



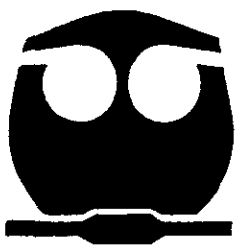
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

REACCIONES ADVERSAS A LA TRANSFUSION SANGUINEA

TRABAJO ESCRITO VIA CURSOS DE EDUCACION CONTINUA QUE PARA OBTENER EL TITULO DE: QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA PRESENTA: MARIA EUGENIA GARCES ALVAREZ

283634



MEXICO, D. F.

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

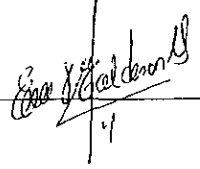
Jurado asignado

Presidente	Profesora Zoila Nieto Villalobos
Vocal	Profesora Eva Delia Calderón Garcidueñas
Secretario	Profesor Sergio Sánchez Guerrero
1er. Suplente	Profesora Amalia Bravo Lindoro
2do. Suplente	Profesor Guillermo Escamilla

Sitio donde se desarrolló el tema: Bibliotecas del Sector Salud

Asesor del tema	E. en B. C. Eva Delia Calderón Garcidueñas
-----------------	--

Firma



Handwritten signature of Eva Delia Calderón Garcidueñas, written over a horizontal line. The signature is in cursive and includes the name 'Eva Delia Calderón Garcidueñas'.

Sustentante	María Eugenia Garcés Alvarez
-------------	------------------------------



Handwritten signature of María Eugenia Garcés Alvarez, written over a horizontal line. The signature is in cursive and includes the name 'María Eugenia'.

A Dios por darme el ser...

A mi querido esposo:

Por todo tu amor, confianza, apoyo y comprensión.

A mi madre:

*Gracias por tu ejemplo, tu amor y tu
eterna lucha por salir siempre adelante.*

A mi padre.

Porque a pesar de todo, siempre estuviste presente.

A mi hermana: Por tu cariño y por todos esos momentos

*felices y amargos que nos hicieron crecer y
madurar.*

A Horacio...

Porque el alma y los recuerdos no mueren.

A mi amigo.

*Porque tu mano siempre permaneció
extendida aún en los momentos más difíciles.*

A todas las personas e instituciones
que hicieron posible la realización de este trabajo

*A mis hijos quienes junto con mi esposo
son mi razón de vivir.*

ÍNDICE

	PÁGINA
INTRODUCCIÓN1
I GENERALIDADES	2
1 Clasificación de las Reacciones Transfusionales	..3
2 Reacciones transfusionales de tipo inmunológico	..3
2.1 Reacciones transfusionales hemolíticas. inmediata y retardada	..4
2.2 Reacciones febriles	..7
2.3 Infiltrados pulmonares (TRALI)	7
2.4 Enfermedad Injerto contra huésped	..8
2.5 Púrpura postransfusional	..9
2.6 Reacciones alérgicas debidas a componentes plasmáticos	..10
3 Reacciones transfusionales de tipo no inmunológico	..11
3.1 Septicemia	..11
3.2 Transmisión de enfermedades	..12
3.3 Reacciones transfusionales pseudo-hemolíticas	..16
3.4 Otras reacciones	..17
4. Investigación de las reacciones adversas a la transfusión	..20
II DISCUSIÓN	..21
III. CONCLUSIONES	..21
IV APÉNDICE	..23
V BIBLIOGRAFÍA	..24

INTRODUCCIÓN

Desde tiempos remotos la humanidad concibió la idea de que la sangre proveniente de animales y personas jóvenes y sanos poseía propiedades mágicas y curativas; sin embargo su aplicación terapéutica a nivel experimental se inició hasta el año de 1628 cuando Harvey hizo el descubrimiento del sistema circulatorio

La transfusión sanguínea como terapia permaneció en la oscuridad cerca de 300 años dado que la Corte Francesa junto con el Parlamento Británico prohibieron su práctica debido a los resultados adversos que siguieron a los primeros intentos de transfundir humanos con sangre de animales.

A principios del siglo veinte, con el descubrimiento del primer sistema de grupos sanguíneos en humanos (el Sistema ABO) por Karl Landsteiner, se abrieron realmente las puertas de la terapia transfusional. Durante la primera y segunda guerras mundiales se lograron grandes avances en investigación dentro de esta área debido a la gran demanda en el suplemento de sangre para los heridos de guerra; se descubrieron las propiedades anticoagulantes del citrato y la transfusión llegó a ser una práctica relativamente segura

La transfusión de sangre alogénica puede desencadenar reacciones transfusionales adversas, como la formación de anticuerpos en el receptor hacia antígenos extraños presentes en el donador. Estas reacciones mejor conocidas como reacciones transfusionales involucran una serie de mecanismos tanto inmunológicos como no inmunológicos que pueden incluso poner en peligro la vida.

Las actividades complementarias que constituyen el área clínica de la medicina transfusional han conducido a una reevaluación en la práctica médica de la transfusión. Los avances significativos que han tenido lugar en cuanto a la selección del donador, colección y conservación de componentes sanguíneos, pruebas de laboratorio, ingeniería genética, nuevas tecnologías, entre otros, han

contribuido a *disminuir el riesgo de reacciones transfusionales*, logrando que hoy día la transfusión de sangre y sus componentes sea más segura

I. GENERALIDADES

La sangre es un tejido muy particular que posee numerosas propiedades; constituye el medio de transporte del oxígeno y otras *sustancias necesarias para el metabolismo celular*. Está constituida por elementos celulares (glóbulos rojos, leucocitos y plaquetas) suspendidos en una solución acuosa (plasma), *característica que le confiere la particularidad de contener múltiples y variados antígenos, anticuerpos y sustancias potencialmente inmunogénicas* (15, 20).

El primer reporte que se tiene de una reacción adversa a la transfusión data del año 1668 cuando J Denis, *profesor francés de fisiología*, describió por vez primera los signos y síntomas posteriores a la infusión de sangre de ternera en un paciente sifilítico. La tercera transfusión en este individuo lo *condujo a la muerte; tales complicaciones de la transfusión retrasaron la práctica de la disciplina hasta el siglo veinte*, cuando algunas dificultades con la compatibilidad sanguínea, anticoagulación, almacenaje y *técnicas transfusionales fueron resueltas* (26, 31, 32).

