

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

TRANSFUSIONES DE GLOBULOS ROJOS

T E R A P I A      T R A N S F U S I O N A L

Dr. Diego Mezzano A.

I. OBJETIVO

La transfusión de glóbulos rojos (GR) está indicada cuando el organismo está sufriendo un déficit de GR. Los GR transportan y protegen a la célula, a su vez, dada su estructura peculiar y características funcionales facilita el intercambio de GR en el organismo. Por consiguiente, el objetivo de la transfusión de GR es proveer al organismo de una suficiente y eficiente capacidad transportadora de GR cuando su disminución sea tal o reduce el intercambio gaseoso tisular. La reducción de la capacidad transportadora de GR en la condición fisiológica puede ser el resultado de una anemia, en la que se produce una pérdida de GR, una concentración de GR en un valor de 400.000.

TEMA II

TRANSFUSION DE GLOBULOS ROJOS

II. BREVE ANALISIS FISIOPATOLÓGICO (1)

Si bien algunos síntomas y signos de la anemia están determinados por una etiología y patogenia muy diversas, otras, en cambio, son comunes y atribuibles a la disminución de la capacidad transportadora de GR.

Dr. Diego Mezzano A.  
 Departamento de  
 Hematología, Oncología  
 y Banco de Sangre

## TRANSFUSION DE GLOBULOS ROJOS

Dr. Diego Mezzano A.

### I. OBJETIVO

La transfusión de Glóbulos Rojos (GR) está indicada cuando el aporte de O<sub>2</sub> al tejido está amenazado o comprometido. Los GR transportan y protegen a la Hb. y ésta, a su vez, dadas su estructura peculiar y características funcionales facilita el intercambio de O<sub>2</sub> en el organismo. Por consiguiente, el objetivo de la transfusión de GR es proveer al organismo de una suficiente y eficiente capacidad transportadora de O<sub>2</sub> cuando su disminución amenaza o reduce el intercambio gaseoso tisular. La reducción de la capacidad transportadora de O<sub>2</sub> es la condición fisiopatológica definitoria de anemia; la transfusión, enfocada desde este punto de vista, cumple un objetivo eminentemente dinámico, cual es restituir una función perturbada y no normalizar un recuento de GR, una concentración de Hb o un valor de Hcto.

### II. ANEMIA: BREVE ANALISIS FISIOPATOLOGICO (1)

Si bien algunos síntomas y signos de la anemia están determinados por una etiología y patogenia específicas, otros, en cambio, son comunes y atribuibles a la disminución de la capacidad transportadora de O<sub>2</sub>; entre

éstos, algunos derivan directamente de la hipoxia tisular y otros de los mecanismos compensatorios movilizados para prevenirla o mejorarla.

La hipoxia tisular se presenta cuando la presión de difusión del O<sub>2</sub> en los capilares es demasiado baja para llegar a las células más distantes con el O<sub>2</sub> necesario para su actividad metabólica; el sufrimiento muscular a causa de la hipoxia se presenta con angina de pecho, claudicación intermitente, calambres; el sufrimiento neuronal puede manifestarse con mareos, cefalea, tinnitus, vértigo, lipotimia, etc. Es posible que ciertas manifestaciones clínicas en otros sistemas, como el gastrointestinal, puedan también atribuirse a la hipoxia tisular.

Sin embargo, al reducirse la capacidad total de transporte de O<sub>2</sub>, el organismo elude y retarda la hipoxia del tejido echando mano a varios mecanismos compensatorios.

- a) La Hb disminuye su afinidad por el O<sub>2</sub> (se verá en detalle más adelante); esto significa que en el tejido se extrae más O<sub>2</sub> de la Hb a pO<sub>2</sub> menores, es decir, la célula dispone de mayor cantidad de O<sub>2</sub> sin que se comprometa la presión de difusión del O<sub>2</sub>.
- b) Mediante apertura de nuevos capilares a la circulación, se aumenta la perfusión tisular y se acorta la distancia de las células a su fuente de O<sub>2</sub>; en la condición de anemia, el volumen sanguíneo no se modifica significativamente, y por consiguiente, el aumento de flujo a ciertos órganos vitales (miocardio, cerebro, músculo), debe hacerse redistribuyendo la circulación, con perjuicio de otros tejidos. Entre éstos se encuentra el tejido subcutáneo que, aún cuando tolera bien la reducción del flujo y la deprivación consiguiente de O<sub>2</sub>, lo exterioriza con el signo clínico de palidez; el riñón, per

fundido excesivamente en relación a su demanda basal de O<sub>2</sub>, tolera una disminución de la perfusión sin alterar su metabolismo celular ni su función.

- c) Aumento del débito cardíaco que compensa la reducción de la capacidad transportadora de O<sub>2</sub>, pues permite aumentar la perfusión/min, disminuyendo la fracción de O<sub>2</sub> extraída en el tejido; se impide así una excesiva reducción de la presión de difusión del O<sub>2</sub>. El débito elevado se facilita por la reducción de la viscosidad de la sangre en la anemia y por la disminución de la resistencia periférica derivada de la redistribución del flujo. Sin embargo, cuando la anemia es intensa, el aumento del débito cardíaco puede ser costoso desde el punto de vista de la economía del organismo; en efecto, bajo un cierto nivel de Hb, variable de paciente a paciente, aparecen signos de hiperactividad cardíaca, (taquicardia, soplos, ...), situación metabólicamente desfavorable desde el punto de vista energético; en los casos más graves conduce a la insuficiencia cardíaca, cardiomegalia, y dependiendo de la condición vascular previa del paciente, a la insuficiencia coronaria.
- d) Frecuentemente se observa también taquipnea, disnea y aumento de la capacidad vital, signos que en ausencia de insuficiencia cardíaca parecen corresponder a una respuesta inadecuada por hipoxia del centro respiratorio más que a un mecanismo compensatorio cuyo objetivo es difícil de adivinar.

La relación entre la magnitud de la reducción de la capacidad transportadora de O<sub>2</sub> y la aparición e intensidad del síndrome anémico será distinta en cada enfermo, y dependerá de algunos factores como la edad, la patología basal condicionante, la velocidad de desarrollo de anemia, la altura, la actividad física. Como se verá posteriormente, la indicación de transfusión debe considerar cada uno de los factores anteriores.

### III. CINETICA DE LA ERITROPOIESIS: ENFOQUE TRANSFUSIONAL (2, 3, 4)

En lo que interesa a la terapia con GR, la cinética de la eritropoiesis presenta 3 características distintivas:

1. Prácticamente la totalidad de la masa eritrocitaria se encuentra en el territorio vascular; a diferencia de lo que ocurre con los granulocitos, no existe una cantidad significativa de GR en la médula ósea ni en los tejidos y tampoco existe un depósito importante y selectivo de GR en el bazo, como sucede con las plaquetas. Esto significa que los GR que se producen en la médula ósea entran a la circulación y ésta constituye su único espacio de distribución en el organismo. La masa eritrocítica circulante en el hombre es de 28.9 (27.5 - 30.9) ml por kg de peso corporal y en la mujer de 24.7 (23.0-27.0) ml por kg de peso corporal, según estimación de diferentes autores.

Es así posible evaluar el nivel de la capacidad transportadora de O<sub>2</sub> y la intensidad de una anemia en un individuo normovolémico sólo mediante la cuantificación de la Hb en el espacio circulatorio, sin otras mediciones o correcciones; este hecho facilita la indicación terapéutica de GR y permite calcular con bastante exactitud los requerimientos aproximados de cada paciente.

Se destaca la importancia de este hecho cuando se compara con la mayor dificultad para indicar otros componentes (plaquetas, granulocitos, factores de la coagulación..), que tienen una distribución corporal diferente; la transfusión de cualquiera de ellos debe tener

en cuenta dicha distribución, y por lo tanto, los requerimientos de cada paciente por cada uno de estos productos son más difíciles de calcular y de satisfacer en el proceso de la transfusión.

