

Eventos adversos en la práctica transfusional: reacción transfusional hemolítica inmune

Adverse events in transfusion practice: immune hemolytic transfusion reaction

Gilberto Soler Noda^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1156-2143>

Norma Dominga Fernández Delgado¹ <https://orcid.org/0000-0001-8718-3855>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las reacciones hemolíticas transfusionales inmunológicas ocurren por incompatibilidad del paciente con los eritrocitos o el plasma del donante y se dividen en reacciones hemolíticas inmediatas y tardías.

Objetivo: Explicar los mecanismos fisiopatogénicos, el diagnóstico, manejo y tratamiento de la reacción transfusional hemolítica inmune.

Métodos: Se realizó una revisión de la literatura en los idiomas inglés y español de artículos publicados en los últimos 10 años referidos al tema, a través del sitio web PubMed y el motor de búsqueda Google académico.

Análisis y síntesis de la información: Las reacciones hemolíticas transfusionales inmunológicas se dividen en agudas o inmediatas y retardadas o tardías. La gravedad depende fundamentalmente del tipo y cantidad de antígenos, aloanticuerpos, la capacidad para activar el sistema de complemento y del sistema mononuclear fagocítico. Los avances en la comprensión de la fisiopatología de esta reacción ayudan a evaluar clínicamente a los pacientes y tratarlos de manera eficaz. Es probable que cuando se logre la modificación de los eritrocitos y el uso de sustitutos, cambie significativamente la práctica transfusional en el futuro y elimine la aparición de estas reacciones.

Conclusiones: Las reacciones hemolíticas transfusionales inmunológicas son sin dudas muy graves, pero son perfectamente evitables con el cumplimiento de las normas de buenas prácticas

de los bancos de sangre y servicios de transfusiones. El progreso en la comprensión de la fisiopatología de esta reacción contribuye a una mejor evaluación clínica y un tratamiento eficaz.

Palabras clave: hemólisis; reacción transfusional hemolítica inmune; reacción transfusional hemolítica aguda; reacción transfusional hemolítica tardía.

ABSTRACT

Introduction: Immunological transfusion hemolytic reactions occur due to incompatibility of the patient with the donor's erythrocytes or plasma and are divided into immediate and delayed hemolytic reactions.

Objective: To explain the physiopathogenic mechanisms, the diagnosis, management and treatment of the immune hemolytic transfusion reaction.

Method: A literature review was carried out, in English and Spanish, through the PubMed website and the academic Google search engine of articles published in the last 10 years on the subject.

Analysis and synthesis of information: Immunological transfusional hemolytic reactions are divided into acute or immediate and delayed or late. The severity depends mainly on the type and amount of antigens, alloantibodies, ability to activate the complement system and mononuclear phagocytic system. Advances in understanding the pathophysiology of this reaction help to clinically evaluate patients and treat them effectively. It is likely that when red blood cell modification and the use of substitutes are achieved, it will significantly change transfusion practice in the future and eliminate the occurrence of these reactions.

Conclusion: Immunological transfusion hemolytic reactions are undoubtedly very serious, but they are perfectly avoidable by complying with the standards of good practice of blood banks and transfusion services. The progress in understanding the pathophysiology of this reaction contributes to a better clinical evaluation and an effective treatment.

Keywords: hemolysis; immune hemolytic transfusion reaction; acute hemolytic transfusion reaction; delayed hemolytic transfusion reaction

Recibido: 08/06/2021

Aceptado: 02/02/2022

Introducción

Una transfusión se define como la infusión de sangre total o cualquiera de sus componentes. En la medicina moderna, es uno de los procedimientos terapéuticos más empleados para salvar vidas.⁽¹⁾ La práctica transfusional contemporánea es considerada segura, pero como cualquier otra intervención médica tiene beneficios y riesgos; entre estos últimos se encuentran las reacciones transfusionales.

Se define como reacción transfusional a todo evento o respuesta desfavorable que ocurre en el receptor durante o con posterioridad a la transfusión de hemocomponentes. Estas reacciones adversas pueden ser causadas por errores humanos en cualquier momento de la cadena transfusional; pero aún sin que se hayan cometido errores, existe el riesgo del desarrollo de respuestas naturales desfavorables.

Las reacciones transfusionales hemolíticas son una de las complicaciones de las transfusiones. La hemólisis se describe como la ruptura de los eritrocitos y la liberación de su contenido. El sitio de la hemólisis puede ser intravascular (en la circulación) o extravascular (en el sistema mononuclear fagocítico [SMF]). Las reacciones transfusionales hemolíticas pueden ser inmunes o no mediadas por la inmunidad.⁽²⁾

Las reacciones hemolíticas transfusionales inmunológicas (RHTI) ocurren debido a incompatibilidad del paciente con los productos del donante o viceversa y se dividen en reacciones hemolíticas agudas o inmediatas (RTHA) y reacciones hemolíticas retardadas o tardías (RTHT). La gravedad de la reacción hemolítica (RH) depende fundamentalmente del tipo y cantidad de antígenos (Ag), aloanticuerpos (alo-Ac), capacidad para activar el sistema de complemento (SC) y del SMF.^(3,4)

Aunque el número de muertes atribuidas a la RTHA (la más frecuente por incompatibilidad ABO, aunque puede producirse por otras) se ha reducido drásticamente. La hemólisis inmune todavía es un riesgo no apreciado en su totalidad a la vez que constituye un desafío el diagnóstico y tratamiento de la RTHT y la hemólisis reactiva, particularmente en pacientes con hemoglobinopatías debido a la presentación, predictibilidad, superposición de signos y síntomas y la identificación de Ac.⁽⁵⁾

Por todo lo antes expuesto, este trabajo pretendió explicar los mecanismos fisiopatogénicos, el diagnóstico, manejo y tratamiento de la reacción transfusional hemolítica inmune.

Métodos

Se realizó una revisión de la literatura en los idiomas inglés y español, a través del sitio web PubMed y el motor de búsqueda Google académico de artículos publicados fundamentalmente en el último decenio, referidos al tema. El 57,35 % correspondieron a los últimos 5 años. Se efectuó un análisis y resumen de la bibliografía revisada.