La terapia a base de componentes sanguíneos cuenta con una serie de principios que deben tomarse en *cuenta en el momento de su administración*. La transfusión de productos sanguíneos homólogos es un trasplante de material biológico de un donador a un receptor. A diferencia del trasplante de *órganos sólidos o médula ósea*, la reposición de un componente sanguíneo deficiente es solo una medida

2.1 Reacciones transfusionales hemolíticas.

Dentro de las reacciones de tipo inmunológico se encuentran las reacciones hemolíticas, estas pueden ser inmediatas o retardadas y ocurren tanto en el compartimiento intravascular como en el extravascular (14, 32)

A. Reacción hemolítica inmediata.

Este tipo de reacción resulta de la destrucción intravascular de los glóbulos rojos transfundidos por los anticuerpos del paciente y es la más grave de las complicaciones transfusionales; el número de desenlaces fatales ocurren en el rango de 1 en 250, 000 a 1 en 1 millón de transfusiones (8, 21).

Etiología: La causa más común es la incompatibilidad dentro del sistema ABO, aunque también puede ser provocada por otros sistemas como el Kell, Duffy y Kidd. Los isoanticuerpos del receptor, anti-A o anti-B de tipo IgM, producen la formación de complejos antígeno-anticuerpo con los eritrocitos transfundidos; dichos complejos activan los sistemas biológicos del complemento, coagulación y quinina desembocando en una serie de complicaciones que pueden ir desde leves hasta fatales (20, 31).

Mecanismo: La interacción Ag-Ac activa la cascada del complemento por la vía clásica, dando como resultado la lisis de los eritrocitos transfundidos. La haptoglobina y albúmina fijan la hemoglobina libre, una vez que estas se saturan, la hemoglobina residual es aclarada en el riñón excretándose por orina y produciendo hemoglobinuria. La activación del complemento trae como resultado la liberación de potentes vasodilatadores, los cuales producen a su vez generación de trombina y activación plaquetaria. Estos procesos dan lugar a hipotensión y coagulación intravascular diseminada (CID) la cual consume plaquetas y factores de coagulación pudiendo producir hemorragia.

Las reacciones transfusionales hemolíticas inmediatas desembocan con frecuencia en insuficiencia renal. La lesión renal es resultado de múltiples factores tales como depósito glomerular de fibrina,

disminución en la circulación renal debido a la hipotensión y al depósito de complejos inmunes. La hemoglobina libre contribuye a la insuficiencia por precipitación en los túbulos renales (15, 31)

La figura 1 esquematiza los sistemas biológicos involucrados en este tipo de reacción

Signos y síntomas Los signos que se presentan son fiebre, escalofríos, hipotensión, shock, hemoglobinuria, oliguria, anuria y sangrado; los síntomas incluyen, náusea, vómito, dolor en el sitio de la infusión, pecho, flancos y espalda, disnea y sensación de muerte inminente (31, 32).

Tratamiento y Prevención: Cuando se sospecha que existe una reacción hemolítica el primer paso a seguir es detener la transfusión manteniendo la vena permeable; se deben comprobar registros para verificar datos del paciente así como los de la unidad de sangre, tomar muestras para verificar grupo sanguíneo, volver a realizar pruebas cruzadas así como Coombs directo e indirecto, investigar si existe Hb libre, además se comprueba grupo sanguíneo de la unidad de sangre y se realiza su estudio microbiológico. El tratamiento específico para el paciente consiste en atender la hipotensión mediante administración de líquidos, controlar el choque, mantenimiento del flujo renal mediante administración de líquidos o bien diuréticos, reposición de factores de coagulación y plaquetas y en caso de existir insuficiencia renal, someter al paciente a diálisis (15, 32)

Dado que la causa más común de estas reacciones es el error humano (clerical), la mejor medida preventiva es el apego estricto a los procedimientos establecidos por el banco de sangre (31).

B. Reacción hemolítica retardada.

Las reacciones transfusionales de tipo retardado se presentan en aproximadamente 1 en 1000-1600 transfusiones y ocurren a nivel extravascular (8, 14, 31).

A diferencia de las anteriores, en general son reacciones de tipo leve y clínicamente benignas, se presentan 1 a 3 semanas posteriores a la transfusión. Ocurren como resultado de una aloinmunización previa del paciente transfundido, los anticuerpos que con mayor frecuencia están implicados en este tipo

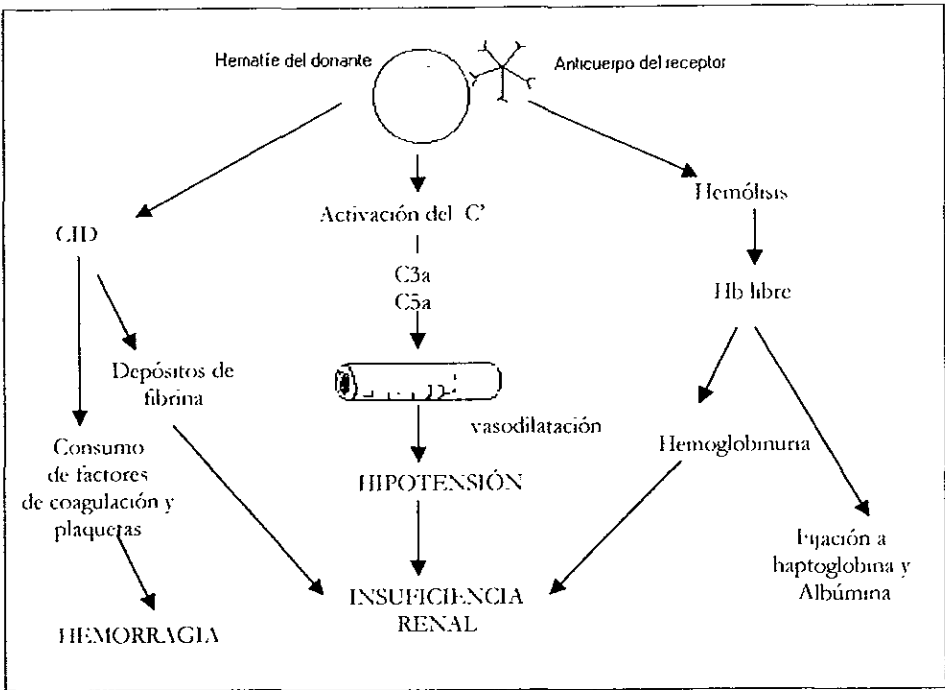


Figura 1. Sistemas biológicos involucrados en las reacciones hemolíticas inmediatas.