2. Los GR producidos en la médula ósea de un individuo sa no viven, en promedio, 100-120 días. Esta prolongada permanencia en la circulación refuerza la efectividad de la transfusión de GR, especialmente si se compara con la sobrevivida mucho más reducida de las plaquetas, de los granulocitos y de las diversas fracciones del plasma.

Un hombre de 70 kilos, con un Hcto. corporal de 40 % y un volumen sanguíneo de 5.000 ml tiene una masa eritrocítica total de  $\pm 2.000$  ml (poco más de 28 ml GR x Kg de peso). Si uno estima la sobrevivida promedio de los GR en 100 días, en condiciones de equilibrio dinámico, es decir, cuando la destrucción de GR en la unidad de tiempo iguala a la producción medular, se estará destruyendo diariamente un 1 % de la masa eritrocítica (= 20 ml de GR), y diariamente también se estará produciendo el 1 % que la reemplazará (= 20 ml de GR).

En la práctica transfusional, una bolsa de 500 ml de sangre contiene alrededor de 200 ml. de GR; la transfusión de esta unidad al paciente anterior significa administrarle un 10 % de su volumen eritrocítico total, o en otras palabras, es aportarle una cantidad de GR e quivalente a 10 días de producción por su médula ósea. Estas cifras permiten apreciar el significado y la efec tividad de la transfusión de este componente de la san gre.

3. La eritropoiesis es inducida fundamentalmente por el es tímulo hormonal de la eritropoietina; aparentemente es-

ta hormona actúa produciendo la proliferación y diferenciación de la célula troncal hacia la línea eritroblástica y parece también actuar sobre el proeritroblasto y el eritroblasto basófilo acelerando su proliferación.

Desde la inducción de un estímulo eritropoiético hasta la aparición de reticulocitos en la circulación en el individuo normal pasan alrededor de 5 días (tiempo de maduración intramedular o tiempo de tránsito medular); cuando existe una hiperestimulación por eritropoietina, (como ocurre en la mayoría de las anemias), este tiempo puede acortarse hasta 2 días. Si la producción de GR está disminuída por déficit de algún factor necesario para la eritropoiesis, (hierro, Vit. B12, ácido fólico...), la anemia responderá a la administración del factor carencial dentro de estos plazos, bajo la condición que la estimulación por eritropoietina sea adecuada.

#### IV. EL GR EN LA CIRCULACION

Toda la estructura del GR está concebida para transportar la Hb, protegerla y permitir que ella cumpla su función.

En lo que atañe a la transfusión de GR, interesa resumir brevemente 2 aspectos de esta célula: su metabolismo energético y la función de la Hb.

##### A. METABOLISMO ENERGETICO (5)

La integridad estructural del GR depende esencialmente de la mantención de su forma bicóncava y de su función de membrana; así conserva su individualidad y puede sobrevivir en la circulación para transportar

la Hb; la integridad funcional del GR, es decir la capacidad de que la Hb intercambie adecuadamente el O<sub>2</sub>, depende de que el GR pueda mantener el hierro de la Hb en su forma divalente y reducidos los grupos sulfidrilos de las cadenas de la globina y de las enzimas citoplasmáticas.

Para estos procesos el GR necesita una fuente de energía que normalmente es la glucosa; ésta, en su metabolismo puede seguir dos vías, la glicolisis y el "shunt" de la hexosa-monofosfato, (Fig. 1); la glicolisis genera:

- a) ATP, indispensable para la función de membrana pues permite accionar la bomba de sodio-potasio.
- b) NADH, energía reductora necesaria para mantener el hierro en su forma divalente en la molécula de Hb, es decir, impedir su transformación en methemoglobina.
- c) 2-3 DPG, que como se verá posteriormente, es un importante regulador de la afinidad de la Hb por el O<sub>2</sub>.

El "shunt" de la hexosa-monofosfato aporta esencialmente NADPH, sustancia concebida para que, a través de una sucesión de procesos de óxido-reducción, proteja las estructuras internas del GR (enzimas, globinas, proteínas de membrana) de las continuas amenazas de tipo oxidativo a que están sometidas en la circulación.

En todo este proceso metabólico conviene destacar 2 características que tienen importancia en la terapia transfusional.

a) La flexibilidad, que permite al GR seleccionar el camino metabólico más adecuado según si la necesidad predominante en un momento dado es de ATP, NADPH, NADH, o de 2,3-DPG.

b) Para extraer la energía de sustratos a través de las vías anaeróbicas en las células, sin el uso de mitocondrias, los glóbulos rojos no pueden ser reemplazados. Esto es un ejemplo de la flexibilidad y de la función...

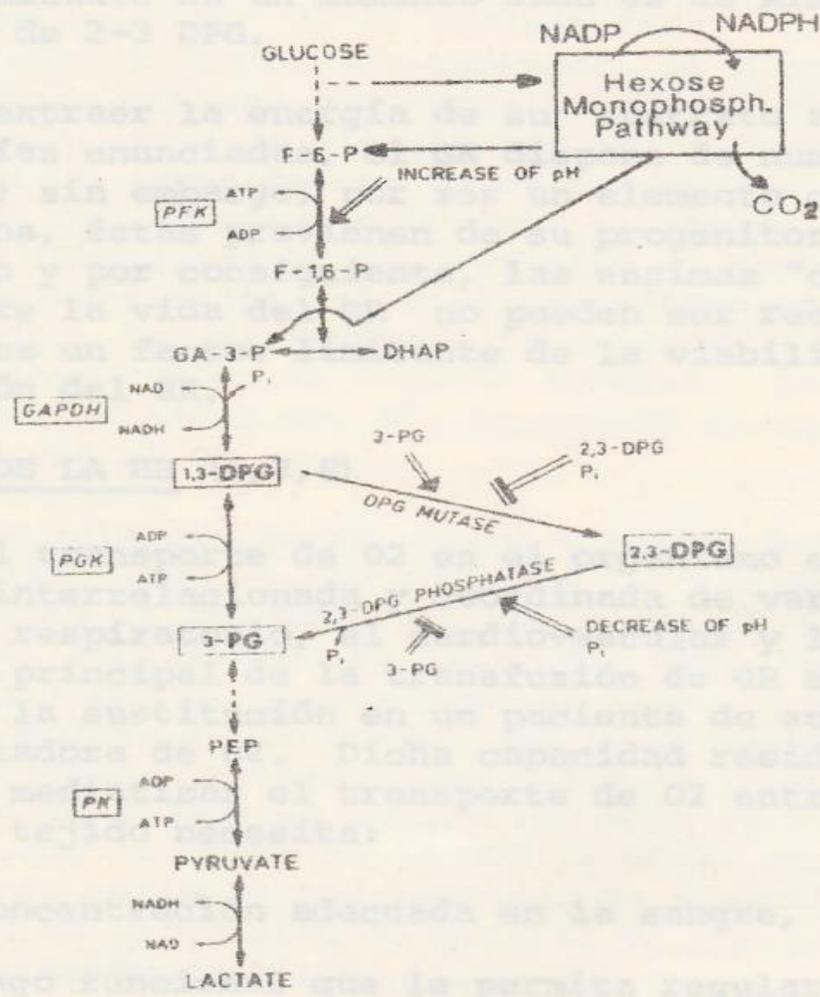


Fig. 1 Metabolismo de la Glucosa en el GR. Refs. 8 y 5

Tan importante como la existencia de una masa suficiente de Hb para transportar O2 al tejido es que dicha masa funcione en forma adecuada.

Cuando la deoxi-Hb es expuesta a pO2 sucesivamente crecientes, experimenta un cambio en su conformación...

