

# Infecciones y transfusión sanguínea

A. PEREIRA SAAVEDRA

Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona

## Introducción

La infección nosocomial durante el periodo posoperatorio y en el paciente críticamente enfermo constituye un problema de salud pública de primer orden, tanto en términos de morbilidad prevenible como de incremento del coste sanitario<sup>1</sup>. Los factores que influyen en la infección nosocomial posoperatoria y del paciente crítico son bien conocidos e incluyen el tipo de intervención quirúrgica, la duración de la misma, el estado general del paciente, la intensidad de la instrumentalización a que es sometido (intubación orotraqueal, sondas, catéteres), el grado de asepsia y el empleo o no de antibióticos profilácticos. Además de estos factores clásicos, en los últimos 20 años se ha venido prestando una atención creciente a la transfusión sanguínea como agente favorecedor de la infección posoperatoria y en el paciente crítico. Este interés nace con el reconocimiento a principios de la década de los setenta de que la transfusión sanguínea produce un estado de inmunodepresión en el receptor y la hipótesis, formulada inicialmente por Gantt en 1981<sup>2</sup>, de que tal efecto inmunodepresor podría favorecer la recidiva de neoplasias y también la infección posoperatoria. No obstante, a pesar de que se han publicado más de 300 estudios clínicos y experimentales sobre la relación entre transfusión, inmunodepresión y propensión a la infección (o a la recidiva neoplásica), seguimos sin saber si tal relación causal existe realmente y, si así fuera, cuál sería el mecanismo fisiopatológico subyacente y cómo podría prevenirse. El coste de nuestra ignorancia no es banal pues, como se ha comentado, el impacto sanitario de la infección nosocomial es enorme y cualquier medida destinada a reducir su incidencia sería muy deseable. Además, la supuesta relación causal entre transfusión e infección nosocomial, atribuida a la inmunodepresión inducida por los leucocitos homólogos, fue uno de los argumentos que se esgrimió para justificar la leucorreducción universal prealmacenamiento, medida que ha encarecido considerablemente la transfusión sanguínea.

En esta clase del Curso Educacional se examinará el estado actual de nuestros conocimientos sobre la relación entre transfusión sanguínea e infección nosocomial. Se revisarán, en primer lugar, las hipótesis so-

bre los mecanismos subyacentes a esa relación y los datos experimentales que las sustentan, para analizar luego los estudios clínicos sobre el tema y acabar con unas conclusiones y recomendaciones basadas en la evidencia disponible.

## Mecanismos fisiopatológicos

Se han sugerido dos mecanismos fisiopatológicos por los que la transfusión homóloga podría favorecer la infección nosocomial en el receptor. Por una parte, el efecto TRIM, acrónimo del término anglosajón *transfusion related immunomodulation*, es el que ha recibido mayor atención y el que subyace al supuesto efecto beneficioso de la leucorreducción universal prealmacenamiento. Por otra, cada vez se está dando más importancia a la lesión de conservación de los hematíes como causa de morbilidad en el receptor de sangre almacenada, sobre todo en pacientes críticamente enfermos.

El efecto inmunodepresor de la transfusión se conoce desde los estudios de Opelz a principios de la década de los setenta con pacientes sometidos a trasplante renal<sup>3</sup>, lo que llevó a transfundir deliberadamente a estos pacientes con el fin de disminuir el riesgo de rechazo del riñón trasplantado, práctica que quedó en desuso con el advenimiento de la ciclosporina (y la epidemia de sida transfusional). Aunque nunca se llegó a identificar con certeza el componente sanguíneo responsable de la inmunodepresión, los experimentos animales sugieren que los candidatos más probables serían los leucocitos homólogos y/o sustancias liberadas por éstos<sup>4,5</sup>. En el receptor de la transfusión, los principales datos analíticos de inmunodepresión consisten en la disminución de la respuesta mediada por células T y de la actividad *natural killer*<sup>6</sup>. Se ha sugerido que la transfusión induciría un desequilibrio entre la respuesta T-colaboradora de tipo Th1 y la de tipo Th2, con predominio de esta última, pero hay pocos datos experimentales que avalen esta hipótesis<sup>7</sup>.

