Fiebre no hemolítica	1: 500
Alérgica (urticaria)	1: 250

AABB. Technical Manual. 14th edition, Bethesda, MD. 2003.

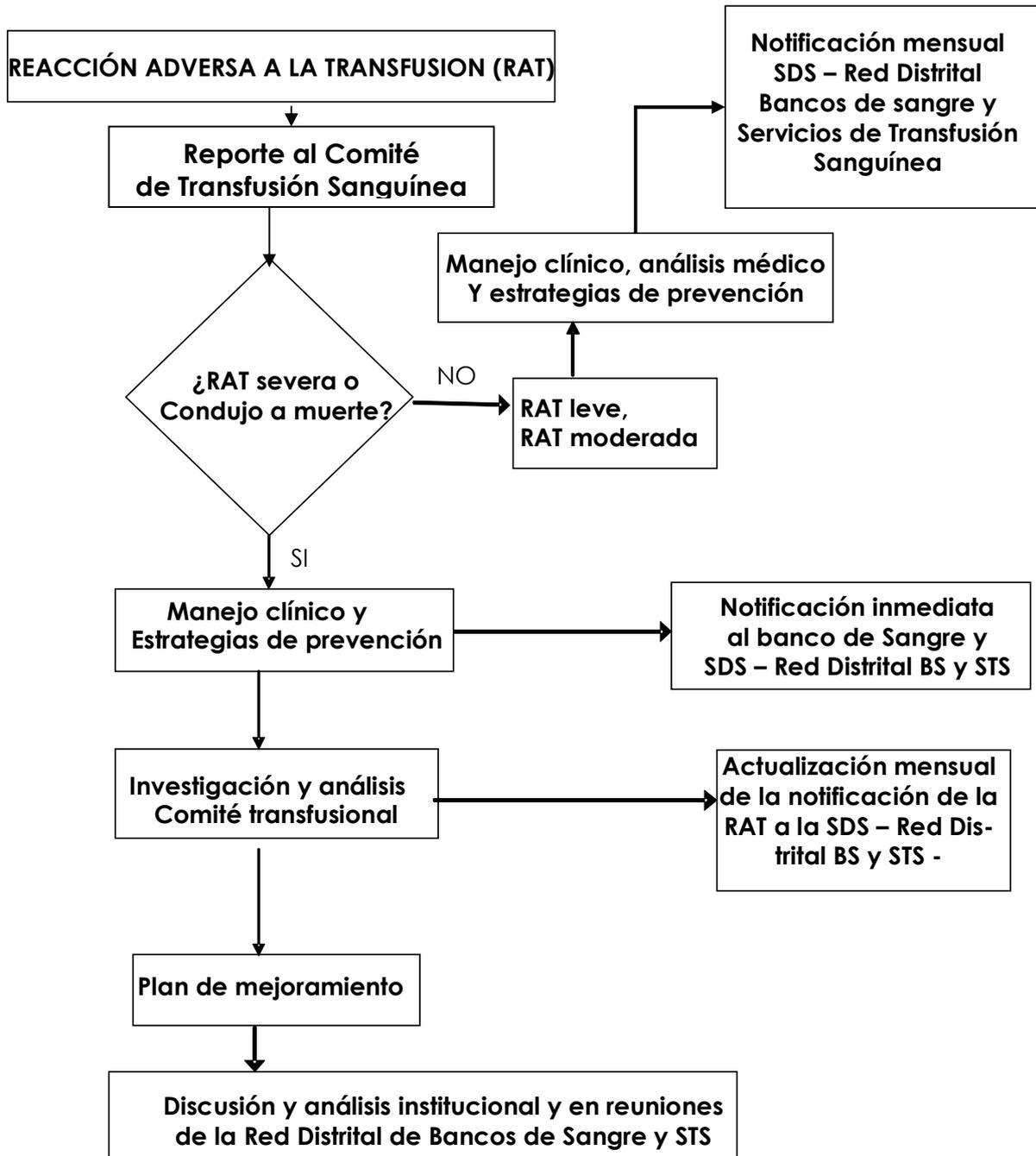


Anexo 2. FORMATO PARA EL REPORTE DE RAT



RED SANGRE BOGOTÁ D.C.