Universidad Católica de Chile  
Biblioteca de Medicina  
y Ciencias Biológicas

- a) La flexibilidad, que permite al GR seleccionar el camino metabólico más adecuado según si la necesidad predominante en un momento dado es de ATP, NADPH, NADH, o de 2-3 DPG.
- b) Para extraer la energía de su sustrato a través de las vías enunciadas, el GR dispone de numerosas enzimas; sin embargo, por ser un elemento celular sin núcleos, éstas provienen de su progenitor medular nucleado y por consiguiente, las enzimas "consumidas" durante la vida del GR no pueden ser reemplazadas. Esto es un factor limitante de la viabilidad y de la función del GR.

#### B. FUNCION DE LA HB (6, 7, 8)

El transporte de O<sub>2</sub> en el organismo supone una función interrelacionada y coordinada de varios sistemas: el respiratorio, el cardiovascular y la Hb. El objetivo principal de la transfusión de GR es la restitución o la sustitución en un paciente de su capacidad transportadora de O<sub>2</sub>. Dicha capacidad reside en la Hb, que para mediatizar el transporte de O<sub>2</sub> entre el pulmón y el tejido necesita:

- a) Una concentración adecuada en la sangre, y
- b) Un rasgo funcional que le permita regular su afinidad por el O<sub>2</sub>, afinidad que en definitiva determina la cantidad de O<sub>2</sub> que ella entrega al tejido.

Tan importante como la existencia de una masa suficiente de Hb para transportar O<sub>2</sub> al tejido es que dicha masa funciona en forma adecuada.

Cuando la deoxi-Hb es expuesta a pO<sub>2</sub> sucesivamente crecientes, experimenta un cambio en su conforma

ción, (efecto alostérico), al ir captando progresivamente el  $O_2$  del medio y se transforma en oxi-Hb; esta capacidad de fijar  $O_2$  se completa cuando todos los sitios aceptores de  $O_2$  se han saturado. Cuando se grafica la saturación de Hb expresada en % como función de la  $pO_2$  se obtiene una curva sigmoídea característica, llamada curva de disociación de la Hb (Fig. 2 y 3). Si la oxi-Hb saturada con  $O_2$  es expuesta a  $pO_2$  progresivamente decrecientes se produce el efecto inverso, es decir va entregando su  $O_2$ , revierte el cambio en su conformación tridimensional y se transforma en deoxi-Hb, desaturada. En el gráfico, la curva de disociación sigue el mismo camino en sentido inverso. La deoxi-Hb tiene baja afinidad por  $O_2$ ; la oxi-Hb tiene una afinidad alta por el  $O_2$ .

La molécula de Hb tiene 4 grupos heme; cuando uno de ellos liga  $O_2$ , se modifica la conformación de la Hb y aumenta la afinidad del resto de los grupos heme por el  $O_2$ , facilitando su ligación; esta interacción cooperativa de los grupos heme al ligar  $O_2$  explica la forma sigmoídea de la curva, que le proporciona ventajas fisiológicas obvias: una caída de la  $pO_2$  de 100-60 mm de Hg reduce la saturación sólo de 97.5 a 89%, mientras que la caída de la  $pO_2$  de 60-20 mm/Hg, en cuyo rango se halla la  $pO_2$  tisular, se acompaña de una reducción de saturación de 89 a 35 %, con la consiguiente liberación de  $O_2$ .

En el eje de coordenadas, toda la curva sigmoídea puede estar más desplazada hacia la derecha (= menor afinidad de la Hb por el  $O_2$ ) o hacia la izquierda (= mayor afinidad de la Hb por el  $O_2$ ). Una medida de la afinidad la da la  $P_{50}$ , que corresponde a la  $pO_2$  a la cual el 50 % de la Hb está saturada "in vitro" bajo condiciones establecidas de pH y  $T^\circ$  (Fig.2). La  $P_{50}$  normal es de 26.6 mm/Hg; su aumento significa una

menor afinidad de la Hb por el O<sub>2</sub> y su disminución una mayor afinidad. La ubicación de la curva depende de las variables demostradas en las figuras 2 y 3:

- a) La afinidad es por lo general, inversamente proporcional a la concentración intracelular de 2-3 DPG: cuando la oxi-Hb entrega su O<sub>2</sub>, sus cadenas Beta se separan permitiendo la entrada del 2-3 DPG, y éste establece enlaces con algunos residuos aminoacídicos de las cadenas Beta; se estabiliza así la conformación deoxi-Hb, y se reduce, por tanto, su afinidad por el O<sub>2</sub>.

Muchas situaciones fisiopatológicas se acompañan de un aumento de la concentración intracelular de 2-3 DPG, (anemias, vida en altura, hipoxia); este aumento tiene un efecto indudablemente beneficioso pues la curva se desvía a la derecha y la Hb puede entregar más O<sub>2</sub> en el tejido a pO<sub>2</sub> relativamente mayores.

- b) La deoxi-Hb tiene una mayor capacidad fijadora de protones que la oxi-Hb (efecto Bohr); en el tejido la disminución de la pO<sub>2</sub> permite la extracción del O<sub>2</sub> desde la Hb; este efecto es facilitado por la acumulación de ácido láctico y CO<sub>2</sub> que reducen el pH: los H<sup>+</sup> se unen a la Hb y la curva de disociación se desplaza a la derecha facilitándose la extracción del O<sub>2</sub>. En el pulmón ocurre el proceso inverso. Mediante el efecto Bohr no sólo se facilita la oxigenación y desoxigenación de la Hb sino que se permite que ésta exprese su efecto "buffer" minimizando los cambios en la concentración de H<sup>+</sup> del organismo.
- c) Por un mecanismo desconocido, el aumento de la T° desplaza la curva de disociación a la derecha reduciendo su afinidad por el O<sub>2</sub>.

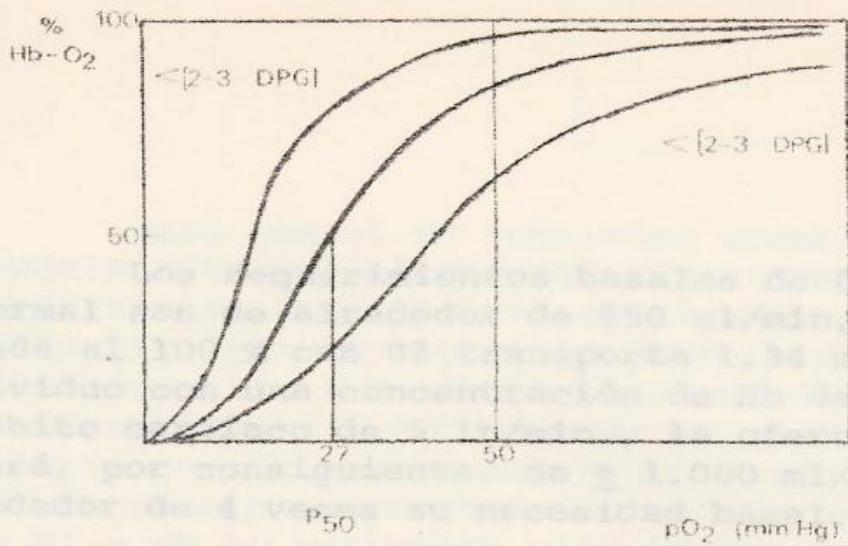


Fig. 2. Efecto de la [2-3 DPG] sobre la curva de disociación de la Hb. a pH y T° constantes. Curva intermedia con [2-3 DPG] normal. (Ref. 8)