Análisis y síntesis de la información

Incidencia de RHTI

Actualmente, la incidencia de RHTI es difícil de estimar. La mayoría de los datos provienen de estudios retrospectivos que no incluyen reacciones no informadas por los médicos, lo que implica un subregistro. Por otra parte, muchos signos y síntomas adversos a la transfusión a menudo no se reconocen o quedan enmascarados por enfermedades asociadas, por ejemplo, hemorragias o enfermedades hepáticas. La frecuencia de notificación de estas reacciones también depende de factores como la población de pacientes, el sistema de notificación de reacciones transfusionales y la educación del personal médico.⁽⁶⁾

La frecuencia de RHTI se sitúa entre 1:10 000 y 1:50 000 componentes sanguíneos transfundidos.⁽⁴⁾ Se estima que la incidencia en pacientes que reciben transfusiones es más alta (alrededor de 1:500 - 1:800 pacientes) porque la mayoría de los receptores reciben más de una unidad de sangre. La estimación de la frecuencia de RHTI depende del número de transfusiones en un centro determinado. Por lo tanto, en los grandes centros asistenciales, donde se tratan pacientes graves, se registran más de estos eventos.⁽⁷⁾

Mecanismos fisiopatogénicos

Los eritrocitos sufren hemólisis principalmente por dos mecanismos:⁽⁸⁾

1. Hemólisis intravascular, mediada fundamentalmente por Ac de la clase IgM, activadora por excelencia del sistema de complemento por la vía clásica hasta el complejo de ataque a la membrana por lo cual la lisis ocurre "*in situ*" en la luz del vaso sanguíneo.

2. Hemólisis extravascular, mediada por Ac de la clase IgG la cual no induce la activación del sistema de complemento hasta el complejo de ataque a la membrana y ocurre activación incompleta hasta en componente C3 del complemento e inactivación de los componentes de este

sistema por las proteínas inhibitorias, con deposición de C3b, C3dy C3dg en los eritrocitos. Los eritrocitos marcados por estas inmunoproteínas (IgG y C3) son fagocitados por los macrófagos de bazo e hígado a través de los receptores para la fracción Fc de la IgG y C3.

También ocurre hemólisis por citotoxicidad dependiente de Ac mediado por los receptores Fc presentes en las células NK pero en un grado mucho menor.

Las diferencias clínicas significativas entre los mecanismos anteriores se basan en el momento de inicio de la hemólisis y la tasa de destrucción de los eritrocitos.

La hemólisis intravascular se caracteriza por una destrucción celular a una velocidad de aproximadamente 200 mL de células transfundidas en la primera hora después de la transfusión. Se manifiesta por una rápida disminución de la hemoglobina, hemoglobinemia y hemoglobinuria y puede ser potencialmente mortal. En contraste, la hemólisis extravascular es menos dramática, con una tasa de destrucción de aproximadamente 0,25 mL/h/kg de peso corporal del receptor. Sin embargo, vale la pena señalar que a pesar de la baja intensidad de la hemólisis, el tiempo de supervivencia de los eritrocitos después de la transfusión se reduce significativamente.⁽⁸⁾

El citado desglose de las reacciones es algo artificial, porque los síntomas asociados con las reacciones hemolíticas a veces se superponen.⁽⁹⁾ La aparición y la gravedad de los síntomas clínicos individuales pueden variar ampliamente y a menudo no son específicos.⁽¹⁰⁾

RTHA

Las reacciones agudas se desarrollan dentro de las 24 horas posteriores a la transfusión y son causadas por la preexistencia de Ac en el receptor o en el componente plasmático. El ejemplo típico es la incompatibilidad ABO, que implica la mayoría de los casos fatales.⁽¹¹⁾

Los Ag A y B incompatibles interactúan con Ac IgM preexistentes (naturales) y con Ac IgG hemolíticos (menos frecuente) ambos fijan y activan el SC.

La formación excesiva del complejo de ataque a la membrana (MAC, C5b-9) crea múltiples poros en la membrana del eritrocito iniciando la hemolisis intravascular. Como consecuencia, se libera un exceso de hemoglobina (Hb) que supera la capacidad de unión de la albúmina, la haptoglobina y la hemopexina plasmáticas. El grupo hemo libre induce vasoconstricción vía liberación de óxido nítrico (ON), provocando necrosis tubular aguda y fallo renal.^(12,13)

La activación incompleta del SC genera cantidades sustanciales de las anafilotoxinas C3a y C5a que activan los mastocitos, neutrófilos y células mononucleares, que induce:⁽¹⁴⁾

- La expresión del receptor de C3b (RC3b)
- Liberación de los gránulos que contienen histaminas, prostaglandinas (PGs) y leucotrienos; responsables de la vasodilatación, el aumento de la permeabilidad vascular y finalmente, de la hipotensión que se desarrolla durante la reacción.
- Ocurre el estallido respiratorio oxidante con la generación del anión superóxido, peróxido de hidrógeno, O₂ libre y radicales hidroxilo; todos ellos, potentes agentes de destrucción celular.
- Producción de mediadores solubles de células mononucleares: interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral α (FNT- α), interleucina 8 (IL-8), PGs, factores activadores de la quimiotaxis y la activación de los neutrófilos.

Los complejos Ag-Ac activan al factor XII (Hageman), actuando como disparador de varios sistemas de amplificación asociados a las reacciones inmunológicas como la fibrinólisis, a través del activador tisular del plasminógeno, el sistema calicreína-bradiquinina y la coagulación, al activar la vía intrínseca. Su efecto principal es sobre la producción de bradiquinina, la que directa o indirectamente causa vasodilatación por la generación de ON y prostaciclina.⁽¹⁵⁾

La aparición de hipotensión provoca la respuesta del sistema nervioso simpático, caracterizada por la elevación de los niveles de noradrenalina y otras catecolaminas que producen vasoconstricción en órganos con un lecho vascular rico en receptores α -adrenérgicos, sobre todo, capilares renales, esplénicos, pulmonares y cutáneos. La histamina y serotonina producida por mastocitos y plaquetas, son secretadas como inmunocomplejos que continúan activando el SC y las plaquetas.⁽¹⁶⁾

La activación del SMF produce liberación de IL-1, tiene efecto pirógeno, que es mediado por la acción de la prostaglandina E₂ sobre el hipotálamo. Sus efectos sistémicos son: induce la expresión de genes de FNT- α , IL-8, proteína 1 quimiotáctica para los monocitos (MCP), interleucina 6 (IL-6), antagonista del receptor de la IL-1(IL-1ra), proteínas del complemento, moléculas de adhesión ICAM-1y ELAM-1, endotelina 1 y factor tisular.⁽¹⁷⁾

El FNT- α tiene un potente efecto proinflamatorio sinérgico con la IL-1: estimula la liberación de diferentes mediadores: IL-8, MCP, PGs, ON, IL-6, y factor tisular; vinculados a los efectos fisiopatológicos que se observan en la reacción, aumento de la permeabilidad vascular, vasodilatación y activación de los sistemas extrínsecos y alternativos de la coagulación; estimula la degranulación de los neutrófilos, la expresión en las células endoteliales de moléculas de adhesión ICAM-1 y ELAM-1 para neutrófilos y monocitos y produce fiebre mediada por el hipotálamo; suprime la transcripción del gen de la trombomodulina y promueve la internalización

de esta proteína por la célula endotelial, desregula la síntesis de proteína S por la célula endotelial, por lo que contribuye a la pérdida de la propiedad anticoagulante del sistema proteína C-S y disminuye la actividad fibrinolítica porque estimula la producción y la liberación del inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1.⁽¹⁸⁾