Anexo 3. ALGORITMO PARA EL REPORTE DE LAS RAT



Anexo 4.

GUÍA PARA LA INVESTIGACIÓN DE UN CASO PROBABLE DE INFECCIÓN VIRAL TRANSMITIDA POR LA TRANSFUSIÓN (TTI)

Esta guía será aplicada por el grupo de Hemovigilancia de la Red Distrital que está realizando el estudio de trazabilidad del caso probable de infección viral transmitida a un paciente a través de transfusión sanguínea (TTI). Se aplicará en coordinación con el director y el referente de calidad del banco de sangre y con el director y médico referente del servicio de transfusional relacionado con el caso. (Ver algoritmo de investigación de un caso probable de infección transmitida por la transfusión)

1. Reporte inmediato del caso probable, por parte de la institución de salud (IPS) donde se sospecha la presencia de una TTI, al banco de sangre proveedor del insumo y al programa de Hemovigilancia – Red Sangre Bogotá D.C., a través del diligenciamiento del formato de registro de Reacciones Adversas a la Transfusión de Sangre (RAT) del programa de Hemovigilancia (Anexo 2).
2. Profesionales de programa de Hemovigilancia en coordinación con el banco de sangre proveedor, han de realizar la trazabilidad del insumo comprometido a través de la verificación de los siguientes elementos, utilizando como ayuda técnica la “*lista de chequeo para verificación de la trazabilidad del sistema en el banco de sangre*”:
 - a. Original y copia de Formato de encuesta diligenciada, entrevista y examen físico del (los) donante (s) de sangre relacionado (s) con el caso
 - b. Registro del donante(s) en el sistema de información del banco de sangre
 - c. Muestra del donante (s) en seroteca del banco de sangre
 - d. Registro de fraccionamiento y lugares de despacho de cada uno de los hemocomponentes obtenidos de la (s) unidad (es) implicada (s)
 - e. Cuarentena de los hemocomponentes que aún persistan en el banco de sangre, mientras se concluya la investigación
 - f. Registros impresos de los resultados de las pruebas de tamizaje en cuestión, indicando la técnica utilizada, el lote de los reactivos, la fecha de vencimiento de los mismos, los puntos de corte de los controles y los resultados de las muestras corridas conjuntamente
 - g. Correspondencia entre las actas de despacho y de incineración de los hemocomponentes, en la fecha relacionada con la (s) unidad (es) comprometida (s)
3. Si se identifica una o más desviaciones en los procedimientos del banco de sangre, se redirigirá la investigación, de acuerdo a la situación encontrada.
4. Realizar las pruebas de tamizaje y confirmatorias a las muestras de la seroteca del banco de sangre, por parte del Laboratorio de Salud Pública de la Secretaría Distrital de Salud.



5. La Secretaría Distrital de Salud, a través de la Coordinación de la Red de Bancos de Sangre y STS - Programa de Hemovigilancia -, en cooperación con el profesional responsable del servicio transfusional y médico del servicio, realizará el estudio de trazabilidad de las unidades de sangre asociadas con el caso, para lo cual puede utilizar de como ayuda técnica la *"lista de chequeo de aspectos a verificar en el Servicio Transfusional para el estudio de trazabilidad"*
6. La Secretaría Distrital de Salud, a través de la Coordinación de la Red de Bancos de Sangre y STS - Programa de Hemovigilancia -, procederá a citar al(los) donante(s) implicado(s) en el caso, a fin de realizar toma de muestra para pruebas serológicas de marcadores infecciosos asociados con el caso y conocer estado inmunológico actual del donante de sangre. Puede utilizar como ayuda técnica el formato de *"entrevista con el donante de sangre implicado en caso probable de TTI"*:

NOTAS TECNICAS:

A. Definición de caso de Infección Transmitida por Transfusión sanguínea (TTI)

Se considera caso confirmado de Infección Transmitida por la Transfusión, cuando se cumple con uno o más de los siguientes criterios:

- i. El receptor tiene evidencia clínica y de laboratorio de infección postransfusional, no hay evidencia de infección previa a la transfusión, y no hay evidencia de una fuente alternativa de transfusión.
 - ii. Al menos un componente recibido por el receptor infectado fue donado por un donante con evidencia de la misma infección transmitida.
 - iii. Al menos un componente recibido por el receptor infectado tiene evidencia de estar contaminado por el agente infeccioso.
 - iv. Resultados positivos para marcadores infecciosos de la infección transmitida, en la muestra tomada al donante de sangre posterior a la donación y en el marco de la investigación y análisis del caso. Esta situación infiere posiblemente periodo de ventana inmunológica en el momento de la donación.
- B. El banco de sangre, la IPS y los referentes del Programa de Hemovigilancia se mantendrán en constante comunicación sobre el estado de la investigación.
- C. Al cerrarse el caso, la coordinación de la Red de Sangre - Programa de Hemovigilancia -, debe enviar copia del proceso y resultado del mismo, a cada uno de los actores involucrados en la investigación.
- D. Corresponde al programa de Hemovigilancia participar en la investigación y análisis del caso, en la auditoría del proceso del caso por parte del banco de sangre y del servicio transfusional de la reacción adversa transfusional, participando en el análisis conjunto de los resultados y presentando asesoría técnica y científica a las partes, con el propósito de socializar las conclusiones con los demás actores de la red.



Programa de Hemovigilancia – Red de Sangre Bogotá D.C.

Caso probable de infección transmitida por la transfusión (TTI)

Lista de Chequeo de aspectos a verificar en el banco de sangre proveedor para el estudio de trazabilidad

Banco de sangre:

Código:

Fecha:

1. ¿Se entrega al donante información adecuada y asesoría pre donación? si ___ no ___
2. ¿Existe algún incentivo ofrecido a los donantes para hacer la donación? si ___ no ___
3. ¿En una frase, describir cómo se motiva a la población para ser donante de sangre:

4. ¿Existe base de datos de donantes? si ___ no ___
5. ¿Hay listados actualizados y sistematizados de donantes serorreactivos? si ___ no ___
6. ¿La persona del banco de sangre que realiza la entrevista, examen físico y selección del donante de sangre está bien capacitada para dicha actividad? si ___ no ___
7. Si la respuesta anterior fue SI, ¿Existen soportes que evidencian la respuesta? si ___ no ___
8. ¿Hay correspondencia entre códigos asignados por el banco de sangre para identificación del donante, formulario de encuesta y entrevista, tubos de muestras para pruebas infecciosas e inmológicas, bolsas en donde se colecta la sangre y formato de autoexclusión? si ___ no ___ Explique:

¿Es manifiesta la posibilidad de confusión en asignación de códigos ? si ___ no ___
Si la respuesta es SI, ampliar la explicación: _____
9. ¿Se garantiza el orden en los procesos de fraccionamiento? si ___ no ___
10. ¿Se aplican los algoritmos de tamizaje serológico definidos por el nivel nacional? si ___ no ___
11. ¿Cuál es la conducta con unidades de sangre reactivas y doblemente reactivas a marcadores serológicos? _____

12. ¿Se fraccionó la (s) unidad (es) de sangre asociada con el caso? si ___ no ___
Si la respuesta anterior es SI, ¿Dónde están los hemocomponentes obtenidos? _____

13. ¿El banco de sangre cuenta con los recursos apropiados para realizar el tamizaje de infecciones en todas las unidades? si ___ no ___



14. ¿Existe programa validado de control de calidad interno para pruebas serológicas? si ___ no ___
15. ¿Existe programa validado de control de calidad externo para pruebas serológicas? si ___ no ___
16. ¿La seroteca cumple con los requisitos técnicos y legales vigentes? si ___ no ___
17. ¿Hay establecido procedimiento operativo estandarizado para unidades reactivas? si ___ no ___
18. Si la respuesta anterior es SI, ¿es verificable el procedimiento? si ___ no ___
19. ¿Hay correspondencia entre la información de identificación de la unidad que aparece en el acta de incineración y la información de identificación de la unidad reactiva que aparece en los impresos de resultados de marcadores serológicos? si ___ no ___
20. ¿Cuántas y cuales unidades de sangre fueron reactivas para el marcador serológicos asociado con el caso, el día en que se realizó el montaje de las unidades involucradas con el caso probable de TTI? _____

21. ¿Cuál fue el resultado de las pruebas confirmatorias reportadas por el Laboratorio de Salud Pública de las muestras enviadas, correspondientes a las unidades relacionadas anteriormente?