En cuanto a la lesión de conservación de los hematíes, es bien conocido que durante el almacenamiento de la sangre los hematíes se transforman en

esferoequinocitos rígidos, aumenta su fragilidad osmótica, pierden ATP y 2,3-DPG y la membrana se altera de tal modo que aumenta su adhesividad al endotelio vascular<sup>8</sup>. Estudios experimentales han demostrado que estos hematíes alterados ocluyen los capilares, liberan hemoglobina debido a su fragilidad osmótica, lo que produce vasocronstricción local por secuestro del óxido nítrico, y ceden mal el oxígeno a los tejidos. Como consecuencia de todo ello, se produce isquemia en órganos y tejidos, sobre todo en zonas donde haya endotoxina o se estén secretando citocinas inflamatorias<sup>8</sup>. Se ha sugerido que la isquemia local en las heridas quirúrgicas favorecería la infección y la dehiscencia de las suturas, pues ambas son muy sensibles a la caída de los niveles locales de O<sub>2</sub>. Además, la isquemia dificulta la llegada de los antibióticos profilácticos, lo que ayuda aún más a la infección. En el intestino, la isquemia favorece la traslocación bacteriana, fenómeno que está muy relacionado con el fracaso multiorgánico en pacientes críticos<sup>9</sup>. Si bien los niveles de 2,3-DPG se recuperan a las 24 horas de la transfusión y los esferoequinocitos desaparecen pronto de la circulación, se ha visto que la buena oxigenación de los tejidos durante las primeras horas que siguen a la contaminación bacteriana resulta decisiva para evitar que se establezca la infección<sup>10</sup>.

## Estudios clínicos

La eventual relación causal entre transfusión e infección nosocomial se ha investigado mediante tres tipos de estudios. En primer lugar, los de tipo observacional que han comparado la incidencia de infección entre pacientes transfundidos y no transfundidos que fueron sometidos a un mismo tipo de intervención quirúrgica. En segundo lugar, ensayos aleatorizados y controlados que compararon la incidencia de infección entre pacientes que recibieron sangre autóloga o depleccionada de leucocitos y los que recibieron sangre homóloga estándar. Por último, estudios observacionales *pre-post* que compararon la frecuencia de infección antes y después de la introducción de la leucorreducción sistemática. Estos dos últimos tipos de estudios, más que investigar la posible relación causal entre transfusión e infección nosocomial, aceptan implícitamente que tal relación existe e intentan dilucidar si los leucocitos homólogos son el vehículo de la causalidad. El tipo de pacientes y patologías es variado pero la mayoría de los estudios se han centrado en pacientes sometidos a cirugía de colon y recto, cirugía cardiovascular, intervenciones ortoprotésicas y pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos. En cuanto a los efectos analizados, además de

la infección quirúrgica, también se han considerado otras complicaciones posoperatorias, tanto infecciosas (pneumonía, infección urinaria, etc.) como no infecciosas (dehiscencia de anastomosis quirúrgicas), la estancia media posoperatoria o en la unidad de cuidados intensivos y la mortalidad.

La mayoría de los estudios observacionales concluyen que efectivamente existe una asociación entre la transfusión y la mayor frecuencia de infección y de otros efectos<sup>11</sup>. No obstante, todos los estudios fracasan a la hora de establecer la causalidad. En efecto, la transfusión puede ser una mera variable confundidora que no tenga relación causal con la infección, pero que se asocie con factores que son los que realmente predisponen a la infección. Así, la transfusión es más frecuente en pacientes graves, en los sometidos a intervenciones complejas y prolongadas –que luego requerirán un mayor grado de instrumentalización– o cuando existe hemorragia quirúrgica, factores todos ellos que predisponen a la infección nosocomial. Aunque en muchos estudios observacionales se haya recurrido a técnicas estadísticas multivariantes para aislar el efecto intrínseco de la transfusión, esto no siempre es posible cuando existe multicolinealidad (asociación entre varias variables independientes) o cuando las verdaderas variables causales no están bien identificadas o no se han medido del modo adecuado, como suele ser el caso.