En este contexto se destacan las quimocinas IL-6, IL-8 y MCP-1. La IL-6 estimula la proliferación y diferenciación de los linfocitos B, lo que favorece la producción de auto y alo-Ac y la activación de los linfocitos T, responsables de la síntesis de proteínas de fase aguda (fibrinógeno, complemento y proteína C reactiva). La IL-8, presenta propiedades inflamatorias, pero un rango más restringido de célula diana: acción quimiotáctica sobre los neutrófilos e induce su activación y degranulación; altera la adhesión de las moléculas de superficie; acción quimiotáctica sobre los linfocitos e induce la liberación de histamina por los basófilos. Por su parte la MCP-1 tiene acción quimiotáctica sobre los monocitos e induce la producción de IL-1 e IL-6. La endotelina 1 es una sustancia vasoactiva producida por las células endoteliales vasculares. Su liberación es inducida por trombina, bradiquinina, epinefrina e IL-1: poderoso agente vasoconstrictor, se considera uno de los agentes causantes de la isquemia a los tejidos.⁽¹⁷⁾

La coagulación intravascular diseminada (CID) inicia por la reacción Ag-Ac y causa formación de trombos en la microcirculación; consumo de factores de la coagulación y plaquetas; activación del sistema fibrinolítico; generación de productos de degradación del fibrinógeno y hemorragia incontrolada.⁽¹⁹⁾

La reacción Ag-Ac y la hemólisis activan varios sistemas enzimáticos que intervienen en esta coagulopatía: secreción del factor tisular generado a partir de las células endoteliales y por la degranulación de neutrófilos; activación del factor XII y su acción sobre la fibrinólisis; generación de plasmina por la acción de la trombina; supresión de la fibrinólisis por la acción del FNT- α y la IL-1; pérdida de la actividad anticoagulante de la proteína C como consecuencia de la acción del FNT- α y disminución de la síntesis de proteína S, afectada también por el aumento de su inhibidor natural C4bBP que se comporta como un reactante de fase aguda.⁽⁵⁾

Otros elementos que promueven la CID son: la acción procoagulante de los fosfolípidos del estroma eritrocitario derivados de la hemólisis; activación plaquetaria por la liberación de ADP intraeritrocitario; liberación de materiales tromboplásticos por leucocitos y plaquetas; y disminución de ON neutralizado por la Hb libre, con afectación de la trombo-resistencia. Estos cambios originan un desbalance coagulación-fibrinólisis, que determinan un estado procoagulante después de ocurrida la reacción, lo que contribuye a la disfunción y fallo de órganos.⁽¹⁹⁾

En el fallo renal vienen asociados varios mecanismos como: la hipotensión inicial que origina isquemia tisular y desencadena la respuesta neuroendocrina con la consecuente vasoconstricción, manteniendo el cuadro de isquemia; la vasoconstricción se perpetua por la producción de endotelina; pérdida de la acción vasoconstrictora del ON tras su neutralización por la Hb libre y la disminución del flujo renal por el depósito intravascular de estroma eritrocitario y de microtrombos. La acción de la hemólisis sobre el sistema respiratorio conduce al síndrome del distrés respiratorio del adulto.⁽⁵⁾

La Hb liberada a partir de la hemólisis, se combina con la haptoglobina y se deposita generalmente en el hígado donde se desdobra en hierro y bilirrubina. Dada la cantidad limitada de haptoglobina, la Hb libre puede seguir otras vías; combinarse con la albúmina y formar metahemalbúmina; o combinarse con la hemopexina. A continuación se metaboliza en el hígado hacia bilirrubina y hierro libre.⁽²⁰⁾ En casos críticos el síndrome progresa al *shock* con fallo multiorgánico y muerte.

Diagnóstico

Una RTHA se considera una emergencia médica. Aunque la fiebre, el dolor lumbar y la orina rojiza representan la tríada clásica, este tipo de reacción también debe sospecharse si aparece uno o más de los siguientes signos o síntomas en cuestión de minutos a 24 h después de una transfusión: aumento de la temperatura de 1°C o más, escalofríos, dificultad respiratoria, ansiedad, dolor en el sitio de infusión, dolor en la espalda, hipotensión u oliguria. Numerosos pacientes informan una “sensación de muerte inminente”, que posiblemente sea el equivalente de la “sensación opresiva en el pecho” reportada en el siglo XVII por Denis.⁽²¹⁾

La gravedad de estas reacciones puede estar relacionada con la concentración del título de los Ac anti-A, anti-B, o ambos en el plasma del receptor o del donante, así como con el volumen de sangre incompatible transfundida. La mayoría de las muertes se asocian con infusiones de 200 mL o más de sangre incompatible, aunque volúmenes tan pequeños como 25 mL han sido fatales, particularmente en niños. Las pruebas de laboratorio no predicen la gravedad de la reacción.⁽²²⁾

Ante la sospecha de RTHA, se debe:⁽¹³⁾

- Detener inmediatamente la transfusión.
- Mantener una vía intravenosa con solución salina fisiológica.
- Guardar el componente transfundido para su análisis.
- Repetir las pruebas de compatibilidad ABO y RhD.
- Realizar pruebas adicionales para la detección de Ac no ABO.

- Inspección visual de orina y plasma, así como la prueba de Hb libre en orina y plasma, (el tiempo es crítico, ya que la Hb libre se elimina rápidamente de la circulación).
- Descartar, simultáneamente, las causas alternativas de hemólisis incluidos los agentes infecciosos, mediante la tinción de Gram y los cultivos del componente transfundido restante.⁽²³⁾

Una prueba de antiglobulina directa (PAD) positiva de campo mixto, es patognomónica de la hemólisis inmune ya que detecta la IgG o el complemento unido a la membrana de los eritrocitos. Por el contrario, la prueba de antiglobulina indirecta (PAI) detecta la presencia de Ac en el suero o plasma del paciente. Aunque los episodios hemolíticos graves producen reacciones fuertes a la PAD, la fuerza de las reacciones no se correlaciona con el grado de hemólisis. El resultado de la prueba ocasionalmente puede ser negativo en un paciente con hemólisis aguda mediada por inmunodeficiencia aguda si los complejos Ag-Ac se eliminan de la circulación antes de obtener la muestra de prueba.⁽²³⁾

Manejo y tratamiento

Las RTHA clínicamente significativas a menudo ocurren en situaciones en las que los médicos no están familiarizados con estos incidentes de alto riesgo. Una vez que se reconoce, el tratamiento es principalmente de apoyo. Los pasos iniciales cruciales son la interrupción inmediata de la transfusión, el cuidado de la sangre restante en la unidad transfundida para diferentes investigaciones, el muestreo inmediato de sangre y orina, una verificación administrativa exhaustiva como la identificación del paciente y la correspondencia con la unidad/es transfundidas y el resultado de las pruebas realizadas, y así prevenir una posible segunda transfusión mal identificada.