Tomado de Kelton *et al* (15).

de reacciones están dirigidos contra antígenos de los sistemas Rh, Kidd, Duffy, Kell y MNSs (14, 15)

Mecanismo En pacientes previamente inmunizados (por transfusión o embarazo) el nivel de anticuerpos irregulares no se detecta en las pruebas cruzadas debido a su baja concentración, posterior a una nueva transfusión, experimentan una respuesta anamnésica con un rápido aumento en el nivel de anticuerpos de clase IgG. La IgG se fija a los hematíes transfundidos y activa la cascada del complemento hasta el estadio de C3b, los macrófagos del sistema reticuloendotelial eliminan de la circulación los eritrocitos recubiertos y los destruyen en el compartimiento extravascular (31)

Signos y síntomas: Los pacientes no suelen presentar síntomas a excepción de fiebre y orina oscura 7-10 días después de la transfusión; la única señal de reacción transfusional es un descenso en el nivel de

hemoglobina así como elevación de bilirrubinas. El diagnóstico se efectúa en el banco de sangre al repetir las pruebas cruzadas, el Coombs directo es positivo y al realizarse un estudio se detectan los anticuerpos causantes de la reacción (15, 20)

2.2 Reacciones febriles.

Las reacciones febriles son las más comunes, se producen en aproximadamente 2% del total de las transfusiones, son causadas por la presencia de anticuerpos citotóxicos o aglutinantes dirigidos contra antígenos HLA presentes en leucocitos, granulocitos o plaquetas. Este tipo de reacciones son más frecuentes en individuos politransfundidos y mujeres multiparas. Suelen presentarse hacia el final de la transfusión o durante las primeras horas posteriores a la misma, se observa un incremento en la temperatura corporal de 1° C o más, sin evidencia de otros factores desencadenantes. La gravedad del cuadro depende de la cantidad de antígenos leucocitarios transfundidos. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, cefalea, náusea, vómito y se cree que son debidos al taponamiento de los vasos pulmonares o lesiones focales vasculares producidos por los complejos Ag-Ac y a la liberación de citocinas, básicamente IL-1, IL-6 y TNF- α , las cuales poseen actividad pirogénica *in vivo*.

El tratamiento incluye el cese de la transfusión y la administración de antipiréticos como acetaminofén, este tipo de reacciones puede prevenirse mediante el uso de componentes sanguíneos leucorreducidos (14, 15, 20, 24, 27, 31, 32, 34, 37)

2.3 Infiltrados pulmonares: Daño Pulmonar Agudo Asociado a la Transfusión

El daño pulmonar agudo asociado a la transfusión (TRALI, del inglés *Transfusion Related Acute Lung Injury*) es una complicación rara caracterizada por el rápido establecimiento de distress respiratorio

dentro de las primeras 2 a 4 horas posteriores a la transfusión. Aunque los síndromes respiratorios son muy raros, ésta es la segunda causa más común (5%) de muertes relacionadas a la terapia con componentes sanguíneos.

Mecanismo: El mecanismo patofisiológico no se conoce del todo bien, se postula que existe una reacción Ag-Ac que involucra anticuerpos específicos del donador contra antígenos leucocitarios del receptor, aunque también puede suceder el caso contrario. La formación de microagregados leucocitarios produce daño capilar así como un incremento en la fuga vascular, éste a su vez, es exacerbado por la generación de fragmentos de C5a en la microvasculatura pulmonar. La activación del complemento conduce de manera adicional a un secuestro de neutrófilos en el pulmón, la degranulación de éstos últimos genera mediadores solubles que dañan las células endoteliales produciendo edema.

El TRALI se caracteriza por disnea, taquipnea, hipoxia, obstrucción en vías respiratorias bajas, fiebre, hipotensión y edema pulmonar no cardiogénico. Los pacientes que experimentan esta reacción generalmente requieren de apoyo respiratorio, administración de oxígeno, diuréticos, altas dosis de corticosteroides e infusiones de albúmina; la recuperación total se logra tres o cuatro días después del daño agudo.

El diagnóstico de laboratorio se basa en la detección de anticuerpos específicos contra granulocitos o HLA en la sangre tanto del receptor como del donador. Las implicaciones del diagnóstico son importantes en transfusiones futuras pues como medida preventiva se deben seleccionar donadores no sensibilizados por transfusión o embarazos o bien el uso de componentes sanguíneos autólogos (6, 14, 19, 30).

2.4 Enfermedad Injerto vs. Huésped

La enfermedad injerto contra huésped asociada a la transfusión (EICH-AT) es una complicación inmunológica devastadora y letal. Los pacientes de alto riesgo incluyen recién nacidos prematuros y

pacientes inmunosuprimidos como resultado de enfermedades congénitas o adquiridas o bien por la administración de terapia inmunosupresora; un grupo adicional incluye aquellos individuos inmunocompetentes heterocigotos para un locus particular del HLA que reciben sangre de un donador que es homocigoto para ese mismo locus (3, 28)

Mecanismo: La reacción inmunológica está mediada por linfocitos inmunocompetentes del donador presentes en los componentes sanguíneos, que injertan en el receptor el cual es incapaz de reconocerlos y destruirlos.

El tiempo de establecimiento de la enfermedad ocurre entre tres y treinta días posteriores a la transfusión. El síndrome clínico se manifiesta principalmente en piel, tracto gastrointestinal e hígado, se presenta fiebre, acompañada de dolor abdominal, anorexia, náusea, vómito, diarrea, rash, hepatomegalia, ictericia y aplasia de la médula ósea. El tratamiento casi nunca tiene éxito y el resultado es casi siempre fatal, las causas más comunes de muerte son las infecciones y hemorragias. La complicación de EICH-AT puede prevenirse mediante el uso de componentes sanguíneos irradiados en un rango de 1500-5000 rad (3, 14, 28, 31, 34, 44).