En cuanto a los estudios observacionales que han analizado la incidencia de infección y de otros efectos adversos antes y después de la introducción de la leucorreducción sistemática, los resultados no son concluyentes, pues mientras algunos encuentran un descenso de la frecuencia de infección posoperatoria tras la introducción de la leucorreducción, otros no hallan ninguna diferencia<sup>12</sup>. Debe decirse que el diseño observacional *pre-post* no es adecuado para establecer relaciones de causalidad, pues además de la intervención cuyo efecto se pretende medir (la leucorreducción universal en este caso) el paso del tiempo puede traer aparejados otros muchos cambios, desde las características de los pacientes hasta determinadas medidas preventivas o terapéuticas o los criterios para aplicarlas. Puede ocurrir, pues, que sean estos otros factores, aunque sutiles, los verdaderos responsables de las diferencias observadas (y atribuidas a la leucorreducción) o puede ocurrir también que estos factores oculten el efecto de la leucorreducción, dando lugar a un resultado falsamente negativo. Al igual que en el caso de los estudios observacionales de cohortes, el ajuste estadístico multivariante no garantiza que se haya anulado la influencia de los factores confundidores.

Los ensayos clínicos controlados sobre el efecto pernicioso de los leucocitos transfundidos tampoco han sido concluyentes, pues si bien en algunos la leucorre-

ducción disminuyó la incidencia de infección posoperatoria, en otros no se encontró ninguna diferencia<sup>13</sup>. Existen dificultades importantes a la hora de interpretar los resultados de estos estudios. Así, recientemente se ha sugerido que el análisis por “intención de tratar” impide reconocer el efecto beneficioso de la leucorreducción, el cual resultaría aparente si los datos se analizasen en función del producto que realmente recibió el paciente<sup>14</sup>. No obstante, el análisis por “intención de tratar” constituye una salvaguarda frente a posibles sesgos de selección introducidos durante el ensayo; salvaguarda que se pierde cuando los resultados se analizan según el producto que recibió el paciente y no según aquel al que fue aleatorizado. Por otra parte, también se ha sugerido que en estos ensayos la leucorreducción podría ser una variable confundidora, pues es posible que los pacientes aleatorizados a esa rama hubieran recibido sangre más fresca que los aleatorizados a la rama control<sup>15</sup>. Si esto fuera así, el beneficio atribuido a la leucorreducción se debería, en realidad, a una causa muy distinta.

El diseño experimental idóneo para dilucidar si la transfusión entraña un mayor riesgo de infección nosocomial o de otros efectos adversos implicaría aleatorizar a los pacientes a recibir o no una transfusión independientemente de su situación clínica, y es obvio que un diseño de este tipo resulta inaceptable por razones éticas. Así pues, se hace necesario seguir acumulando experiencia con estudios clínicos menos potentes y complementar esa experiencia con estudios experimentales en animales.

Otro grupo de estudios ha investigado la posible relación entre el tiempo de conservación de la sangre transfundida y la frecuencia de infección y de otros efectos adversos en el receptor<sup>8</sup>. En la mayoría de los estudios se ha encontrado una asociación entre la conservación prolongada de la sangre transfundida y la mayor incidencia de infección nosocomial y de fracaso multiorgánico, así como una mayor mortalidad, sobre todo en pacientes críticamente enfermos, en politraumatizados y en intervenidos de cirugía cardiovascular. Debe decirse, no obstante, que todos estos estudios tienen un diseño observacional, por lo que no permiten establecer relaciones de causalidad. Recientemente, se han publicado dos ensayos aleatorizados que examinan el posible efecto adverso del tiempo de conservación de la sangre. Si bien los resultados son negativos en ambos ensayos, el número de pacientes es lo suficientemente reducido (22 y 57, respectivamente) como para que no pueda extraerse ninguna conclusión. El diseño idóneo sería aquel en que se comparase la transfusión de sangre muy reciente (p. ej., menos de una semana) con la de sangre en el límite de la caducidad (p. ej., entre 35 y 42 días para el SAG-M) en grupos homogéneos de pacientes. Sin embargo, aparte las dificultades logísticas, un es-

tudio de esta naturaleza plantearía serios problemas éticos, pues implicaría aleatorizar pacientes a recibir un producto que de acuerdo con los conocimientos actuales es de peor calidad.