Cuando se presenta este tipo de reacción, el tratamiento debe realizarse de forma inmediata y trasladar al paciente a una unidad de cuidados especiales bajo estrecha vigilancia de la función renal, ya que puede requerir diálisis. Se recomienda una hidratación vigorosa con solución salina isotónica para mantener la producción de orina a una velocidad superior a 0,5-1 mL/kg/h para minimizar los efectos de la lesión renal y vascular mediada por hemo libre.⁽²³⁾

La práctica común de la administración de manitol no se basa en la evidencia y debe usarse con precaución, sobre todo, en pacientes con anemia y reserva cardíaca limitada. Los diuréticos suplementarios (bolo intravenoso de 40 mg de furosemida, seguido de infusión continua a una dosis de 10 - 40 mg/h en ausencia de hipotensión) son útiles en tales casos. La diuresis alcalina forzada puede ser útil. El bicarbonato de sodio (130 mmol/L en dextrosa al 5 % o agua) se

administra a través de una vía intravenosa separada a una velocidad inicial de 200 mL/h para lograr un pH urinario de más de 6,5. La infusión se interrumpe si el pH arterial excede los 7,5 o si el pH urinario no aumenta después de 2 a 3 horas.⁽¹³⁾

Las anomalías electrolíticas como la hipercalcemia son comunes y justifican una corrección rápida. En caso de hipotensión, se usa comúnmente soporte presor con una infusión de dopamina (2-10 µg/kg/min). Los pacientes con CID y hemorragia grave, pueden requerir plaquetas, plasma fresco congelado e infusiones de crioprecipitado para mantener un recuento de plaquetas de más de $20 \times 10^9/L$ y un nivel de fibrinógeno de más de 100 mg/dL, respectivamente.⁽¹³⁾

No hay evidencia que respalde el uso rutinario de glucocorticoides en dosis terapéuticas altas, IgIV o intercambio de plasma. Sin embargo, se realiza profilaxis con glucocorticoides (hidrocortisona en dosis de 100 mg, administrada justo antes de la transfusión y repetida 24 h más tarde) e IgIV (1.2-2.0 g/kg, administrada durante un período de 2 hasta 3 días, con la primera dosis justo antes de la transfusión incompatible). Las RTHA de unidades incompatibles, aunque aterradoras y potencialmente letales, son autolimitadas en la mayoría de los casos.⁽²⁴⁾

El aspecto más importante de la gestión, es la prevención. Las tasas de RTHA debido a la identificación errónea del paciente y la recolección o etiquetado de muestras han disminuido significativamente a medida que los hospitales han instituido estrategias preventivas relativamente económicas, seguras y eficientes; las que en Medicina Transfusional se resumen como un adecuado aseguramiento administrativo e inmunológico de la transfusión de sangre.⁽²⁵⁾

Los errores debidos al etiquetado incorrecto de las muestras se han reducido mediante políticas de "tolerancia cero" para aceptar muestras de sangre sin identificadores centrales y la repetición de los controles ABO para prevenir las RTHA debido a errores en la recolección de las muestras.⁽²⁶⁾

RTHT

La patogénesis de la RTHT es similar a la descrita para la inmediata. Sin embargo, los pacientes desarrollan la hemólisis posterior a las 24 h de la trasfusión como una respuesta inmune secundaria a un Ag reconocido previamente por el sistema inmune del paciente producto de trasfusiones anteriores, embarazo o trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

La respuesta de Ac es típicamente de clase IgG y los eritrocitos son opsonizados por esta inmunoglobulina o fragmento C3b del SC mediado por la activación incompleta del sistema por la IgG. La destrucción de las células es extravascular debido a la presencia de receptores para la fracción Fc γ y C3b en monocitos y macrófagos de bazo e hígado. La eritrofagocitosis se

produce en etapas, con la remoción gradual de fragmentos de la membrana celular y ajustes entre el área y el volumen de la célula, que trae como resultado la formación de esferocitos y microesferocitos. Este proceso de hemólisis extravascular, con mínima liberación de Hb en el plasma, también puede ser mediado por factores de crecimiento y diferenciación de células B (IL-1 β IL-6). Esta reacción ocurre generalmente frente a Ag no ABO y ocurren hasta 30 días posteriores a la transfusión.⁽³⁾

La RTHT invariablemente es causada por una respuesta inmune anamnésica en pacientes inmunizados previamente y rara vez constituyen una emergencia médica. Las manifestaciones clínicas incluyen anemia e ictericia producto de la hemólisis extravascular y la degradación y liberación de bilirrubina en el plasma.^(13,26)

En cuanto a las citocinas se aprecian dos categorías de respuesta: altos niveles de respuesta: IL-8, MCP, IL-1ra y bajos niveles de respuesta: FNT- α , IL-1, IL-6. No se aprecia aumento significativo en el FNT- α hasta después de las 6 horas de transfundida la sangre incompatible; la IL-1 y 6 promueven la producción de auto y alo-Ac; la activación del gen de la IL-1ra ocurre posterior pero independiente de la IL-1; la variabilidad de la reacción está en relación con el balance IL-1-IL-1ra; la IL-8 y la MCP son producidas de manera progresiva y su acción queda circunscrita al sitio de eritrofagocitosis, fundamentalmente esplénico, de ahí la menor intensidad de sus efectos sistémicos.⁽³⁾

Diagnóstico

La RTHT es menos evidente que una reacción aguda, ya que la relación temporal con la transfusión a menudo se pasa por alto. La anemia de aparición reciente, ictericia, niveles elevados de lactato deshidrogenasa y bilirrubina, una disminución en el nivel de haptoglobina en una paciente que ha recibido transfusiones previas o es un receptor de trasplante, o la probabilidad de Ac preformados pero a menudo evanescentes debido al embarazo, debe provocar una evaluación adicional para RTHT. La PAD o PAI puede ser positiva en caso de hemólisis inmune en curso y el frotis de sangre periférica puede revelar esferocitos y microesferocitos.⁽²³⁾

Los síntomas en pacientes con enfermedad de células falciformes (ECF) merecen un alto nivel de sospecha para que no se reconozca una RTHT, ya que los signos y síntomas se superponen con los de las crisis vasoclusivas y los resultados de las pruebas serológicas para aloinmunización a menudo se retrasan.⁽²⁷⁾

La distinción entre las RTHT y las crisis vasoclusivas es importante, ya que una transfusión adicional puede provocar hemólisis potencialmente mortal en pacientes con RTHT y donde, los análisis electroforéticos seriados de la Hb pueden indicar el grado de destrucción de los eritrocitos

transfundidos, medido por la disminución asimétrica en los niveles de HbA en comparación con la HbS.⁽²⁷⁾

Manejo y tratamiento

Las RTHT a menudo son clínicamente silenciosas y se revelan mediante un examen de Ac positivo solo en las pruebas de laboratorio de rutina. Estos episodios no requieren intervención, pero siempre deben informarse al centro de transfusión para reducir el riesgo de reacciones a futuras transfusiones y en el caso de requerir futuras transfusiones, debe administrársele eritrocitos fenotipados carentes del Ag para el que el receptor está aloinmunizado.