2.5 Púrpura Postransfusional

Este síndrome poco común se caracteriza por el establecimiento abrupto de trombocitopenia 7-14 días después de la transfusión de algún componente sanguíneo que contenga plaquetas. La complicación se presenta generalmente en mujeres sensibilizadas por embarazo o en individuos previamente inmunizados por transfusión. El anticuerpo responsable en la mayoría de los casos es el anti-HPA-1a, sin embargo pueden estar involucrados otros antígenos plaquetarios. El mecanismo inmune por el cual ocurre no se conoce con exactitud y por lo general la condición se autolimita en 2-6 semanas; el

tratamiento de elección son dosis intravenosas altas de gamma-globulina, aunque también se incluyen los corticoesteroides y el recambio plasmático (15, 25, 31, 38)

2.6 Reacciones alérgicas debidas a los componentes plasmáticos

Las reacciones alérgicas son probablemente las más comunes de las reacciones transfusionales, ocurren en el 2-3% de los individuos transfundidos. El espectro de respuesta puede ir desde las leves hasta aquellas que resultan fatales, se atribuyen a la presencia de anticuerpos en el receptor contra antígenos solubles presentes en el plasma del donador (proteínas u otras sustancias como fármacos o alimentos)

- **Urticaria:** Es una reacción leve y se caracteriza por la presencia de exantema y prurito severo en ausencia de fiebre u otros hallazgos clínicos. Ocurre dentro de la primera hora después de la transfusión y su gravedad se ve incrementada en aquellos pacientes que sufren intercambio plasmático repetido. Este tipo de reacciones pueden prevenirse por tratamiento previo del receptor con antihistamínicos (14, 15)

- **Reacciones anafilácticas:** Este tipo de reacciones es extremadamente raro; sin embargo resultan muy graves y amenazan la vida. Se presentan en pacientes con deficiencia de IgA cuyo plasma contiene anticuerpos específicos anti-IgA; la presencia de éstos puede inducirse mediante transfusión o embarazo.

Cuando a estos pacientes se les transfunde plasma que contiene IgA se activa la cascada del complemento, hay liberación de potentes anafilotoxinas y de aminas vasoactivas por las células cebadas; ello da como resultado hipotensión, choque, distress respiratorio, náusea, cólicos abdominales, vómito, diarrea, edema laríngeo, broncoespasmo, enrojecimiento de la piel (rubor), urticaria e inestabilidad vascular.

Si se produce esta reacción, la transfusión debe detenerse inmediatamente seguido de la administración de adrenalina y corticoides, los pacientes con deficiencia de IgA solo deben ser transfundidos con productos deficientes en IgA (14, 15, 31)

3. Reacciones Transfusionales de Tipo no Inmunológico

Aún cuando la sangre de un donador sea apropiada en cuanto a su perfil antigénico, para transfundirse, es posible que ocurran reacciones transfusionales, éstas son consideradas como no inmunes. Al igual que las reacciones de tipo inmune, pueden establecerse de manera inmediata o retardada y en general están ligadas a la colección, preparación o administración de los componentes sanguíneos, aunque existen también ciertos factores predisponentes que pueden alterar la tolerancia del paciente a la sangre administrada, tales como falla renal y hepática y enfermedades preexistentes (2).

3.1 Septicemia

La sepsis bacteriana relacionada a transfusión, aunque poco frecuente, es una complicación seria y algunas veces fatal. La causa es la contaminación de concentrados eritrocitarios y plaquetarios durante la colección o manipulación, donde se ve comprometida su esterilidad. A pesar de que la mayoría de los microorganismos no resisten las frías temperaturas de almacenamiento de la sangre, algunos agentes como *Pseudomonas sp.*, *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli* y *Yersinia enterocolitica* son capaces de sobrevivir y pueden ser pirógenos o liberar endotoxinas. El tiempo de almacenamiento de los concentrados plaquetarios está limitado a 5 días a temperatura ambiente para reducir la posibilidad de crecimiento bacteriano.

Los signos y síntomas incluyen fiebre repentina durante los primeros minutos de la transfusión seguida por cólicos abdominales, diarrea, dolor muscular, choque, CID, falla renal y colapso vascular. El manejo de la reacción es en primera instancia detener la transfusión seguida por terapia con antibióticos, fluidos, electrolitos y fármacos vasopresores para controlar el estado de choque. La prevención de este tipo de reacción incluye aplicar técnicas escrupulosas durante la flebotomía, así como técnicas de asepsia al manipular los componentes sanguíneos, de igual manera la revisión visual de las bolsas de almacenamiento de los componentes puede proporcionar pistas para sospechar contaminación bacteriana (17, 31, 41).

3.2 Transmisión de enfermedades

A pesar de que en los últimos años las frecuencias relativas de reacciones transfusionales se han alterado notablemente, en general para bien, algunos agentes infecciosos incluyendo virus, bacterias y parásitos pueden ser transmitidos mediante productos sanguíneos humanos; entre los de mayor relevancia se encuentran los virus de la hepatitis B y C, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH tipos 1 y 2), virus linfotrópicos para células T (HTLV tipos I y II), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr, parvovirus humano B19, *Trypanosoma cruzii*, y *Treponema pallidum*. Durante la última década se han reportado enfermedades emergentes, tales como la enfermedad de Creutzfeld-Jakob (clásica y nueva variante) y la causada por el virus TT; se cree que pueden estar relacionadas a la transfusión, sin embargo aún queda mucho por descubrir acerca de ellas (8, 29, 40).

A) Hepatitis: Por muchos años la hepatitis viral ha sido un problema serio asociado a la transfusión. La mayoría de los casos se deben a los virus de la hepatitis B y C, virus que contienen DNA y RNA respectivamente; ambos son virus envueltos y susceptibles a procedimientos de inactivación viral (4).

- **Hepatitis B:** El riesgo de transmisión en E.U. y Europa se encuentran en el orden de 1 en 63,000 unidades de sangre. El virus contiene una capa proteica externa, y un core, ambos son antigenicos y dan lugar a la formación de anticuerpos específicos; las formas virales infectantes son el DNA y la DNA polimerasa. Una vez que se ha producido la infección, el virus invade las células hepáticas y se replica en ellas; los antígenos de la hepatitis B se detectan en la mayoría de los individuos en la fase de infección aguda, en individuos con hepatitis crónica y en individuos asintomáticos se observan partículas virales en circulación.

- **Hepatitis C:** El riesgo de transmisión es aproximadamente de 1 en 250,000 unidades; en general la infección es asintomática y se detecta mediante pruebas de función hepática y anticuerpos para el virus. Su importancia radica en que en el 85% de los individuos la infección se hace crónica, 20% llega a cirrosis y el 1-5% restante conduce a carcinoma hepatocelular; la mortalidad combinada por los dos últimos es del 14.5% en un periodo de 21-28 años.