## Conclusiones

1. Los estudios realizados hasta ahora sugieren, pero no demuestran, que la transfusión sanguínea es un factor de riesgo para la infección nosocomial y para otros efectos adversos en determinados pacientes, incluyendo los sometidos a intervenciones quirúrgicas sobre el colon y el recto, cirugía cardiovascular y ortoprotésica, así como en politraumatizados y otros pacientes críticamente enfermos.
2. El mecanismo fisiopatológico que subyace a la relación entre transfusión e infección no ha sido completamente dilucidado. Puede consistir tanto en el efecto inmunodepresor inducido por la transfusión como en las alteraciones reológicas de la microcirculación creadas por la sangre conservada.
3. No es previsible que a corto plazo puedan llevarse a cabo estudios con el diseño y la potencia necesarios para aclarar definitivamente si la transfusión predispone a la infección nosocomial y dilucidar el mecanismo fisiopatológico subyacente, así como identificar medidas preventivas eficaces y a los pacientes que más se beneficiarían de ellas.
4. Mientras tanto, a la vista de los datos disponibles y del enorme impacto sanitario de las complicaciones que se atribuyen a la transfusión de sangre conservada, resulta prudente acortar el plazo máximo de conservación de la sangre y seleccionar unidades recientes para los pacientes de mayor riesgo. Los bancos de sangre deberán adaptar la gestión de sus inventarios a esta medida de precaución.

## Referencias

1. Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, Wilkinson WE, Sexton DJ. The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra cost. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 725-30.
2. Gantt CL. Red blood cells for cancer patients. *Lancet* 1981; 2: 363.
3. Opelz G, Sengar DP, Mickey MR, Terasaky PI. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc* 1973; 5: 253-9.
4. Blajchman MA, Bordin JO. Tumor growth-promoting effect of allogeneic blood transfusion. *Immunol Invest* 1995; 24: 311-7.
5. Kao KJ. Induction of humoral immune tolerance to major histocompatibility complex antigens by transfusion of UV-B irradiated leukocytes. *Blood* 1996; 88: 4375-82.
6. Innerhofer P, Luz G, Spotl L, et al. Immunologic changes after transfusion of autologous or allogeneic buffy coat-poor ver-

- sus white cell-reduced blood to patients undergoing arthroplasty. I. Proliferative T-cell responses and the balance of helper and suppressor T cells. *Transfusion* 1999; 39: 1089-96.
7. Kirkley SA. Proposed mechanisms of transfusion-induced immunomodulation. *Clin Diag Lab Immunol* 1999; 6: 652-7.
  8. Tinmouth A, Ferguson D, Yee IC, Hébert PC. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion* 2006; 46: 2014-27.
  9. Bone RC, Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993; 269: 3024-9.
  10. Belda FJ, Aguilera L, García de la Asunción JG, Alberti J, Vicente R, Ferrándiz L, et al. Supplemental perioperative oxygen and the risk of surgical wound infection – a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2035-42.
  11. Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? *Blood* 2001; 97: 1180-95.
  12. Vamvakas EC. White blood cell-containing allogeneic blood transfusion, postoperative infection and mortality: a meta-analysis of observational ‘before-and-after’ studies. *Vox Sang* 2004; 86: 111-9.
  13. Vamvakas EC. White-blood-cell-containing allogeneic blood transfusion and postoperative infection or mortality: an updated meta-analysis. *Vox Sang* 2007; 92: 224-32.
  14. Blumberg N, Zhao H, Wang H, Messing S, Heal JM, Lyman GH. The intention-to-treat principle in clinical trials and meta-analyses of leukoreduced blood transfusions in surgical patients. *Transfusion* 2007; 47: 573-81.
  15. Pereira A. Deleterious consequences of allogeneic blood transfusion on postoperative infection: really a transfusion-related immunomodulation effect? *Blood* 2001; 98: 498-500.
  16. Walsh TS, McArdle F, McLellan SA, Maciver C, Maginuis M, Prescott RJ, et al. Does the storage time of transfused red blood cells influence regional or global indexes of tissue oxygenation in anemic critically ill patients? *Crit Care Med* 2004; 32: 364-71.
  17. Hébert PC, Chin-Yee I, Fergusson D, Blajchman M, Martineau R, Clinch J, et al. A pilot trial evaluating the clinical effects of prolonged storage of red cells. *Anesth Analg* 2005; 100: 1433-58.