Para los pacientes que reciben transfusiones múltiples que corren el riesgo de sufrir RTHT graves (especialmente pacientes con hemoglobinopatías), son deseables transfusiones de eritrocitos o unidades fenotípicamente negativas para Ag que se sabe que son inmunogénicos y clínicamente significativos, como los del sistema Rh.⁽²⁸⁾

Se han publicado pautas sobre el grado de coincidencia de Ag eritrocitarios de baja incidencia para prevenir RTHT. La identificación y las transfusiones personalizadas para receptores con un riesgo particular, como los de ascendencia africana con una alta prevalencia de Ag parciales del sistema Rh, son medidas prudentes para prevenir la aloinmunización,⁽²⁹⁾ y para optimizar la detección de alo-Ac, las pruebas de detección de estos deben repetirse después de la transfusión, preferiblemente de 1 a 3 meses después.^(13,30)

La integración del fenotipo de eritrocitos a gran escala en la cadena de suministro de sangre ha permitido el suministro oportuno de unidades de concentrados de eritrocitos más allá de los tipos ABO y Rh.^(31,32) El fenotipo de los eritrocitos es de particular valor en ciertos casos, por ejemplo, pacientes con mieloma múltiple y anemia que reciben daratumumab, un Ac monoclonal anti-CD38 que se sabe que interfiere y retrasa las pruebas serológicas.⁽³³⁾

En pacientes altamente aloinmunizados y que requieren apoyo transfusional a largo plazo, se ha utilizado con cierto éxito rituximab profiláctico (una o dos dosis de 1 000 mg administradas por vía intravenosa, con 2 semanas de diferencia en el caso de dos dosis, junto con 10 mg de metilprednisolona intravenosa, con la última dosis administrada de 10-30 días antes del trasplante).⁽³⁴⁾

Para pacientes con anemia drepanocítica (AD), tres estrategias de tratamiento dirigido han incluido inmunomoduladores como glucocorticoides, IgIV y rituximab,⁽³⁴⁾ así como agentes estimulantes de la eritropoyesis, ya que la respuesta eritropoyética endógena puede ser inadecuada o retrasada.⁽³⁵⁾ Las transfusiones de eritrocitos generalmente se evitan, excepto en aquellos con anemia grave y síntomas de hipoperfusión.⁽³⁶⁾

Otras consideraciones

Puede ocurrir ocasionalmente, reacciones hiperhemolíticas graves con destrucción de los eritrocitos autólogos y los transfundidos, en pacientes que reciben transfusiones por largos periodos de tiempo por afecciones hematológicas como la AD o las talasemias. Los mecanismos de esta reacción no se comprenden bien, pero se estima que puede estar mediada en parte por la liberación de Hb que activa aún más las vías de inflamación impulsadas por leucocitos y que causa disfunción endotelial a través de la liberación de ON.⁽³⁷⁾

La reticulocitopenia en este contexto, probablemente se deba a la lisis de contacto de los precursores eritrocitarios por los macrófagos. Este proceso puede ser inmediato o tardío, con niveles de Hb postransfusional inferiores a los valores previos a la transfusión, a menudo niveles potencialmente fatales. La transfusión adicional de eritrocitos, generalmente exacerba la hemólisis en curso, y el Ag exógeno (transfundido) puede desencadenar el desarrollo de un estado pseudoautoinmune temporal.⁽³⁸⁾

La transfusión de eritrocitos también puede estimular la producción de alo-Ac sin que se produzca hemólisis. Este fenómeno se denomina reacción transfusional serológica retardada y debe diferenciarse de la RTHT.⁽³⁹⁾

También puede ocurrir hemólisis inmune después de la infusión de células hematopoyéticas para trasplante o después de un trasplante de órganos sólidos.⁽⁴⁰⁾ La incompatibilidad entre el plasma del donante y los eritrocitos del receptor, denominada incompatibilidad ABO menor, con la posterior destrucción de los eritrocitos en el receptor, es la causa más común de hemólisis clínicamente significativa en tales casos. Sin embargo, los linfocitos B viables del donante, denominados "linfocitos pasajeros", también se transfieren pasivamente con el injerto y producen isohemaglutininas que se dirigen contra los eritrocitos del receptor.⁽⁴¹⁾

Se ha informado que la hemólisis potencialmente fatal debido al síndrome de "linfocitos pasajeros" (SLP) se desarrolla de 5 a 14 días después de trasplantes de corazón-pulmón, 15 de hígado, 26 de riñón, 4 a 27 intestino, así como después de infusiones de células madre hematopoyéticas.⁽⁴²⁾ Los regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida y la ciclosporina como profilaxis contra la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) o el rechazo se han asociado con un mayor riesgo de SLP.⁽⁴³⁾

Los injertos de células madres hematopoyéticas de sangre del cordón umbilical con células T predominantemente *naive* no se han asociado con hemólisis por incompatibilidad ABO menor. La evolución de los regímenes de acondicionamiento (por ejemplo Fludarabina), nuevos agentes

inmunosupresores y combinaciones modificadas para la profilaxis de la EICH (que contienen metotrexate) ha reducido significativamente la incidencia de este síndrome.⁽⁴²⁾

El TPH también puede provocar hemólisis aguda debido a la destrucción de eritrocitos incompatibles por los Ac del receptor (incompatibilidad ABO mayor). La destrucción prolongada de precursores de eritrocitos de injerto en la médula ósea del receptor puede provocar aplasia pura de células rojas hasta 1 año después del trasplante.⁽⁴⁴⁾

Otro aspecto importante es que la mayoría de las plaquetas transfundidas se recogen mediante aféresis y se suspenden en plasma de donante, que contiene Ac complementarios al tipo de sangre. El uso de plaquetas de aféresis a menudo se prioriza de acuerdo con la fecha de vencimiento, sin tener en cuenta la compatibilidad ABO donante-receptor. En consecuencia, los Ac en las plaquetas del grupo O se han implicado en varias RTHI.⁽⁴⁵⁾

Hemólisis de causa no inmune

La hemólisis en asociación con la transfusión se atribuye, generalmente, a mecanismos inmunes. Sin embargo, existe una variedad de causas no inmunes, y estos casos difieren de la hemólisis inmune con respecto al diagnóstico, el tratamiento y el resultado.