22. ¿Se almacena de forma adecuada y ordenada las unidades aptas para distribución? si ___ no ___
23. ¿Hay correspondencia entre la información de identificación de las unidades despachadas (actas de despacho) y la información de identificación de la unidad reactiva que aparece en los impresos de los resultados de marcadores serológicos? si ___ no ___
24. ¿Cómo se entregaron al servicio transfusional la(s) unidad(es) asociada(s) con el caso en estudio?

21. ¿Se verifica la trazabilidad de las unidades en el banco? si ___ no ___

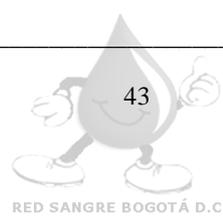
OBSERVACIONES: _____

Nombre y Firma director del Banco de Sangre _____

Nombre y firma Coordinador de calidad _____

Nombre y firma profesional Hemovigilancia _____

Fecha de verificación: día _____ mes _____ año _____ Hora _____



Programa de Hemovigilancia – Red de Sangre Bogotá D.C.

Caso probable de infección transmitida por la transfusión (TTI)

Lista de Chequeo de aspectos a verificar en el Servicio Transfusional para el estudio de trazabilidad

Nombre de la institución: _____

Área o servicio: _____

1. ¿Cuál es el (los) banco(s) de sangre que provee al servicio transfusional? _____

2. ¿Qué criterios técnico científicos tiene en cuenta la institución para tener como proveedor(es) al (los) banco(s) de sangre antes referido (s) _____

3. ¿De qué banco(s) de sangre provinieron las unidades de sangre implicadas en el caso probable de TTI? (relacione cada unidad) _____

4. ¿Existe un formato unificado de solicitud de componentes sanguíneos? si ____ no ____

5. ¿Bajo que condiciones se almacenan los hemocomponentes antes de ser distribuidos en los diferentes servicios hospitalarios? _____

6. ¿Cómo se hace la entrega de los hemocomponentes desde el servicio transfusional a los diferentes servicios hospitalarios? _____

7. ¿Cómo se transportan los hemocomponentes desde el servicio transfusional a los diferentes servicios hospitalarios? _____

8. ¿Quién hace la solicitud del hemocomponente? _____

9. ¿Quién se encarga de iniciar y seguir la transfusión? _____

10. ¿Se diligencia el formato de aplicación y seguimiento de la transfusión? si ____ no ____

11. ¿Cómo se verifica la transfusión del hemocomponente correcto al paciente correcto?



12. ¿Quién identifica y reporta las reacciones adversas transfusionales (RAT)? _____

13. ¿Cómo realiza el reporte de la RAT y ante quién? _____

14. ¿Retornan los restos de los hemocomponentes transfundidos y el equipo de transfusión al servicio transfusional? si____ no ____

15. ¿Cómo se alerta a los actores de Red Sangre acerca de la probable RAT? _____

16. ¿Cómo se coordina la investigación y análisis de los casos probables de TTI? (servicio transfusional, comités transfusionales, director del servicio, médico tratante, director banco de sangre proveedor)?