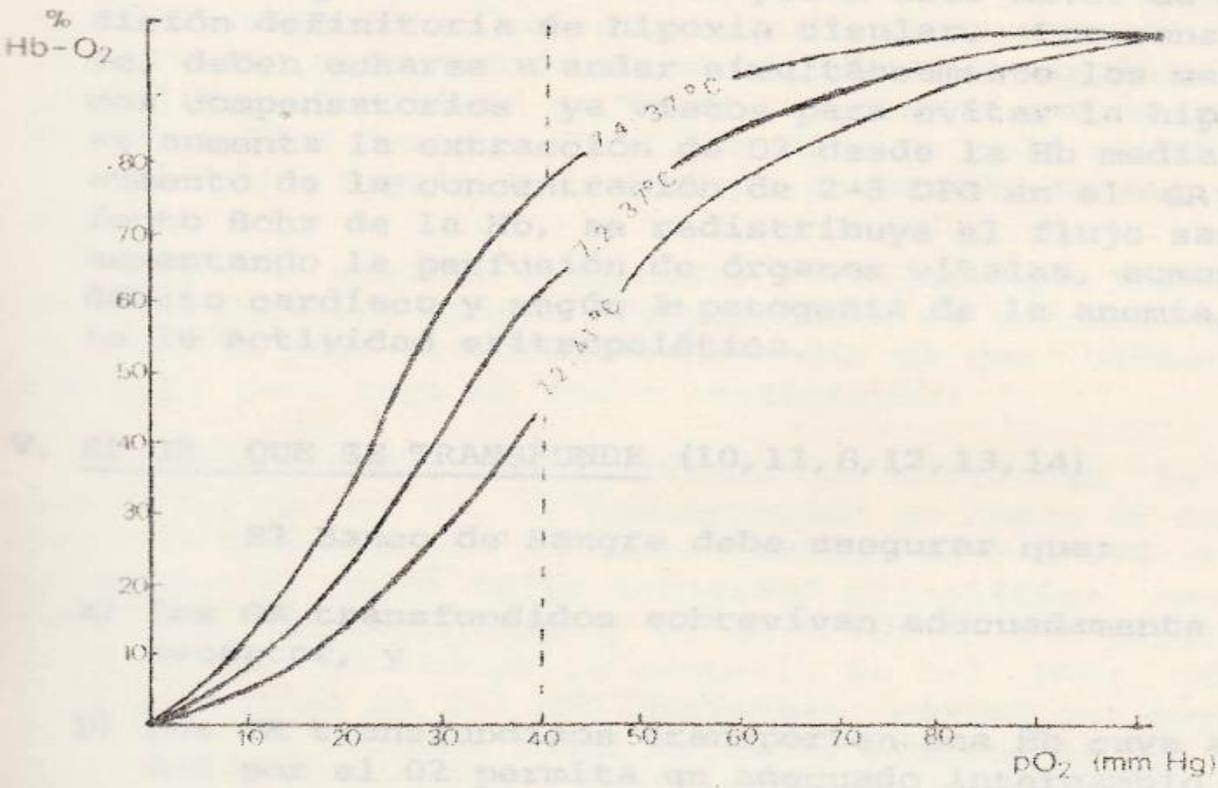


Fig. 3. Efecto del pH y la T° sobre la curva de disociación de la sangre adulta normal. a concentración constante de 2-3 DPG (Ref. 23)

Los requerimientos basales de O<sub>2</sub> en un individuo normal son de alrededor de 250 ml/min. 1 gr de Hb saturada al 100 % con O<sub>2</sub> transporta 1,34 ml de O<sub>2</sub>; en un individuo con una concentración de Hb de 15 gr/dl y un débito cardíaco de 5 lt/min., la oferta de O<sub>2</sub> al tejido será, por consiguiente, de  $\pm$  1.000 ml/min. es decir, al rededor de 4 veces su necesidad basal. (9)

El análisis de estas cifras permite apreciar la magnitud de la reserva de O<sub>2</sub> de que dispone el organismo. Sin embargo debido al régimen de pO<sub>2</sub> que existe a nivel tisular no todo el O<sub>2</sub> que la Hb transporta puede ser extraído para la respiración celular; si bien cuando existe anemia puede reducirse algo la pO<sub>2</sub> del tejido y de esta forma extraerse más O<sub>2</sub> de la Hb, debe recordarse que la caída de la pO<sub>2</sub> a este nivel es la condición definitoria de hipoxia tisular. Por consiguiente, deben echarse a andar simultáneamente los mecanismos compensatorios ya vistos para evitar la hipoxia: se aumenta la extracción de O<sub>2</sub> desde la Hb mediante el aumento de la concentración de 2-3 DPG en el GR y el efecto Bohr de la Hb, se redistribuye el flujo sanguíneo, aumentando la perfusión de órganos vitales, aumenta el débito cardíaco y según la patogenia de la anemia, aumenta la actividad eritropoiética.

#### V. EL GR QUE SE TRANSFUNDE (10,11,8,12,13,14)

El Banco de Sangre debe asegurar que:

- a) Los GR transfundidos sobrevivan adecuadamente en el receptor, y
- b) Los GR transfundidos transporten una Hb cuya afinidad por el O<sub>2</sub> permita un adecuado intercambio gaseoso.

Para que el GR sobreviva normalmente debe ser una célula altamente deformable, característica que le permite salvar con éxito los obstáculos que le opone la microcirculación; la capacidad de deformación depende de su forma discoide (cuociente alto superficie/volumen), y de la flexibilidad intrínseca de su membrana. Estas características son altamente dependientes de la concentración de ATP intracelular; durante la conservación de los GR a bajas  $T^{\circ}$  y pH la actividad glicolítica se reduce sustancialmente y el ATP intracelular disminuye; este hecho se asocia a una transformación esférica de la célula y a una acumulación de ion  $Ca^{++}$  intracelular con reducción de la relación ATP/ $Ca^{++}$ , que explica una mayor rigidez de membrana (10). Cuando se excede el tiempo de conservación de los GR en el Banco de Sangre, la viabilidad de éstos, (evaluada por estudios de sobrevida post-transfusional), se compromete más allá del límite aceptado. Este se ha fijado arbitrariamente: se exige que 24 horas después de la transfusión permanezcan en la circulación más del 70% de los GR transfundidos; es decir, se acepta una destrucción de hasta 30 % durante el primer día; de allí en adelante los GR deben seguir una curva de sobrevida normal (Fig.4). (11).

La segunda exigencia, es decir, que los Hb de los GR transfundidos cumpla adecuadamente su función es más discutida; de poco serviría transfundir GR que vivieran normalmente pero cuya Hb fuera ineficiente:

De todas las variables que modifican la afinidad de la Hb por  $O_2$ , la conservación en Banco de Sangre afecta principalmente la concentración de 2-3 DPG (Fig. 1). En efecto la caída de la actividad glicolítica con la baja  $T^{\circ}$  de almacenamiento y el pH ácido de las soluciones anticoagulantes reduce la síntesis de 2-3 DPG; además el bajo pH activa la 2-3 DPG fosfatasa, enzima que degrada el 2-3 DPG. El balance total de estos efectos es que se reduce la concentración intraeritrocitaria de 2-3 DPG, au-

mentando la afinidad de la Hb por el O<sub>2</sub> con la consiguiente perturbación de la oxigenación tisular. (8)

Las soluciones anticoagulantes y de preservación usadas actualmente son ACD, pH 5, (ácido cítrico, citrato de sodio y dextrosa), y CPD, pH 5, 5 (que además contiene fosfato de sodio); la influencia del tipo de anticoagulante sobre los niveles 2-3 DPG se aprecia en la figura 5, observándose que después de una semana de almacenamiento los niveles de 2-3 DPG se mantienen intactos en CPD y caen significativamente en ACD (12). Sin embargo debido a la mayor acidez de la solución de ACD, la conservación del ATP intracelular es algo mejor que en CPD.