Los mecanismos no inmunes de hemólisis incluyen la transfusión de sangre simultáneamente con soluciones hiposmolares,⁽⁴⁶⁾ transfusión de sangre sobrecalentada,⁽⁴⁷⁾ y transfusión de sangre congelada accidentalmente.⁽⁴⁸⁾ La transfusión de sangre bajo presión a través de agujas de pequeño calibre y también sangre infectada o conservada a temperaturas inadecuadas.^(49,50) La anemia hemolítica autoinmune también puede ser exacerbada por la transfusión y, por lo tanto, puede imitar reacciones hemolíticas.⁽⁵¹⁾

La transfusión de sangre contaminada con bacterias hemolíticas y la transfusión en pacientes con sepsis pueden imitar la hemólisis inmune,⁽⁵²⁾ como también la transfusión de eritrocitos de donantes con defectos intrínsecos (por ejemplo deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa)⁽⁵³⁾ o transfusión en receptores con estos defectos.⁽⁵⁴⁾

Estrategias actuales de tratamiento

El intercambio de plasma,⁽⁵⁵⁾ los sustitutos de eritrocitos basados en hemoglobina,⁽⁵⁶⁾ el eculizumab,⁽⁵⁷⁾ y el tocilizumab,⁽⁵⁸⁾ se han utilizado en casos de hemólisis mortal, pero son de beneficio incierto. Otros como la haptoglobina y los concentrados de hemopexina se exploran como ligando inhibidor de hemo libre en modelos preclínicos.⁽⁵⁹⁾

Las estrategias para prevenir el SLP incluyen la transfusión de eritrocitos y productos de plasma compatibles con la sangre de donantes y receptores en el período previo al trasplante. En casos graves es válida la reducción profiláctica del plasma en el injerto del donante, el intercambio parcial de eritrocitos en el receptor antes del trasplante, o ambos; pero los resultados de estas intervenciones son equívocos.⁽⁶⁰⁾

Con cierto éxito, la aplasia de eritrocitos debido a la lisis de los eritrocitos mediada por el sistema inmune (isohemaglutininas receptoras) se trata con transfusiones, plasmaféresis, interrupción rápida de la ciclosporina, infusiones de linfocitos del donante, eritropoyetina, azatioprina y rituximab.⁽⁶¹⁾

Recientemente, el daratumumab, un Ac monoclonal IgG1κ humano dirigido a CD38, se usó con éxito en un caso de aplasia eritrocítica pura resistente al tratamiento después de un trasplante alogénico de células madre alogénicas ABO incompatibles.⁽⁶²⁾

Las RTHI por la transfusión de plaquetas ABO incompatibles, por transferencia pasiva de Ac, pueden mitigarse con la implementación de un registro de donantes que coincida con el plasmadel paciente o mediante la detección de Ac antirreceptor y la reducción plasmática o la resuspensión de plaquetas en soluciones de aditivos plaquetarios.⁽⁶³⁾

Consideraciones finales

La prevención de las RTHI acorde a los avances de la Medicina Transfusional ha reducido significativamente su incidencia. El progreso en la comprensión de la fisiopatología de la reacción ayuda a evaluar clínicamente a los pacientes y a tratarlos de manera eficaz. Es posible que el progreso tecnológico que permita la modificación de los eritrocitos y el uso de sustitutos, cambie significativamente la práctica transfusional en el futuro y elimine la aparición de RTHI. Esta reacción es sin dudas muy grave, pero es perfectamente evitable con el cumplimiento de las normas de buenas prácticas de los bancos de sangre y servicios de transfusiones.

Referencias bibliográficas

1. Roman MA, AbbascianoRG, PathakS, OoS, YusoffS, Wozniak M, *et al.* Patient blood management interventions do not lead to important clinical benefits or cost-effectiveness formajor surgery: a network meta-analysis. Br J Anaesth. 2021;126(1):149-56. DOI: <https://10.1016/j.bja.2020.04.087>

2. Merle NS, Boudhabhay I, Leon J, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement activation during intravascular hemolysis: Implication for sickle cell disease and hemolytic transfusion reactions. *Transfus Clin Biol.* 2019;26(2):116-24. DOI: <https://10.1016/j.tracli.2019.02.008>
3. Hod EA. Consequences of hemolysis: Pro-inflammatory cytokine response to erythrophagocytosis. *Transfus Clin Biol.* 2019;26(2):125-7. DOI: <https://10.1016/j.tracli.2019.02.005>
4. Ruchika G, Tobian A, Shaz BH. Noninfectious transfusion-associated adverse events and their mitigation strategies. *Blood.* 2019;133(17):1831-9. DOI: <https://10.1182/blood-2018-10-833988>
5. Fiorellino J, Elahie AL, Warkentin TE. Acute haemolysis, DIC and renal failure after transfusion of uncross-matched blood during trauma resuscitation: illustrative case and literature review. *Transfus Med.* 2018;28:319-25. DOI: <https://doi.org/10.1111/tme.12513>
6. Bolton-Maggs P. Conference report: International Haemovigilance Seminar and the SHOT Annual Symposium. 10-12 July 2018. *Transfusion Med.* 2019;29:247-52. DOI: <https://10.1111/tme.12569>
7. Graham CA, DuBois D, Gleason C, Kumagai J, Sanford J. Identifying and Understanding Transfusion Reactions in the Oncology Population. *Seminars in Oncology Nursing.* 2021;37(2):151-137. DOI: <https://10.1016/j.soncn.2021.151137>
8. Flegel WA. Pathogenesis and mechanisms of antibody-mediated hemolysis. *Transfusion.* 2015;55:S47-58. DOI: <https://10.1111/trf.13147>
9. Davenport RD. Hemolytic transfusion reactions. In: Simon L, Snyder EL, Solheim BG, Stowell RG, Strauss RG, Petrides M, editors. *Rossi's Principles of Transfusion Medicine.* 4th ed. Bethesda: AABB; 2009. p. 811-25
10. Ambruso DR. Acute hemolytic transfusion reactions. In: Hillyer CD, Silberstein LE, Ness PM, Anderson KC, editors. *Blood Banking and Transfusion Medicine—Basic Principles and Practice.* Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003. p. 391-4.
11. Storch EK, Rogerson B, Eder AF. Trend in ABO-incompatible RBC transfusion-related fatalities reported to the FDA, 2000-2019. *Transfusion.* 2020;60:2867-75. DOI: <https://10.1111/trf.16121>
12. Luo S, Hu D, Wang M, Zipfel PF, Hu Y. Complement in Hemolysis- and Thrombosis-Related Diseases. *Front. Immunol.* 2020;11:1212. DOI: <https://10.3389/fimmu.2020.01212>
13. Panch SR, Montemayor-Garcia C, Klein HG. Hemolytic Transfusion Reactions. *N Engl J Med.* 2019;381:150-62. DOI: <https://10.1056/NJMra1802338>
14. Skattum L. Clinical Complement Analysis—An Overview. *Transfus Med Rev.* 2019;33(4):207-16. DOI: <https://10.1016/j.tmr.2019.09.001>