17. ¿Qué acciones se han adelantado con el paciente ante la sospecha de TTI? _____

18. ¿Se diligencia el formato establecido por la Secretaría de Salud – Programa Hemovigilancia para el reporte de RAT ? si____ no ____

19. ¿Se realiza el reporte de RAT a la Secretaría de Salud – Programa Hemovigilancia? si____ no ____

20. ¿Se mantiene estrecha y continua comunicación con el banco proveedor del insumo y el programa de Hemovigilancia de la Red de Sangre? si____ no ____

21. ¿Se verifica la trazabilidad de las unidades en el servicio transfusional si____ no ____

OBSERVACIONES: _____

Nombre funcionario de la institución _____ Firma _____

Nombre profesional Hemovigilancia _____ Firma _____

Fecha de verificación: día ____ mes _____ año _____ Hora _____



Programa de Hemovigilancia – Red de Sangre Bogotá D.C.

Caso probable de infección transmitida por la transfusión (TTI)

Entrevista con el donante de sangre asociado con el caso

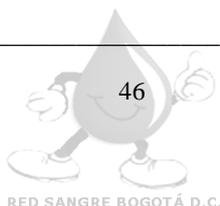
Nota 1: este formato se aplicará una vez los resultados de las pruebas confirmatorias realizadas en el laboratorio de Salud Pública a las muestras obtenidas de la seroteca de no reactivos del (los) banco(s) de sangre(s) implicado(s) en el caso, sean negativas y antes de tomar la nueva muestra al donante de sangre.

Nota 2: Leer al donante estos dos párrafos:

- 1) El programa de Hemovigilancia de la Red de Sangre Bogotá D.C., realiza la presente citación y entrevista con el donante de sangre, en el marco de su competencia para la investigación de los casos probables de Reacciones Adversas a la Transfusión (RAT) que se presentan en el Distrito Capital.
- 2) El donante manifiesta su voluntad para acercarse a esta oficina con el fin de contribuir a la investigación de los casos probables de RAT y colaborar con el mejoramiento de la calidad del uso de sangre y sus derivados. Luego de suministrar, por parte de los funcionarios del programa de Hemovigilancia, la información completa del caso y de informar sobre la pertinencia de su presencia, el donante autoriza la toma de una muestra de sangre para la realización, en el Laboratorio de Salud Pública de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, las pruebas confirmatorias necesarias para el enfoque del caso en cuestión.

Nota 3: Para los casos probables relacionados con la infección por VIH y otras ITS, considerar lo establecido en el Decreto 1543 de junio 12 de 1997, por el cual se reglamenta el manejo de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y las otras Enfermedades de Transmisión Sexual (ETS).

1. Nombre del donante de sangre: _____
2. Número de Identificación: _____ 3. Teléfono actual _____
4. Dirección de residencia actual: _____
5. Banco de sangre donde donó: _____
6. Tipo de donante: Autólogo Voluntario primera vez Voluntario repetitivo
Dirigido específico Dador por reposición Voluntario no repetitivo
7. Tipo de donación: Sangre completa aféresis, componente obtenido _____
8. Qué lo motivó a donar sangre: _____
9. ¿Recibió algún incentivo o regalo por parte del banco de sangre en donde realizó la donación asociada con el caso?: si ____ no ____
Si la respuesta es SI, Especificar: _____
10. ¿Cómo fue el proceso de motivación por parte del banco de sangre para hacer su donación?: _____



11. ¿Qué información recibió por parte del personal del banco de sangre, acerca del acto de donar sangre, riesgos y beneficios para el donante, riesgos y beneficios para el(los) receptor(es)? _____

12. ¿Cómo fue la atención que recibió durante y después de la donación? _____

13. ¿Ha sido contactado por el banco de sangre después de su última donación? si ___ no ___

14. ¿Ha vuelto a donar sangre en ese mismo banco de sangre o en otro banco de sangre? si ___ no ___

Si la respuesta es SI, en cual banco de sangre _____ Hace cuanto _____

15. ¿Tuvo alguna sintomatología clínica en el momento en que realizó la donación asociada con el caso? si ___ no ___ Si la respuesta es SI, explicar: _____

16. ¿Tuvo alguna sintomatología clínica entre los quince días antes de realizar la donación asociada con el caso? si ___ no ___ Si la respuesta es SI, explicar: _____

17. ¿Tuvo alguna sintomatología clínica entre los quince días después de la donación asociada con el caso? si ___ no ___ Si la respuesta es SI, explicar: _____