Sin embargo, si bien la mayor afinidad por O<sub>2</sub> de la Hb almacenada es un hecho demostrado, no está tan clara su importancia clínica en la terapia transfusional: al transfundir GR depletados de 2-3 DPG, sus niveles se recuperan a un 50 % de lo normal a las 4 horas de la transfusión y completamente a las 24 hrs. En la práctica, este fenómeno tiene importancia y debe considerarse sólo en la transfusión masiva de sangre y en la exsanguíneo-transfusión del recién nacido. (13)

#### VI. EL GR COMO INDIVIDUALIDAD ANTIGENICA: SIGNIFICADO EN LA TRANSFUSION (15,16,17)

Los GR poseen un gran número de estructuras en su membrana, generalmente heredadas siguiendo las leyes de la genética, y que hacen que los GR de un individuo sean distintos que los de otro individuo. Muchos de estos caracteres se expresan como antígenos, y en el laboratorio se detectan mediante pruebas serológicas y el sig

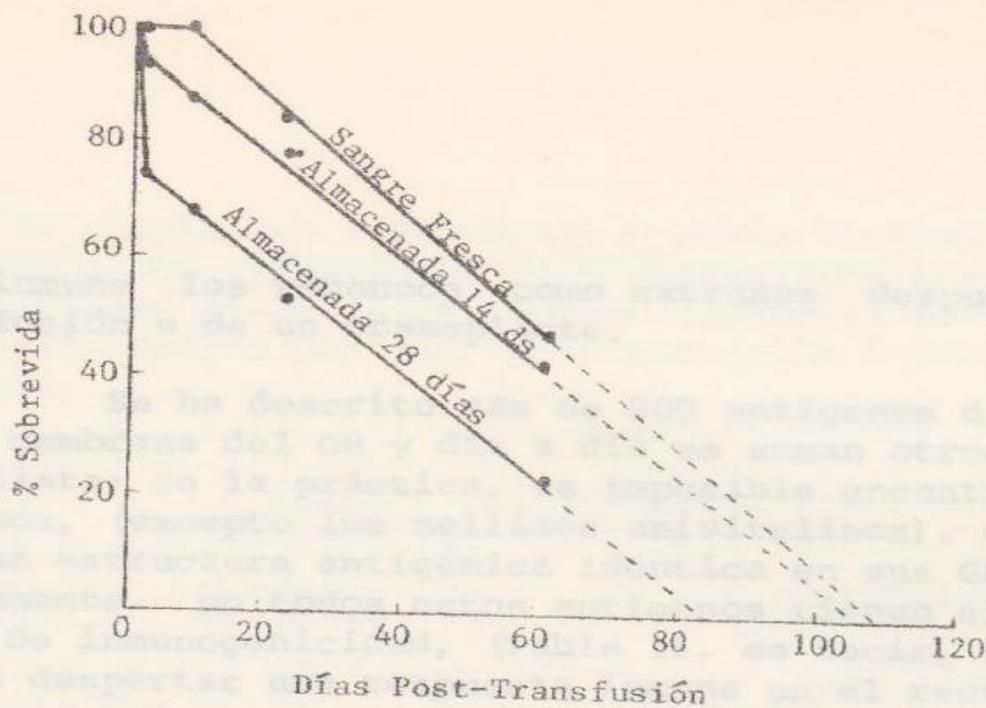


FIG. 4 Sobrevida Post-Transfusional de los GR Frescos y Conservados en ACD 14 y 28 días. (Ref. 11)

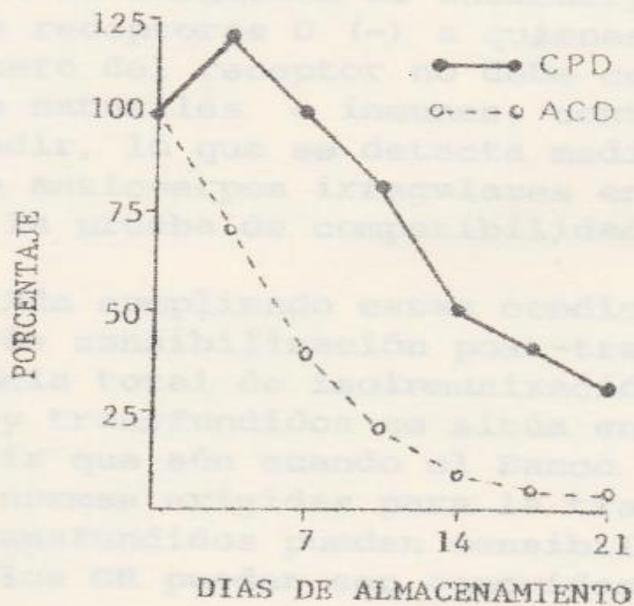


FIG. 5 Actividad del 2-3-DPG en Sangre Completa (Ref. 12)

tema inmune los reconoce como extraños después de una transfusión o de un transplante.

Se ha descrito más de 200 antígenos distintos en la membrana del GR y día a día se suman otros nuevos a la lista; en la práctica, es imposible encontrar 2 individuos, (excepto los mellizos univitelinos), que tengan una estructura antigénica idéntica en sus GR. Afortunadamente, no todos estos antígenos tienen el mismo grado de inmunogenicidad, (Tabla 1), es decir, la capacidad de despertar una respuesta inmune en el receptor de la transfusión. El progresivo reconocimiento y el manejo de esta diversidad en los Bancos de Sangre, hizo posible la terapia transfusional con GR.

Para que los GR sobrevivan normalmente al ser transfundidos debe existir entre ellos y el suero del receptor una condición básica: ser compatibles en el sistema antígeno ABO; se exige además que sean compatibles desde el punto de vista de antígeno D (del sistema Rh) , pues este antígeno tiene una inmunogenicidad del 50%, es decier, induce la formación de anticuerpos anti D en la mitad de los receptores D (-) a quienes se transfunde. Además, el suero del receptor no debe contener anticuerpos, sean estos naturales o inmunes, contra los GR que se van a transfundir, lo que se detecta mediante una pesquisa rutinaria de anticuerpos irregulares en el suero del receptor y por la prueba de compatibilidad pre-transfusional.

Aún cumpliendo estas condiciones básicas, la posibilidad de sensibilización post-transfusional existe : la frecuencia total de isoimmunización en pacientes hospitalizados y transfundidos se sitúa entre el 3 y 5 %; esto quiere decir que aún cuando el Banco de Sangre haya cumplido las normas exigidas para la transfusión, algunos antígenos transfundidos pueden sensibilizar al receptor: en este caso los GR pueden ser removidos de la circulación

antes de cumplir su vida normal y puede dificultarse la búsqueda de GR compatibles en transfusiones posteriores o, en el caso de la mujer, presentar hemolisis fetal y del recién nacido por paso de anticuerpos a través de la placenta.

RIESGOS DE INMUNIZACION

<u>Antígeno</u>	<u>Inmunogenicidad</u> * %
D	50,00 %
K	5,00
c	2,05
E	1,69
k	1,50
e	0,56
F y <u>a</u>	0,23
C	0,11
Jka	0,07
S	0,04
Jk <sup>b</sup>	0,03
s	0,03

\* Tabla 1

Frecuencia de isoinmunización después de la primera transfusión.  
(Ref. 17)

## VII. CRITERIOS QUE DEBEN ORIENTAR LA TRANSFUSION

La indicación de transfusión no puede ser dogmática y reglada, sino debe ser flexible y variable según el paciente y según las circunstancias; el buen juicio y el conocimiento global de la situación fisiopatológica de cada enfermo son los mejores auxilios del médico para una correcta indicación; sin embargo, de todas estas consideraciones precedentes se puede extraer algunos criterios que gobiernan la práctica transfusional.