15. Dzik S. Complement and Coagulation: Cross Talk Through Time. *Transfus Med Rev.* 2019;33(4):199-206. DOI: <https://10.1016/j.tmr.2019.08.004>
16. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood.* 2019; 133(9):906–18. DOI: <https://10.1182/blood-2018-11-882993>
17. Aratani Y. Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function. *ArchBiochemBiophys.*2018; 640:47-52. DOI: <https://10.1016/j.abb.2018.01.004>
18. Erdei J, Tóth A, Balogh E, Nyakundi BB, Bányai E, Ryffe B, *et al.* Induction of NLRP3 in inflammasome activation by heme in human endothelial cells. *Oxidative Med Cell Longev.* 2018: 4310816. DOI: <https://10.1155/2018/4310816>
19. Chornenki JNL, Dwivedi DJ, Kwong AC, Zamir N, Fox-Robichaud AE, Liaw PC. The Canadian Critical Care Translational Biology Group. Identification of hemostatic markers that define the pre-DIC state: A multi-center observational study. *J Thromb Haemost.* 2020;18:2524-31. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14973>
20. Vallelian F, Schaer CA, Deuel JW, GiadaIngoglia, Rok Humar, Paul W. Buehler, *et al.* Revisiting the putative role of heme as a trigger of inflammation. *Pharmacol Res Perspect.* 2018; 6(2):e00392. DOI: <https://10.1002/prp2.392>
21. Myhre BA. The first recorded blood transfusions: 1656 to 1668. *Transfusion.* 1990; 30: 358-62.
22. Fung MK, Eder AF, Spitalnik SL, Westhoff CM, eds. Technical manual. 19th ed. Bethesda, MD: AABB Press, 2017.
23. Mazzei C, Popovsky MA, Kopko P. Noninfectious complications of blood transfusion. In: Fung MK, Eder AF, Spitalnik S, Westhoff CM eds. *The Technical Manual.* 19th ed. Bethesda, MD. AABB. 2017. pp:727-62.
24. Win N, Needs M, Thornton N, Webster R, Chang C. Transfusions of least-incompatible blood with intravenous immunoglobulin plus steroids cover in two patients with rare antibody. *Transfusion.*2018; 58(7):1626-30. DOI: <https://10.1111/trf.14648>
25. Standards for blood banks and transfusion services. 31st ed. Bethesda, MD: AABB Press, 2018.
26. Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, Cid J, Cohn C, Dunbar NM, *et al.* Transfusion reactions: Prevention, diagnosis, and treatment. *Lancet.*2016;388(10061):2825-36. DOI: [https://10.1016/S0140-6736\(15\)01313-6](https://10.1016/S0140-6736(15)01313-6)
27. Pirenne F, Yazdanbakhsh K. How I safely transfuse patients with sickle-cell disease and manage delayed hemolytic transfusion reactions. *Blood.* 2018; 131:2773-81. DOI: <https://10.1182/blood-2018-02-785964>

28. Pirenne F, Bartolucci P, Habibi A. Management of delayed hemolytic transfusion reaction in sickle cell disease: prevention, diagnosis, treatment. *Transfus Clin Biol.* 2017;24(3):227-31. DOI: <https://10.1016/j.tracli.2017.05.016>
29. Narbey D, Habibi A, Chadebech P, Armand Mekontso-Dessap, Mehdi Khellaf, Jean-Daniel Lelièvre, *et al.* Incidence and predictive score for delayed hemolytic transfusion reaction in adult patients with sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2017; 92:1340-8. DOI: <https://10.1002/ajh.24908>
30. Win N, Needs M, Thornton N, Webster R, Chang C. Transfusions of least-incompatible blood with intravenous immunoglobulin plus steroids cover in two patients with rare antibody. *Transfusion.* 2018; 58:1626-30. DOI: <https://10.1111/trf.14648>
31. Gehrie EA, Ness PM, Bloch EM, Kacker S, Tobian AAR. Medical and economic implications of strategies to prevent alloimmunization in sickle cell disease. *Transfusion.* 2017; 57: 2267-76. DOI: <https://10.1111/trf.14212>
32. Putzulu R, Piccirillo N, Orlando N, Massini G, Maresca M, Scavone F, *et al.* The role of molecular typing and perfect match transfusion in sickle cell disease and thalassaemia: An innovative transfusion strategy. *Transf Apher Sci.* 2017;56(2):2347. DOI: <https://10.1016/j.transci.2017.01.003>
33. Lancman G, Arinsburg S, Jhang J, Cho HJ, Jagannath S, Madduri D, *et al.* Blood transfusion management for patients treated with anti-CD38 monoclonal antibodies. *Front Immunol.* 2018; 9:2616. DOI: <https://10.3389/fimmu.2018.02616>
34. Noizat-Pirenne F, Habibi A, Mekontso-Dessap A, Razazi K, Chadebech P, Mahevas M, *et al.* The use of rituximab to prevent severe delayed haemolytic transfusion reaction in immunized patients with sickle cell disease. *Vox Sang.* 2015;108(3):262-7. DOI: <https://10.1111/vox.12217>
35. Habibi A, Mekontso-Dessap A, Guillaud C, Michel M, Razazi K, Khellaf M, *et al.* Delayed hemolytic transfusion reaction in adult sickle-cell disease: presentations, outcomes, and treatments of 99 referral center episodes. *Am J Hematol.* 2016;91(10):989-94. DOI: <https://10.1002/ajh.24460>
36. Gardner K, Hoppe C, Mijovic A, Thein SL. How we treat delayed haemolytic transfusion reactions in patients with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2015; 170(6):745-56. DOI: <https://10.1111/bjh.13494>
37. Guarda CCD, Santiago RP, Fiuza LM, Aleluia MM, Ferreira JRD, Figueiredo CVB, *et al.* Heme-mediated cell activation: the inflammatory puzzle of sickle cell anemia. *Exp Rev Hematol.* 2017;10(6):533-41. DOI: <https://10.1080/17474086.2017.1327809>
38. Win N. Hyperhemolysis syndrome in sickle cell disease. *Expert Rev Hematol.* 2009;2:111-5.