Los esfuerzos para disminuir el riesgo de transmisión de estos agentes incluyen la restricción de la transfusión para aquellos pacientes en quienes es estrictamente necesaria o apropiada, utilización de alternativas a la transfusión, empleo de pruebas novedosas para detectar los ácidos nucleicos virales, así como la implementación de varias técnicas de inactivación viral en los componentes sanguíneos (4, 8, 13)

B) Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA): El SIDA, causado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), permanece como la preocupación pública número uno. En los países altamente industrializados el uso de pruebas de tamiz altamente sensibles y el uso conservador de la sangre ha contribuido a una disminución en la transmisión por transfusión. El riesgo se estima es de 1 en 440,000-660,000 donaciones. Sin embargo en los países en vías de desarrollo donde la anemia grave está altamente diseminada entre la población, y donde además no se realizan todas las pruebas de tamizaje para VIH, se estima que del 5-10% de las infecciones son causadas por transfusión sanguínea

Existe una gran necesidad a nivel mundial de programas que mejoren el reclutamiento y retención de donadores seguros, servicios de laboratorio esenciales para banco de sangre y tamizaje, entrenamiento técnico y supervisión, uso apropiado de las transfusiones así como programas de salud para prevención de la anemia severa, todo ello encaminado a reducir el riesgo de transmisión de VIH vía componentes sanguíneos (8, 18, 29).

C) Transmisión de citomegalovirus: Durante los últimos años la infección por CMV asociada a transfusión ha cobrado importancia en vista de que cuenta con una tasa elevada de morbi-mortalidad entre pacientes inmunosuprimidos por trasplante o terapia contra el cáncer y pacientes pediátricos, especialmente prematuros. La infección suele ser asintomática o bien cursar como una enfermedad sistémica leve, desafortunadamente los portadores pueden transmitir los virus en los glóbulos blancos, el uso de componentes sanguíneos seronegativos para CMV y leucorreducidos con filtros de tercera o cuarta generación, proporcionan métodos para reducir el riesgo de transmisión (1, 9, 29)

D) Transmisión de parvovirus B19: El parvovirus B19 es el único miembro en su familia capaz de infectar humanos, es un virus no envuelto, con un alto tropismo celular y no susceptible a la inactivación. El riesgo de transmisión por transfusión en concentrados de factores de coagulación y paquetes eritrocitarios es aún incierto. Aunque en general la infección no tiene significancia clínica, los grupos de riesgo incluyen mujeres embarazadas cuyos productos desarrollan *Hydrops fetalis*; individuos con anemia hemolítica quienes pueden sufrir crisis aplásicas, y pacientes inmunocomprometidos en quienes provoca aplasia medular crónica (8, 10, 23, 45)

E) Transmisión de HTLV-I y II: Ambos son retrovirus que contienen DNA y poseen tropismo por células linfoides, se estima que 20-60% de los receptores de productos contaminados pueden desarrollar mielopatía (leucemia de células T y linfoma), la tasa de transmisión depende del tiempo de almacenaje

y la cantidad de células blancas presentes en los componentes sanguíneos. La leucorreducción juega un papel importante en el abatimiento de la transmisión (8)

F) Enfermedad de Chagas: Esta entidad clínica causada por el parásito intracelular *T. cruzi* está llegando a ser un problema transfusional serio en zonas no endémicas debido a la migración, la cual ha expandido los bordes geográficos hasta Norteamérica. Los donadores infectados generalmente cursan asintomáticos por toda la vida, situación que complica el tamiz del donador en regiones donde el personal del banco de sangre no está familiarizado con el riesgo de transmisión. El uso de filtros de leucorreducción que remueven tres logaritmos o más de células blancas de los componentes sanguíneos juega un papel muy importante en el abatimiento de la transmisión (29, 34, 43).

G) Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob clásica y nueva variante (ECJ): Esta entidad clínica es una encefalopatía espongiiforme causada por un prión; se describió por vez primera en ganado bovino. La enfermedad puede transmitirse inoculando directamente sangre de un animal enfermo en el cerebro de uno sano. A la fecha no existen evidencias confirmadas de que tanto la entidad clásica como la nueva variante puedan transmitirse por transfusión sanguínea, sin embargo los diversos grupos de investigadores especulan que es posible que la enfermedad pueda ser transmisible por esta vía. Como posible medida preventiva, la mayor parte de los gobiernos europeos están adoptando el uso generalizado de componentes sanguíneos leucorreducidos para disminuir el riesgo de transmisión (5, 16)

H) Transmisión de virus TT (TTV): Es un virus de reciente descubrimiento que contiene DNA, su asociación con enfermedad es aún desconocida. La mayoría de los pacientes infectados cursan con una infección persistente, sin embargo diversos estudios han demostrado que el virus por sí solo no causa hepatitis. Los pacientes portadores exhiben niveles normales de alanin-amino-transferasa (ALAT) y no presentan un daño hepático significativo (22, 42)

En un futuro no muy lejano, la seguridad de los productos sanguíneos, en cuanto a transmisión de enfermedades, podrá incrementarse mediante el uso de pruebas que incluyan técnicas de amplificación de los ácidos nucleicos en la sangre donada así como descontaminación fotoquímica de los componentes celulares sanguíneos, entre otros (33, 40).

3.3 Reacciones transfusionales pseudo-hemolíticas

Este tipo de reacciones pueden o no estar relacionadas con la transfusión. Implican mecanismos no inmunológicos generalmente desencadenados por la lisis de los glóbulos rojos y, por lo tanto, la infusión de sangre hemolisada junto con estroma. No obstante pueden deberse directamente a las condiciones clínicas del paciente (deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, infección por *Clostridium*, hemoglobinuria paroxística nocturna, enfermedad de células falciformes, síndrome urémico hemolítico, quemaduras, hematomas, secuestro de glóbulos rojos, anemia hemolítica autoinmune, embolia por fluido amniótico y síndrome de HELLP).

La lisis de los eritrocitos puede ocasionarse por varios mecanismos:

- Rompimiento osmótico. Por el uso de soluciones hipotónicas como agua, dextrosa, Ringer-lactato y algunos medicamentos; la lisis puede ocurrir dentro de la bolsa o durante la infusión
- Temperatura. Temperaturas extremas $>50^{\circ}\text{C}$ y $<0^{\circ}\text{C}$ como consecuencia del mal control y/o funcionamiento de los aparatos para calentar o refrigerar los componentes sanguíneos.
- Trauma mecánico. Por el uso de agujas de calibre pequeño, bombas oxigenadoras de sangre, uso de presión en las bolsas y prótesis cardíacas.

La reacción puede ser leve o hasta fatal debido a que el estroma de los eritrocitos puede activar las cascadas del complemento y de la coagulación y por su parte, la hemoglobina puede provocar daño renal por la obstrucción física de los túbulos renales (15, 20, 31).