1. Se debe partir de la premisa básica que la anemia, cuando tiene indicación de transfusión, debe tratarse con GR concentrados. El uso simultáneo de otros componentes o de sangre completa se indica cuando al déficit de capacidad de transporte de O<sub>2</sub> al tejido se agrega una deficiencia de otras funciones (oncótica, hemostática, ...). Con el uso de GR concentrados se obtiene una mayor alza de la Hb que con el uso de la misma cantidad de GR en una bolsa de sangre completa, disminuye la sobrecarga de volumen al paciente, disminuye el aporte de electrolitos, de antígenos del plasma, de aglutininas anti-A o anti-B y se posibilita el ahorro de plasma para otros usos.
2. La situación fisiopatológica de anemia no siempre afecta adversamente la oxigenación tisular; la reserva de O<sub>2</sub>, como se describió previamente es generosa y la adaptación del organismo y de la función de la Hb son relativamente económicas en grados leves y moderados de anemia. Incluso, en ciertas situaciones la disminución de la viscosidad de la sangre, producto de la anemia, puede ser favorable para el paciente. El enfermo pos-

trado en cama tiene requerimientos disminuídos de O<sub>2</sub>, y en él, niveles de Hb de 8-10 gr/dl son perfectamente satisfactorios; realizando el mismo cálculo que en el acápite IV-B, el paciente con 10 gr/dl de Hb puede transportar 670 ml de O<sub>2</sub>, (requerimiento basal= 250 ml), sin considerar ni el aumento del débito, ni la redistribución del flujo, ni el cambio en la afinidad de la Hb. En consecuencia, la sola presencia de anemia no es indicación de reposición de GR. (9)

3. La anemia puede ser mejor o peor tolerada dependiendo de muchos factores; no existe una relación general y rígida entre grado de anemia y síndrome anémico, pues ésta varía en cada caso particular.

El paciente de edad y el lactante toleran peor la anemia y sus requerimientos transfusionales son más exigentes; el individuo que vive en la altura tolera mal pequeñas reducciones de su capacidad transportadora de O<sub>2</sub>; la anemia intensa instalada en largo tiempo, (ej. insuficiencia renal, anemia perniciosa), es mucho mejor tolerada que la anemia ocasionada por un sangramiento agudo; el paciente con insuficiencia de riego cerebral, coronario, renal o periférico presenta síntomas ante un grado de anemia que un individuo sano tolera perfectamente; una anemia bien tolerada en reposo puede hacerse sintomática en actividad.

En consecuencia, no existe un grado de anemia definido y general que señale la necesidad de transfusión: cada paciente es un caso particular que fija sus propios requerimientos y es el médico quien debe saber reconocerlos.

4. La indicación de transfusión depende también de la causa de la anemia: si ésta responde al hierro, al ácido

fólico, a la Vitamina B12, a los corticoides, etc., la transfusión está sólo justificada en situaciones de excepción: cuando la anemia es muy sintomática, cuando existe el riesgo de agravarse, cuando se teme por la vida del paciente. En estos casos la transfusión es un recurso de apoyo indicado sólo para salvar el problema agudo durante el tiempo que el tratamiento de elección demora en ejercer su acción.

5. Si un individuo hematológicamente sano, presenta un sangramiento limitado y controlado que lo conduce a la anemia, se debe esperar que a las 48 horas o antes, se produzca aumento de la producción de GR por la médula ósea; la magnitud de este aumento es en general proporcional a la magnitud del estímulo por eritropoietina, y éste, a su vez, proporcional a la intensidad de la anemia. El conocimiento cabal de esta secuencia es muy útil para decidir una transfusión: si el sangramiento está controlado, si la médula ósea dispone de los progenitores y nutrientes necesarios para la eritropoiesis, y si el estímulo de eritropoietina es adecuado, debe esperarse una recuperación espontánea de su anemia y no ser necesaria la transfusión. (2)
6. En otras circunstancias se debe transfundir aún cuando el grado de anemia no lo justifique. Por ejemplo, en accidentes intraoperatorios, obstétricos, en hemorragias digestivas; en situaciones de este tipo el médico puede ser incapaz de prever la evolución de una hemorragia y ante la eventualidad que el sangramiento no sea oportunamente controlado y el paciente se agrave, puede utilizar la transfusión. Sólo a posteriori se reconocerá que la transfusión fue innecesaria. Aquí la indicación depende del buen juicio y de la destreza clínica del médico que la indica.

7. Aquellos pacientes que por la naturaleza e intensidad de su anemia necesitan transfusiones durante largo tiempo (insuf. renal, insuf. medular, algunas anemias hemolíticas, etc), deben transfundirse el mínimo posible tratando de compatibilizar el logro de una actividad satisfactoria del paciente con el mínimo riesgo de la transfusión. (12)
8. La decisión de transfundir un paciente debe estar también influida por el temor. En la actualidad el médico no debe temer tanto la hemolisis aguda por transfusión incompatible, sino a los riesgos de transmisión de enfermedad y de isoinmunización. El ponderado balance entre la necesidad y el riesgo entre el beneficio y el temor, seguramente protegerá al paciente de transfusiones innecesarias, que estimaciones serias sitúan entre 25 y 50 % del total de las indicaciones. (9)

#### VIII. RENDIMIENTO DE LA TRANSFUSION

Debido a que la masa eritrocítica se ubica casi exclusivamente en el espacio vascular, los GR transfundidos siguen esta distribución y así, es relativamente fácil evaluar el rendimiento de la transfusión en cada paciente.

Como se analizó previamente el Servicio de Transfusiones debe asegurar que los GR transfundidos sean viables, (es decir, que circulan más de 70 % a las 24 hrs. de la transfusión y que de allí en adelante los GR tengan una sobrevivida prolongada), y que la Hb funcione adecuadamente. Una proporción de los GR se daña irreversiblemente durante el almacenamiento y se destruye en el receptor rápidamente, pero esta fracción es pequeña y en la práctica un porcentaje

je muy superior al 70 % de GR transfundidos sobreviva las primeras 24 hrs; estos GR normalizan su metabolismo en el receptor, recuperan sus niveles intracelulares de compuestos fosforados y sustancias reductoras normalizándose su función de membrana y la afinidad de la Hb por O2.

Sin embargo, suponiendo que los presupuestos anteriores estén asegurados, al médico le interesa saber cómo mejora el Hcto., y la Hb o el recuento de GR con la transfusión. Como el Hcto. es, en general, un buen índice de la concentración de Hb, y por ende, de la capacidad transportadora de O2, se puede evaluar el rendimiento de una transfusión conociendo cuánto aumenta el Hcto. después de transfundir un cierto volumen de sangre o de GR. Esta cifra se puede anticipar con bastante exactitud según la fórmula: (18)

$$\frac{(VS \times Hcto) + (Vol. Transf. \times Hcto')}{VS + Vol. Transf.} \times 100 = Hcto \text{ obtenido}$$

en que:

- VS = Volumen Sanguíneo
- Hcto = Hematocrito previo del paciente
- Hcto' = Hematocrito de la Unidad Transfundida
- Vol. Transf. = Volumen de la Unidad Transfundida

La ecuación anterior necesita medir o estimar algunas variables, lo que no es práctico en la rutina transfusional; para obviar esto, se puede recordar como un dato de fácil memoria que la transfusión de una unidad de GR a un paciente de 70 kilos de peso, aumenta + 3 unidades el valor de su Hcto. El seguimiento de esta elevación en el tiempo puede ser una estimación grosera de la sobrevida

post-transfusional de los GR, y dependerá fundamentalmente de la enfermedad que motiva la transfusión; por ejemplo, en un individuo que tiene un sangramiento autolimitado, debe esperarse que el ascenso obtenido en el Hcto sea prolongado; en cambio, el paciente con hiperesplenismo destruirá con mayor rapidez los GR transfundidos y el alza del Hcto será más fugaz.

El rendimiento transfusional de una unidad de sangre permite calcular el volumen total que se debe transfundir para obtener el Hcto final deseado: como se ha visto antes, esta estimación varía con cada enfermo, pero como regla general no debe exceder el mínimo necesario para mantenerlo sin síntomas de síndrome anémico y fuera de riesgo. El objetivo de normalizar el Hcto mediante el recurso de la transfusión, a más de no aportar un mayor beneficio al paciente tiene el inconveniente de aumentar todos los riesgos de la transfusión en la misma manera que aumenta el número de unidades de GR administradas y en la actualidad, a la luz de los antecedentes revisados previamente, constituye un descriterio médico.