39. Ness PM, Shirey RS, Thoman SK, Buck SA. The differentiation of delayed serologic and delayed hemolytic transfusion reactions: Incidence, long-term serologic findings and clinical significance. *Transfusion*. 1990;30:688-693
40. Prosser AC, Kallies A, Lucas M. Tissue-resident lymphocytes in solid organ transplantation: innocent passengers or the key to organ transplant survival? *Transplantation*. 2018;102(3):378-86. DOI: <https://10.1097/TP.0000000000002001>
41. Gniadek TJ, McGonigle AM, Shirey RS, Brunker PA, Streiff M, Philosophe B, *et al.* A rare, potentially life-threatening presentation of passenger lymphocyte syndrome. *Transfusion*. 2017;57:1262-6. DOI: <https://10.1111/trf.14055>
42. Worel N. ABO-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Med Hemother*. 2016;43:3-12. DOI: <https://10.1159/000441507>
43. Bolan CD, Childs RW, Procter JL, Barrett AJ, Leitman SF. Massive immune haemolysis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with minor ABO incompatibility. *Br J Haematol*. 2001;112:787-95. DOI: <https://10.1046/j.1365-2141.2001.02587.x>
44. Vaezi M, Oulad Dameshghi D, Souri M, Setarehdan SA, Alimoghaddam K, Ghavamzadeh A. ABO incompatibility and hematopoietic stem cell transplantation outcomes. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2017;11(2):139-147. PMID: PMC5575727
45. Malvik N, Leon J, Schlueter AJ, Wu C, Knudson CM. Malvik N, *et al.* ABO-incompatible platelets are associated with increased transfusion reaction rates. *Transfusion*. 2020;60(2):285-93. DOI: <https://10.1111/trf.15655>
46. Decesare WR, Bove JR, Ebaugh FG Jr. The mechanism of the effect of iso- and hyperosmolar dextrose-saline solutions on in vivo survival of human erythrocytes. *Transfusion*. 1964; 4: 237-50.
47. McCullough J, Polesky HF, Nelson C, Hoff T. Iatrogenic hemolysis: a complication of blood warmed by a microwave device. *Anesth Analg*. 1972;51:102-6.
48. Lanore JJ, Quarré MC, Audibert G. Acute renal failure following transfusion of accidentally frozen autologous red blood cells. *Vox Sang*. 1989;56:293.
49. MacDonald WB, Berg RB. Hemolysis of transfused cells during use of the injection (push) technique for blood transfusion. *Pediatrics*. 1959;23:8-11.
50. Ma SK, Wong KF, Siu L. Hemoglobinemia and hemoglobinuria complicating concomitant use of a white cell filter and a pressure infusion device. *Transfusion*. 1995;35:180.
51. Liebman HA, Weitz IC. Autoimmune hemolytic anemia. *Med Clin North Am*. 2017;101(2):351-9. DOI: <https://10.1016/j.mcna.2016.09.007>

52. Sakaue M, Ota K, Nakamura E, Nitta M, Oka M, Oishi Y, *et al.* Type A fulminant *Clostridium perfringens* sepsis indicated RBC/Hb discrepancy; a case report. *BMC Infect Dis.* 2019;19:719. DOI: <https://10.1186/s12879-019-4350-3>
53. Aljabry MS, Alhoshan A, Alrawaf F, Alhowidi A, Alsahli A, Alrubaia S, *et al.* Prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and sickle-cell trait among blood donors: Revisited after 10 years in the same institute. *J Appl Hematol.* 2019;10:84-7. DOI: https://10.4103/joah.joah_22_19
54. Belfield KD, Tichy EM. Review and drug therapy implications of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Am J Health-System Pharm.* 2018;75(3):97–104, DOI: <https://10.2146/ajhp160961>
55. Rehman R, Saadat SB, Tran DH, Constantinescu S, Qamruzzaman Y. Recurrent Hyperhemolysis Syndrome in Sickle Cell Disease. *Recurrent Hyperhemolysis Syndrome in Sickle Cell Disease. Cureus.* 2021;13(5): e14991. DOI: <https://10.7759/cureus.14991>
56. Plastini T, Locantore-Ford P, Bergmann H. Sanguinate: a novel blood substitute product. *Blood.* 2017;130:Suppl 1:1120. DOI: https://10.1182/blood.V130.Suppl_1.1120.1120
57. Floch A, Morel A, Zanchetta-Balint F, Catherine Cordonnier-Jourdin, Slimane Allali, Maximilien Grall, *et al.* Anti-C5 antibody treatment for delayed hemolytic transfusion reactions in sickle cell disease. *Haematologica.* 2020;105(11):2694-7. DOI: <https://10.3324/haematol.2020.253856>
58. Abhishek K, Darshan Singh B, Shanmuganandan K, Arun H, Vivek V, Arjun MN, *et al.* Clinical efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of seropositive rheumatoid arthritis patients in India. *Indian J Rheumatol.* 2020;15:286-91. DOI: https://10.4103/injr.injr_98_20
59. Immenschuh S, Vijayan V, Janciauskiene S, Gueler F. Heme as a target for therapeutic interventions. *Front Pharmacol.* 2017;8:146. DOI: <https://10.3389/fphar.2017.00146>
60. Shokrgozar N, Tamaddon G. ABO Blood Grouping Mismatch in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Clinical Guides. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2018;12(4):322-8.
61. Marco-Ayala J, Gómez-Seguí I, Sanz G, Solves P. Pure red cell aplasia after major or bidirectional ABO incompatible hematopoietic stem cell transplantation: to treat or not to treat, that is the question. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:769–78. DOI: <https://10.1038/s41409-020-01124-6>
62. Chapuy CI, Kaufman RM, Alyea EP, Connors JM. Daratumumab for delayed red-cell engraftment after allogeneic transplantation. *N Engl J Med.* 2018;379:1846-50. DOI: <https://10.1056/NEJMoa1807438>

63. Guarente J, Harach M, Gould J, Karp JK, Peedin AR. Dilution is not the solution: acute hemolytic transfusion reaction after ABO-incompatible pooled platelet transfusion. *Immunohematol.* 2019;35(3):91-4. PMID:31621366.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Gilberto Soler Noda: *realizó contribuciones sustanciales a la concepción y diseño del trabajo, la obtención, análisis e interpretación de datos, la redacción y la corrección del manuscrito y aprobó la última versión presentada.*

Norma Dominga Fernández Delgado: *participó en el diseño del trabajo, el análisis e interpretación de la información, la redacción, y aprobación de la versión final presentada.*