3.4 Otras reacciones

- **Hipercalemia:** Los paquetes globulares almacenados por más de tres semanas contienen niveles de potasio de 5-6 veces más de lo normal; esta hipercalemia puede conducir a la muerte por cambios electrocardiográficos. Los individuos en riesgo incluyen aquellos con daño renal y los que reciben transfusiones masivas. El tratamiento consiste en la administración de gluconato de calcio, cloruro de calcio o resinas de intercambio catiónico, algunos casos poco severos pueden responder a la glucosa, insulina y soluciones de bicarbonato. Como medida preventiva se recomienda el uso de componentes sanguíneos frescos (31)
- **Sobrecarga circulatoria:** Esta reacción ocurre cuando se administran grandes volúmenes de componentes sanguíneos muy rápidamente, sobrepasando la capacidad del sistema cardiopulmonar. Los pacientes suelen presentar disnea, opresión torácica y cefalea, elevación de la presión arterial y edema pulmonar; cuando se presenta insuficiencia cardíaca suele ser fatal. El tratamiento incluye el cese de la transfusión o bien disminución de la velocidad de infusión, administración de diuréticos y oxígeno así como colocar al paciente en posición Fowler, los casos más graves requieren flebotomía. Las medidas preventivas incluyen evitar administrar grandes volúmenes de componentes sanguíneos a pacientes normovolémicos y utilizar componentes sanguíneos fraccionados en lugar de sangre completa (20, 32).
- **Toxicidad al citrato:** Los pacientes que reciben grandes volúmenes de componentes sanguíneos así como aquellos que presentan alteración en la función hepática, pueden experimentar este tipo de reacción debida al exceso de citrato presente en el anticoagulante de la bolsa; los síntomas característicos son temblor muscular, sensación de cosquilleos alrededor de la boca (parestesia) y arritmias cardíacas. Para controlarlos se administra gluconato o cloruro de calcio con monitoreo cuidadoso para prevenir hipercalemia (31).

▪ **Hemosiderosis:** La sobrecarga de hierro ocurre generalmente en pacientes talasémicos crónicamente transfundidos, especialmente en aquellos con diferentes categorías de anemias refractarias, infecciones crónicas y malignidades. La deposición del hierro acumulado interfiere con las funciones hepática, cardíaca, renal y de glándulas endocrinas. El tratamiento con agentes quelantes de hierro como deferoxamina, desferrioxamina y deferiprona, persigue mejorar la sobrevida y calidad de vida de estos pacientes; sin embargo llegan a ser tóxicos. Por lo tanto es importante que el uso de concentrados eritrocitarios sea juicioso y disminuir así la necesidad de transfusión (7, 11, 12)

▪ **Hipotermia:** Esta entidad no ocurre regularmente, solo se presenta en los casos de transfusión masiva, provocando que la temperatura corporal descienda hasta 27.6-29° C; el paciente presenta arritmias ventriculares y paro cardíaco. Para prevenirla se recomienda calentar la sangre mediante el uso de aparatos de calentamiento monitoreado (31).

▪ **Inhibición de la respuesta inmune:** La transfusión sanguínea provoca profundas y prolongadas alteraciones de la función inmune las cuales resultan en fenómenos clínicos que pueden ser benéficos o adversos para el receptor. A partir de la segunda mitad del siglo XX se ha dado especial atención a los efectos inmunológicos determinados por los leucocitos después de una transfusión: estimulación y modulación, tolerancia y supresión

Durante el tiempo de almacenamiento de los productos sanguíneos existe un incremento de moléculas solubles como HLA-I, y una disminución en el número de leucocitos viables; los primeros presentan efectos inmunomoduladores e inducción de apoptosis *in vitro*, por lo que se ha propuesto el uso de estos componentes envejecidos en situaciones clínicas específicas para permitir la inmunosupresión, inducción de anergia celular y apoptosis; mientras que los componentes frescos que no muestran un incremento en estas moléculas se administren en aquellas situaciones en las que no se desea un estado de inmunosupresión (36, 39).

Tablas 1 y 2 Clasificación de las reacciones transfusionales

<u>INMUNOLÓGICAS</u>		
COMPONENTE SANGUÍNEO	TIPO DE REACCIÓN	TIEMPO DE RESPUESTA
ERITROCITOS	• Reacción transfusional hemolítica	I o R
LEUCOCITOS	• Reacciones febriles • Infiltrados pulmonares (TRALI)	I I o R
PLAQUETAS	• Púrpura postransfusional	R
PROTEÍNAS PLASMÁTICAS	• Reacciones alérgicas: Urticaria y Choque anafiláctico	I I
OTROS	• Enfermedad de "injerto contra huésped" (EICH)	R

Tabla 1.

<u>NO INMUNOLÓGICAS</u>	
TIPO DE REACCIÓN	TIEMPO DE RESPUESTA
• TRANSMISIÓN DE ENFERMEDADES: (Hepatitis B, C y G, Mononucleosis infecciosa, Enfermedad por Citomegalovirus, Enfermedad de Chagas, <i>Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)</i>)	R
• Septicemia	I
• Reacción Embólica	I
• Sobrecarga (hierro, líquido y electrolitos)	I o R

Tabla 2.

** I = Inmediata

R = Retardada

4. Investigación de las Reacciones Adversas a la Transfusión

La Asociación Americana de Bancos de Sangre ha establecido requerimientos específicos para el personal médico y de laboratorio encargado de atender a los pacientes transfundidos.

Las manifestaciones clínicas adversas posteriores a una transfusión de componentes sanguíneos deben evaluarse rápida y apropiadamente. El especialista en transfusión debe reconocer primero que una reacción transfusional está ocurriendo y posteriormente tomar las medidas pertinentes para iniciar los procedimientos de respuesta a esa reacción.

La investigación de las reacciones transfusionales es necesaria para el diagnóstico, para la selección de una terapia apropiada, el manejo de la transfusión y la prevención de futuras reacciones, ésta debe incluir las correlaciones entre los datos clínicos y los resultados de laboratorio. Se debe siempre recordar que la ausencia de evidencia no necesariamente implica la ausencia de una reacción adversa.

La historia transfusional del paciente puede proporcionar pistas como posibles causas.

El servicio de transfusión debe contar con protocolos de investigación de reacciones transfusionales, su existencia dentro del banco de sangre es de vital importancia para interpretar y evaluar el estado clínico del paciente.