#### IX. SOLICITUD DE SANGRE FRESCA ( 12,13,14,9 )

No toda solicitud de sangre fresca tiene fundamento ni toda negativa del Banco de Sangre tiene justificación: la realidad del problema, probablemente, radica en un término medio.

Se sabe que a medida que transcurre la conservación de los GR, aumenta la fracción que es destruida en las primeras 24 hrs. de la transfusión: como se vió esta fracción no puede exceder de 30 %. En aquellos pacientes que necesitan transfusiones en forma permanente, (ej., insufi-

ciencia renal, insuficiencia medular), es deseable reducir-  
las al máximo y esto se puede lograr aumentando al máximo  
la fracción viable de los GR que se utilizan. Este propó-  
sito se puede lograr transfundiendo GR con menos de 1 se-  
mana de conservación.

Situación parecida se presenta en la CEC ( ver  
capítulo correspondiente): el traumatismo de los GR por  
la máquina será mejor resistido si éstos tienen una mem-  
brana funcionalmente indemne; como esta característica en  
gran parte es función de los niveles de ATP intracelular,  
y los niveles de ATP disminuyen con la conservación, el uso  
de GR de menos de 1 semana es una solución adecuada.

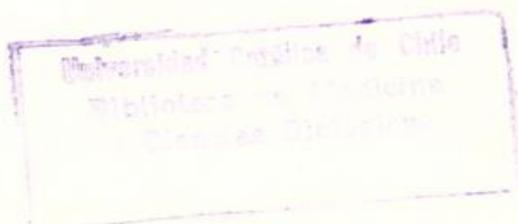
La transfusión masiva de sangre, (que se analiza  
en un capítulo posterior), exige que la Hb transfundida ten-  
ga baja afinidad por el O<sub>2</sub> para que el intercambio gaseoso  
se realice adecuadamente en forma inmediata: los GR trans-  
fundidos, en este caso, deben tener una concentración nor-  
mal de 2-3 DPG; esto se logra con el uso de GR conservados  
en CPD menos de 1 semana. Una situación equivalente plan-  
tea el recambio sanguíneo en el recién nacido (se verá en  
un capítulo posterior). En ambos casos la situación del  
paciente no le permite esperar la recuperación post-trans-  
fusional de los niveles de 2-3 DPG del GR.

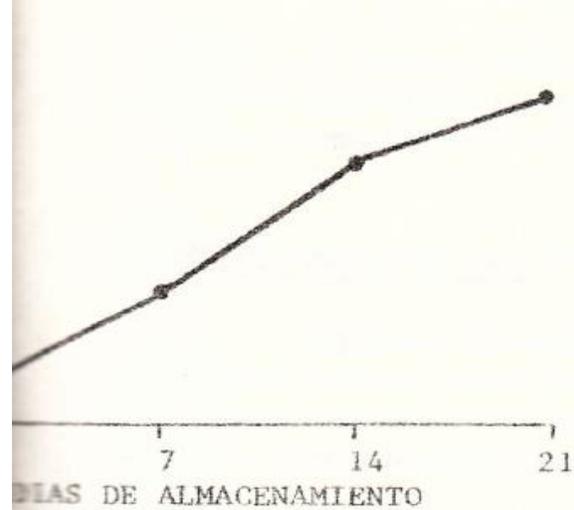
La "lesión por almacenamiento" del GR se refleja también en el plasma de la bolsa de sangre, produciendo alteraciones electrolíticas, del pH y acumulación de amonio.

a) La bomba de Na-K<sup>+</sup> es muy sensible a la baja T° y a la reducción del ATP; así el K<sup>+</sup> abandona el GR y el Na<sup>+</sup> entra, reemplazándolo. Se acumula K<sup>+</sup> en el plasma y su concentración puede aumentar hasta cerca de 30 meq/lt al fin del período de conservación. (Fig.6). Por consiguiente, en el paciente con hiperkalemia la transfusión del plasma conservado puede ser peligrosa: ésta es una justificación para la transfusión de sangre con poco tiempo de almacenamiento. Sin embargo, la transfusión de GR depletados de K<sup>+</sup> puede ser incluso beneficiosa: al normalizar su metabolismo después de la transfusión los GR actúan como "trampas de K<sup>+</sup>" y recuperan su concentración intracelular tomando el K<sup>+</sup> del plasma del paciente.

b) El pH de la sangre es discretamente bajo por la acidez de las soluciones anticoagulantes, especialmente el ACD; el metabolismo glicolítico del GR almacenado, si bien es mínimo, termina en la producción de ácido láctico que aumenta progresivamente la acidez del plasma. (Fig. 7); a las 3 semanas puede llegarse a una sobrecarga de H<sup>+</sup> de 30-40 meq/lt. La administración de esta sangre a pacientes en acidosis puede agravar su problema y esto es especialmente importante en el recambio del recién nacido y en el insuficiente renal. La administración de GR en estos casos obvia este problema.

c) El NH<sub>3</sub> plasmático aumenta progresivamente en la sangre almacenada, (Fig. 8) pudiendo llegar a 1 mg/dl; no existe riesgo para un paciente con buena función hepática.





Concentración de K en Sangre-CPD  
(Ref. 12)

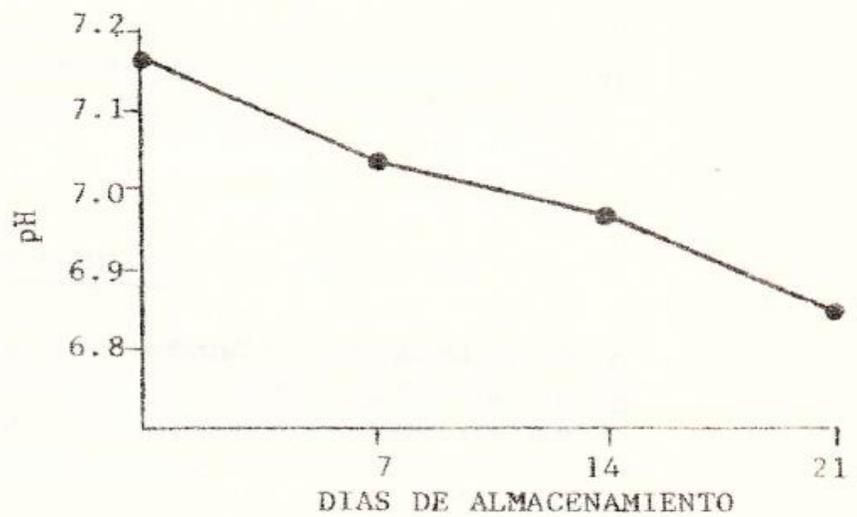


FIG. 7 pH de Sangre-CPD  
(Ref. 12)

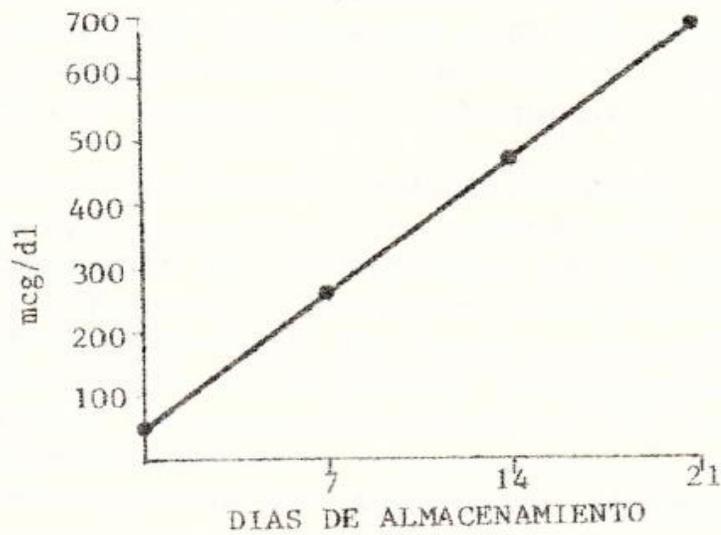


FIG. 8 NH<sub>3</sub> en Sangre-ACD  
(Ref. 12)

pero sí puede agravar la situación del paciente con insuficiencia hepática grave; el uso de GR elimina esta complicación.