18. ¿Considera usted que durante su vida ha estado expuesto (a) al riesgo de contraer infecciones de transmisión sexual? si ___ no ___ Si la respuesta es SI, explicar: _____

OBSERVACIONES: _____

Firma del donante de sangre: _____

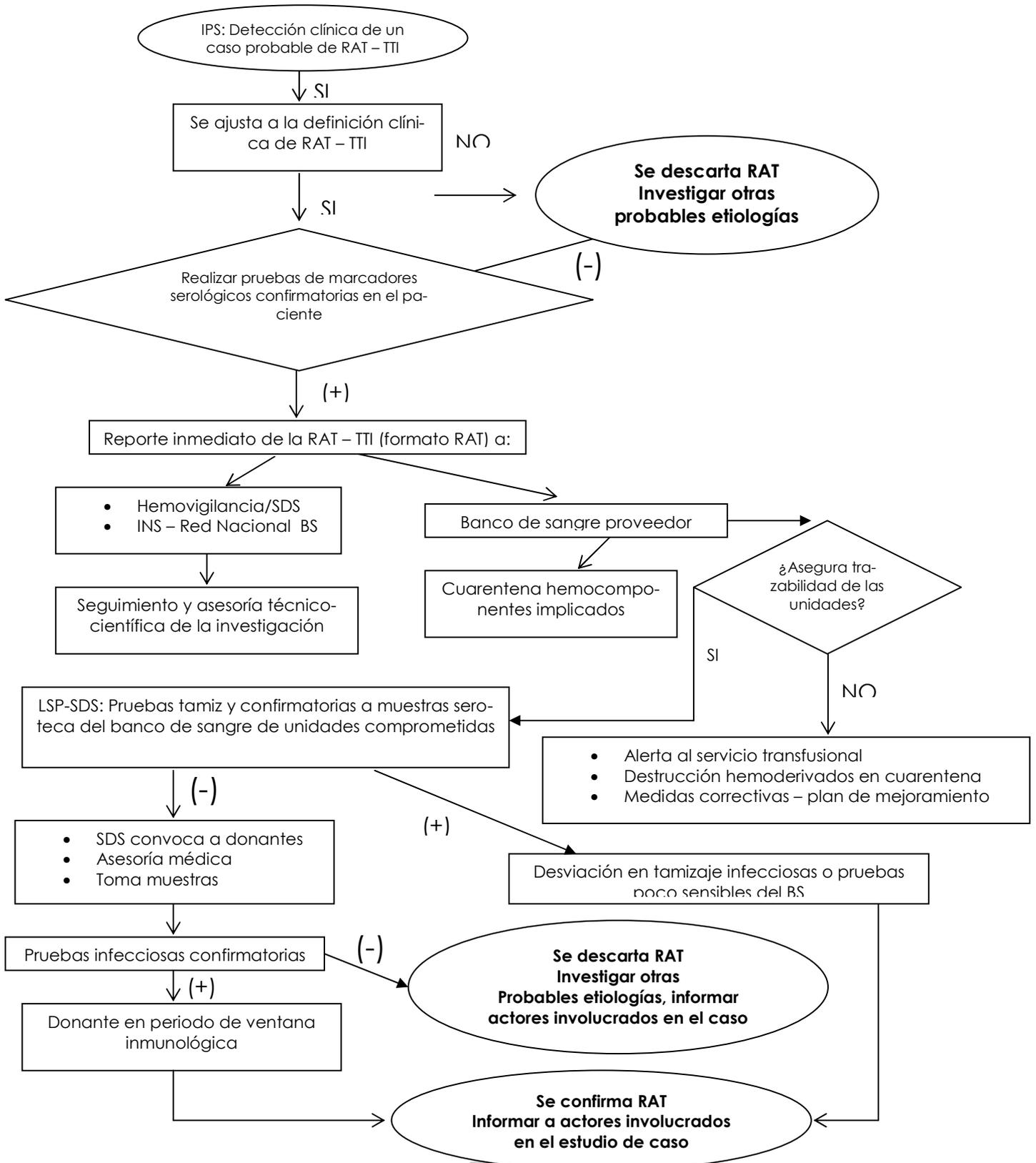
Nombre e identificación del funcionario del Programa de Hemovigilancia: _____