El monitoreo constante y oportuno durante la transfusión así como el conocimiento de los signos y síntomas de las reacciones transfusionales proporcionan herramientas clave durante el curso de este procedimiento (31)

II. DISCUSIÓN

A pesar de que durante los últimos años la seguridad en la terapia de la transfusión sanguínea se ha incrementado, nunca debe considerarse como un procedimiento libre de riesgos. Los avances en el tamizaje para la selección de donador, el uso de toda una batería de pruebas que se realizan previas a la transfusión, la implementación de nuevas tecnologías para obtener productos sanguíneos más seguros entre otros, ha contribuido a disminuir los riesgos en la práctica de esta disciplina

Como ya se revisó en los capítulos anteriores, los individuos que reciben sangre están expuestos a un sin número de complicaciones que incluso pueden llegar a ser fatales. Una de las mayores preocupaciones de las instituciones de salud a nivel mundial, es el surgimiento continuo de nuevos microorganismos como virus, parásitos y bacterias capaces de transmitir enfermedad utilizando la transfusión como puerta de entrada; aunado al vasto campo de la respuesta inmune, así como los mecanismos involucrados que aún permanecen sin descubrir. El incremento en el número de individuos que padecen cáncer u otro tipo de enfermedades relacionadas hace cada vez más complicada la práctica y aplicación de la medicina transfusional

III. CONCLUSIONES

La Medicina Transfusional como disciplina aún emergente tiene todavía mucho camino que recorrer. Su práctica y entendimiento no resulta fácil aún hoy en día debido a su amplia interrelación con otras disciplinas

A pesar de los grandes avances en ciencia y tecnología que se han logrado dentro de este campo durante las últimas décadas, los países en vías de desarrollo como el nuestro aún manejan algunas viejas prácticas dentro del banco de sangre, las cuales tienen que erradicarse de alguna forma. Si a ello sumamos la falta de una cultura de donación altruista, los problemas se complican aún más

II. DISCUSIÓN

A pesar de que durante los últimos años la seguridad en la terapia de la transfusión sanguínea se ha incrementado, nunca debe considerarse como un procedimiento libre de riesgos. Los avances en el tamizaje para la selección de donador, el uso de toda una batería de pruebas que se realizan previas a la transfusión, la implementación de nuevas tecnologías para obtener productos sanguíneos más seguros entre otros, ha contribuido a disminuir los riesgos en la práctica de esta disciplina.

Como ya se revisó en los capítulos anteriores, los individuos que reciben sangre están expuestos a un sin número de complicaciones que incluso pueden llegar a ser fatales. Una de las mayores preocupaciones de las instituciones de salud a nivel mundial, es el surgimiento continuo de nuevos microorganismos como virus, parásitos y bacterias capaces de transmitir enfermedad utilizando la transfusión como puerta de entrada, aunado al vasto campo de la respuesta inmune, así como los mecanismos involucrados que aún permanecen sin descubrir. El incremento en el número de individuos que padecen cáncer u otro tipo de enfermedades relacionadas hace cada vez más complicada la práctica y aplicación de la medicina transfusional.

III. CONCLUSIONES

La Medicina Transfusional como disciplina aún emergente tiene todavía mucho camino que recorrer. Su práctica y entendimiento no resulta fácil aún hoy en día debido a su amplia interrelación con otras disciplinas.

A pesar de los grandes avances en ciencia y tecnología que se han logrado dentro de este campo durante las últimas décadas, los países en vías de desarrollo como el nuestro aún manejan algunas viejas prácticas dentro del banco de sangre, las cuales tienen que erradicarse de alguna forma. Si a ello sumamos la falta de una cultura de donación altruista, los problemas se complican aún más.

El inicio de un nuevo siglo exige la implementación de nuevas estrategias en el campo de la Medicina Transfusional cuyo objetivo esté encaminado a reducir al máximo los riesgos que la práctica *per se* implica, entre ellas podemos mencionar.

- Capacitar continuamente al personal médico y de laboratorio involucrado dentro del banco de sangre
- Fomentar el uso razonado de componentes sanguíneos, en lugar de sangre total
- Minimizar la exposición a la transfusión alogénica considerando siempre alternativas como el uso de productos autólogos, valorando en todos los casos, que el beneficio sea mayor al riesgo
- Mejorar de manera continua y estricta las prácticas de control de calidad en pro de abatir los casos de errores clericales.
- Sensibilizar de manera efectiva a la población donadora, los riesgos que conlleva una sangre que no es segura.
- Establecimiento obligado de Comités Intra-hospitalarios dentro de cada institución de salud que cuente con un Banco de Sangre
- Implementación de programas efectivos que fomenten la donación altruista
- Implementación de programas de salud efectivos para combatir los índices de anemia grave dentro de la población más desprotegida.
- Apoyo a la investigación básica y avanzada dentro del campo
- Mejorar continuamente las Normas Oficiales que rigen a los Bancos de sangre y lograr así que exista un apego estricto a las mismas por parte de todo el personal involucrado.

Si bien es cierto que la transfusión sanguínea nunca será un procedimiento libre de riesgos, el manejo de los puntos anteriores puede contribuir a mejorar la práctica clínica de la transfusión sanguínea, logrando así grandes avances dentro de esta disciplina

IV. APÉNDICE

ABREVIATURAS UTILIZADAS

- Ag-Ac Antígeno-Anticuerpo
- CID Coagulación intravascular diseminada
- CMV Citomegalovirus
- C3b Fracción del Complemento
- C5a Fracción del Complemento
- DNA Ácido desoxirribonucleico
- EICH-AT Enfermedad injerto contra huésped asociada a la transfusión
- HELLP Síndrome que ocurre en pacientes obstétricos e incluye hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y baja en las plaquetas.
- HLA Antígeno leucocitario de histocompatibilidad
- HPA-1a Antígeno plaquetario de histocompatibilidad 1a
- HTLV Virus linfotrópicos humanos
- IgA Inmunoglobulina clase A
- IgG Inmunoglobulina clase G
- IgM Inmunoglobulina clase M
- IL-6 Interleucina 6
- TNF- α Factor de necrosis tumoral alfa
- TRALI Daño pulmonar agudo asociado a la transfusión
- VIH Virus de la inmunodeficiencia humana

V. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Bowden RA. Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9(1):155-66
- 2 Cook LS. Nonimmune transfusion reactions: when type-and-cross match aren't enough. *J Intraven Nurs* 1997;20(1):15-22.
- 3 Davey RJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease and the irradiation of blood components. *Immunol Invest* 1995;24(1-2):431-4
- 4 Dodd RY. Transfusion-transmitted hepatitis virus infection. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9(1):137-54
- 5 Dodd RY, Sullivan MT. Creutzfeldt-Jakob disease and transfusion safety: tilting at icebergs? *Transfusion* 1998; 38(3):221-23
- 6 Dry SM, Bechard KM, Milford EL, Churchil WH, et al. The pathology of transfusion-related acute lung injury. *Am J Clin Pathol* 1999;112(2):216-21
- 7 Gabutti V, Piga A. Results of long-term-iron-chelating therapy. *Acta Haematol* 1996;95(1) 26-36.
- 8 Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, Aubuchon JP. Transfusion medicine. First of two parts. *N Engl J Med* 1999;340(6):438-47.
- 9 Gunter KC. Transfusion-transmitted cytomegalovirus: the part-time pathogen. *Pediatr Pathol Lab Med* 1995;15(3):515-34
- 10 Hemauer A, Gigler A, Gareus R, et al. Infection of apheresis cells by parvovirus B19. *J Gen Virol* 1999;80(Pt 3):627-30.
- 11 Hoffbrand AV, Wonke B. Iron chelation therapy. *J Intern Med Suppl* 1997;740:37-41.
- 12 Hollan SR. Transfusion-associated iron overload. *Curr Opin Hematol* 1997,4(6):436-41

- 13 Holland PV Post-transfusion hepatitis: current risk and causes. *Vox Sang* 1998;74 (Suppl 2) 135-41.
- 14 Jeter EK, Spivey MA Noninfectious complications of blood transfusion. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9(1) 187-204
- 15 Kelton JG, Heddle NM, Blajchman MA. Transfusión sanguínea Bases teóricas y aplicación clínica 1ª edición Ed Doyma. Barcelona, 1986, pp 105-128.
- 16 Kleinman S New variant Creutzfeldt-Jakob disease and white cell reduction: risk assessment and decision making in absence of data. *Transfusion* 1999, 39 920-24.
- 17 Krishnan LA, Brecher ME Transfusion-transmitted bacterial infection *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9(1):167-85
- 18 Lackritz EM Prevention of HIV transmission by blood transfusion in the developing world: achievements and continuing challenges *AIDS* 1998;12(Suppl A):S81-6
- 19 Leger R, Palm S, Wulf S, et al Transfusion-related lung injury with leukopenic reaction caused by fresh frozen plasma containing anti-nb1; *Anesth* 1999;91(5):1529-32.
- 20 Linares GJ. Inmunohematología y transfusión Principios y procedimientos. 1ª edición, Caracas 1986, pp 365-87.
- 21 Linden JY, Tourault MA, Scribner CL Decrease in frequency of transfusion fatalities. *Transfusion* 1997;37 243-4
- 22 Love A, Stanzeit B, Olafsdottir E, Gudmundsson S, Briem H, Widell A TT virus infections among blood donors in Iceland: prevalence, genotypes and lack of relationship to serum ALT levels *Transfusion* 2000, 40(3) 306-9
- 23 Luban NLC Human parvoviruses: implications for transfusion medicine *Transfusion* 1994;34 821-7
- 24 Manno CS What's new in transfusion medicine? *Pediatr Clin North Am* 1996;43(3):793-808.

- 25 McCrae KR, Herman JH Posttransfusion purpura. two unusual cases and literatura review *Am J Hematol* 1996;52(3):205-11
26. Mollison PL, Engelfriet P Blood transfusion *Semin Hematol* 1999;36(4 Suppl 7) 48-58.
- 27 Muylle L, Wouters E, Peetermans ME. Febrile reactions to platelet transfusion the effect of increased interleukin 6 levels in concentrates prepared by the platelet-rich plasma method *Transfusion* 1996; 36(10):886-90.
- 28 Orlin JB, Ellis MH Transfusion-associated graft-versus-host disease *Curr Opin Hematol* 1997,4(6):442-8.
- 29 Perkins H Transfusion reactions: the changin priorities *Immunol Invest* 1995,24(1-2) 289-302
- 30 Popovsky MA, Chaplin HC, Moore SB Transfusion-related lung injury: a neglected, serious complication of hemotherapy. *Transfusion* 1992;32:589-92
31. Quinley ED. Immunohematology. Principles and practice 2nd Edition, Lippincott 1998; pp 241-252.
- 32 Rossi EC, Simon TL, Moss GS, Gould SA. Principles of transfusion medicine 2nd edition, Williams and Wilkins. Baltimore 1995; pp 619-658
- 33 Sacher RA, Sandler SG Impact of innovations on transfusion medicine *Arch Pathol Lab Med* 1999,123(8) 672-6.
- 34 Sharma AD, Sreeram G, Erb T, et al. Leukocyte-reduced blood transfusions: perioperative indications, adverse effects and cost analysis, *Anesth Analg* 2000;90:1315-23
- 35 Sherman LA Outcomes in transfusion *Arch Pathol Lab Med* 1999;123(7):599-602
- 36 Smit Sibinga CT. Immune effects of blood transfusion. *Curr Opin Hematol* 1999,6(6) 442-5
37. Stroncek DF, Leonard K, Eiber G, et al Alloimmunization after granulocyte transfusions *Transfusion* 1996;36(11-12) 1009-15

- 38 Swanson JL, Pulkrabek S, Scofield TL, et al. Simultaneous occurrence of posttransfusion purpura due to anti-HPA-1a and delayed transfusion reaction due to anti-Jk^b. *Transfusion* 1997;37(4) 449-50
- 39 Tartter PI. Immunologic effects of blood transfusion. *Immunol Invest* 1995;2(1-2):277-88
- 40 Vrielink H, Reesink HW. Transfusion-transmissible infections. *Curr Opin Hematol* 1998; 5(6) 396-405
- 41 Wagner S. Transfusion-related bacterial sepsis. *Curr Opin Hematol* 1997;4(6):464-469
- 42 Wang JT, Lee CZ, Kao JH, Sheu JC, Wang TH, Chen DS. Incidence and clinical presentation of posttransfusion TT virus infection in prospectively followed transfusion recipients: emphasis on its relevance to hepatitis. *Transfusion* 2000, 40(5) 596-601.
- 43 Wendel S. Transfusion-transmitted chagas' disease. *Curr Opin Hematol* 1998,5(6):406-11
- 44 Winkelstein A, Kiss JE. Immunohematologic disorders. *JAMA* 1997,278(22) 1982-92.
- 45 Zanella A, Rossi F, Cesana C, et al. Transfusion-transmitted human parvovirus B19 infection in a thalassemic patient. *Transfusion* 1995;35(9),769-72.