#### X. PROBLEMAS EN LA TRANSFUSION DE GR (19,20,9,14)

Muchas veces se debe transfundir pacientes que presentan reacciones transfusionales o para quienes es difícil encontrar GR compatibles. Las situaciones de este tipo más frecuentes son las siguientes:

- a) El paciente que presenta una reacción transfusional de tipo febril, generalmente por anticuerpos anti HL-A: como estos anticuerpos se encuentran en leucocitos y plaquetas, se puede evitar la reacción transfundiendo GR pobres en leucocitos y plaquetas. La eliminación de estos componentes puede hacerse por centrifugación o por filtración.
- b) El paciente que presenta reacción transfusional alérgica, generalmente mediada por antígenos o anticuerpos presentes en el plasma: se puede evitar reacciones de este tipo transfundiendo GR lavados en que se elimina las proteínas del plasma y junto con ellas casi todos los leucocitos y plaquetas.
- c) El paciente con anemia autoinmuno-hemolítica: si el autoanticuerpo tiene una especificidad reconocible, se puede encontrar GR compatibles entre aquellas unidades que no posean el antígeno correspondiente. A veces el autoanticuerpo no tiene especificidad definida y en estos casos el problema serológico que se plantea en la prueba de compatibilidad es de difícil solución: no se encuentran bolsas compatibles y se recomienda en tonces seleccionar los GR "menos incompatibles". La

transfusión debe ser cuidadosamente controlada y si aparece un síndrome de hemólisis acelerada, debe suspenderse inmediatamente.

- d) El paciente sensibilizado: un pequeño grupo de pacientes puede estar inmunizado contra antígenos del GR que se presentan con alta frecuencia en la población o puede tener sensibilización contra varios antígenos simultáneamente; en ellos, a veces, es extraordinariamente difícil encontrar GR compatibles, es decir, que no tengan el (los) respectivo(s) antígeno(s). Cuando estos pacientes se someten a intervenciones quirúrgicas electivas, puede utilizarse en ellos el recurso de la transfusión autóloga, (ver capítulo correspondiente). Cuando la transfusión es de indicación perentoria, se puede transfundir en forma similar a los pacientes con anemia autoinmuno hemolítica, empleando los GR "menos incompatibles".

## XI. EL USO DE GR CONGELADOS (21,22,14)

Los GR pueden almacenarse por años a T° inferiores a  $-80^{\circ}\text{C}$  y en presencia de sustancias crioprotectoras, como el glicerol. El alto costo y largo procesamiento, así como la necesidad de transfundir los GR rápidamente una vez descongelados, limitan fuertemente su uso. Sin embargo, la transfusión de GR congelados presenta algunas ventajas evidentes: reduce la pérdida de GR por envejecimiento y mejora el abastecimiento de los Bancos de Sangre, facilita la autotransfusión y la conservación de GR de individuos con antígenos de baja frecuencia o sensibilizados, disminuye la frecuencia de reacciones transfusionales no hemolíticas, reduce la sensibilización a antígenos HLA, probablemente reduce la frecuencia de hepatitis post-transfusional y permite transfundir GR con mayores niveles de 2-3 DPG y ATP.

B I B L I O G R A F I A

1. ERSLEV, A.J.  
General Effects of Anemia.  
En "Hematology" Eds. Williams, W.J., Beutler, E.,  
Erslev, A.J., Rundles, R.W.  
Mc Graw-Hill, 2° Edic, 1977, Pág. 251.
2. ERSLEV, A.J.  
Production of Erythrocytes.  
Idem., pág. 203.
3. COOPER, R.A.  
Destruction of Erythrocytes  
Idem., pág. 216.
4. BERLIN, N.I.  
Laboratory Evaluation of Erythrokinetics.  
Idem., pág. 237
5. BEUTLER, E.  
Energy Metabolism and Maintenance of Erythrocytes.  
Idem., pág. 177.
6. RANNEY, H.M.  
Transport Functions of Erythrocytes.  
Idem., pág. 196.
7. NOBLE, R., RANNEY, H.M.  
Hemoglobin Structure and Gas Transport.  
En, "The Human Red Cell in Vitro", Ed. Greenwalt, T.J.,  
Jamieson, G.A.  
Grune + Stratton, Inc., 1974, pág. 65.

8. DUHM, J., GERLACH, E.  
Metabolism and Function of 2-3 DPG in Red Blood Cells.  
En, "The Human Red Cell in Vitro" Ed. Greenwalt, T.J.,  
Jamieson, G.A.  
Grune + Stratton, Inc., 1974, pág. 111
9. MITCHELL, R.  
Red Cell Transfusion.  
Clinics in Haematology, 5: 33, 1976
10. WEED, R.I., LACELLE, P.L., UDKOW, M.  
Structure and Function of the Red Cell Membrane: Changes  
during Storage.  
En, "The Human Red Cell in Vitro", Ed. Greenwalt, T.J.,  
Jamieson, G.A.  
Grune + Stratton, Inc., 1974, pág. 65
11. The Storage of Red Cells.  
En, "Blood Transfusion in Clinical Medicine", Mollison, P.L.  
5a. Ed., Blackwell Scientific Publications, 1972, pág. 49
12. HUESTIS, D.W.  
Fresh Blood: Fact and Fancy.  
Seminar on Current Technical Topics. Ed., American Assoc.  
Blood Banks, 1974, pág. 117.
13. COLLINS, J.A.  
Massive Blood Transfusion.  
Clinics in Haematology, 5: 201, 1976
14. MASOUREDIS, S.P.  
Preservation and Clinical Use of Erythrocytes and Whole  
Blood.  
En Hematology, Ed., Williams, W.J., Beutler, E.,  
Erslev, A.J., Rundles, R.W.  
Mc Graw-Hill, 2a. Edic., 1977, pág. 251

15. ABO System, Rh System, Other Blood Group Systems.  
En "Technical Manual," VII Ed., American Assoc. Blood Banks,  
1977, Chap. 8,9,10., pág. 83-127
16. Recipient - Test for Evidence of Serological Incompatibility.  
En Standards for Blood Banks and Transfusion Services.  
Ed., Americ. Assoc. Blood Banks, 7a. Ed., 1974, pág.12 y 14.
17. GIBLETT, E.R.  
Erythrocyte Antigens and Antibodies.  
En Hematology, Eds. Williams, W.J., Beutler, E.,  
Erslev, A.J., Rundles, R.W.  
Mc Graw-Hill, 2a. Ed., 1977, pág. 1497.
18. Blood Component Therapy. A Physician's Handbook, 2a. Ed.  
American Assoc. Blood Banks, 1975, pág. 5.
19. Blood Transfusion Practice.  
En "Technical Manual", VII Ed., 1977, Chap 18, pág. 230.
20. Preparation of Blood Components.  
En "Technical Manual", VII Ed., American Assoc. Blood  
Banks, 1977, Chap. 3. pág. 37.
21. Frozen Preservation of Red Blood Cells.  
En "Technical Manual", VII Ed., American Assoc. Blood  
Banks, 1977, Chap. 4. pág. 47.
22. PEPPER, D.S.  
Frozen Red Cells.  
Clinics in Haematology, 5: 53, 1976.
23. HUEHNS, E.R.  
The Structure and Function of Haemoglobin: Clinical  
Disorders Due to Abnormal Haemoglobin Structure.  
En Blood and its Disorders, Ed. Hardisty, R.M. and  
Weatherall, D.J., Blackwell Scient. Public., 1974, pág.526