Nombre profesional Hemovigilancia _____ Firma _____

Fecha de verificación: día ___ mes _____ año _____ Hora _____



ALGORITMO DE INVESTIGACIÓN DE UN CASO PROBABLE DE INFECCIÓN TRANSMITIDA POR LA TRANSFUSIÓN



7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Heddl NM, Kelton JG. Febrile nonhemolytic transfusion reactions. In: Popovsky MA, ed. Transfusion reactions. 2nd ed. Bethesda, MD: AABB Press, 2001:45-82.
2. Davenport R. Management of transfusion reactions. In: Mintz PD, ed. Transfusion therapy: Clinical principles and practice, 2nd edition. Bethesda MD: AABB Press, 2005.
3. Ibojie J, Greiss MA, Urbaniak SJ. Limited efficacy of universal leucodepletion in reducing the incidence of febrile nonhaemolytic reactions in red cell transfusion. *Transfus Med* 2002; 12:181-185.
4. Dzik WH, Anderson JK, O'neil EM, et al. A prospective, randomized clinical trial of universal WBC reduction. *Transfusion* 2002; 42:1114-1122.
5. Domen RE, Hoeltge GA. Allergic transfusion reactions. An evaluation of 273 consecutive reactions. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127:316-320.
6. Vamvakas EC, Pineda AA. Allergic and anaphylactic reactions. In: Popovsky MA, ed. Transfusion reactions. 2nd ed. Bethesda, MD: AABB Press, 2001: 83-128.
7. Bluemle LW Jr. Hemolytic transfusion reactions causing acute renal failure: serologic and clinical considerations. *Postgrad Med* 1965; 38:484-489.
8. Sazama K. Reports of 355 transfusion-associated deaths: 1976 through 1985. *Transfusion* 1990; 30:583-590.
9. Linden JV, Wagner K, Voytovich AE, et al. Transfusion errors in New York State: An analysis of 10 years' experience. *Transfusion* 2000; 40:1270-1213.
10. Zavizion B, Serebryanik D, Serebryanik I, et al. Prevention of *Yersinia enterocolitica*, *Pseudomona fluorescens* and *Pseudomona putrida* outgrown in deliberately inoculated blood by a novel pathogen-reduction process. *Transfusion* 2003; 101:454-462.
11. Popovsky MA, Haley NR. Further characterization of transfusion-related acute lung injury: Demographics, clinical and laboratory features, and morbidity. *Immunohematology* 2000; 16:157-159.
12. Palfi M, Berg S, Ernerudh J, et al. A randomized controlled trial of transfusion related acute injury: Is plasma from multiparous blood donors dangerous? *Transfusion* 2001; 41:317-322.
13. Sessler DI. Current concepts: Mild perioperative hypothermia. *N Engl J Med* 1997; 336:1730-1737.
14. Fried MR, Eastlund T, Christie B, et al. Hypotensive reactions to white cell-reduced plasma in a patient undergoing angiotensi-converting enzyme inhibitor therapy. *Transfusion* 1996; 36:900-903.
15. Sazama K, Holland P. Transfusion-induced graft-versus-host disease. In: Garratty G. ed. Immunobiology of transfusion medicine. New York: Marce; Dekker, 1994: 631-656.
16. Duffort G, Courouce AM, Ancelle-Park, et al. No clinical sings 14 years after HIV-2 transmission via blood transfusion (letter). *Lancet* 1988;2: 510.
17. Opelz G, Senger DP, Mickey MR, et al. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc* 1973;5 253-259.
18. Esmonde TF, Will RG, Slattery JM, et al. Creutzfeldt-Jacob disease and blood transfusion. *Lancet* 1993; 341: 205-207.
19. Minz P. Transfusion therapy: clinical principles and practice. 2nd edition, AABB Press. Bethesda, MD. 2005.
20. AABB. Technical Manual. 14th edition, Bethesda, MD. 2003.

