



Reporte de caso

## Acerca de las reacciones hemolíticas tardías

### About delayed hemolytic transfusion reactions

Walter Chaves Santiago MD<sup>a</sup>  
Alejandro Dueñas Gutiérrez MD<sup>b</sup>  
Carlos A. Madariaga MD<sup>c</sup>  
Sebastián Herrera Acero MD<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

<sup>b</sup> Medicina Interna. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia

<sup>c</sup> Médicos generales. Hospital de San José. Bogotá DC, Colombia.

#### RESUMEN

**Introducción:** las reacciones hemolíticas tardías transfusionales ocurren después de 24 horas de practicadas, algunas durante las dos semanas siguientes a la transfusión o hasta en un período de 30 días. Las reacciones transfusionales inmunológicas pueden ser febriles, anafilácticas y hemolíticas. En este último nivel se presentan como reacción a antígenos de eritrocitos extraños en pacientes que fueron expuestos previamente a transfusiones y embarazo. **Reporte de caso:** a continuación revisaremos el caso de una paciente en el Hospital de San José de Bogotá quien presentó una reacción hemolítica tardía y se documentó la expresión de antígenos Duffy y antígenos E, secundarios a inmunización por transfusiones anteriores.

**Palabras clave:** retrasado, antígenos, reacciones hemolíticas, antigénico.

© 2023 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

#### ABSTRACT

**Introducción:** delayed hemolytic transfusion reactions (DHTR) happen 24 hours, two weeks or up to 30 days post transfusion. Immunologic transfusion reactions may be febrile, anaphylactic and hemolytic. Hemolysis occurs as a response to foreign red-blood cells antigens, in patients, previously exposed to transfusions and pregnancy. **Case presentation:** herein we review the case of a patient, admitted to Hospital de San José in Bogotá, who presented with a delayed hemolytic reaction, in whom the expression of Duffy and E antigens was documented, secondary to immunization related to previous blood transfusions.

**Key words:** delayed, antigens, hemolytic reactions, antigenic.

© 2023 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

**Historia del artículo:**  
Fecha recibido: mayo 14 de 2020  
Fecha aceptado: octubre 15 de 2020

**Autor para correspondencia.**  
Dr. Walter Chaves  
wgchs1973@gmail.com

**DOI**  
10.31260/RepertMedCir.01217372.1113

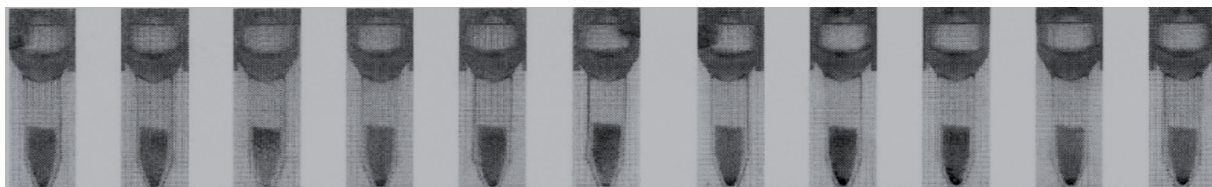
## INTRODUCCIÓN

En la práctica médica diaria el uso de transfusiones es bastante común, se estima que las complicaciones surgen con relativa frecuencia y se asocian con mortalidad, en especial las relacionadas con lesión pulmonar (TRALI) o por transmisión de patógenos en la transfusión. Las reacciones transfusionales inmunológicas pueden ser febriles, anafilácticas y hemolíticas, siendo las últimas causadas por reacción a antígenos de eritrocitos extraños en pacientes que fueron expuestos previamente a transfusiones y embarazo, de aquí la importancia en la anamnesis de conocer los antecedentes. En el siguiente manuscrito se expone el caso de una reacción hemolítica tardía, (RHT) que si bien no acarrea mayor riesgo de complicaciones y mortalidad, si es necesario conocer desde el punto de vista fisiopatológico la interacción con antígenos eritrocitarios extraños que puede dar esta clínica tan florida.<sup>1-3</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 49 años, natural y procedente de Bogotá con cuadro clínico de una semana caracterizado por orina de aspecto oscuro, ictericia y disnea en reposo, sin ninguna otra sintomatología. Refirió inicio del cuadro en etapa posoperatoria de histerectomía por hemorragia uterina anormal secundaria a miomatosis, requiriendo durante el intraoperatorio transfusión de dos unidades de glóbulos rojos. Como antecedente destacó transfusiones previas en tres años consecutivos por el cuadro de

hemorragia uterina descrito. En la valoración inicial se detecta taquicardia, palidez mucocutánea, ictericia, taquipnea y desaturación, sin otra alteración de importancia al examen físico. Al evaluar los exámenes de laboratorio se evidenció hemograma con leucocitosis de predominio neutrofilico y anemia microcítica hipocrómica heterogénea, AST y ALT con leve elevación, LDH incrementada e hiperbilirrubinemia a expensas de la indirecta, lo que hizo sospechar hemólisis versus complicación quirúrgica (reabsorción de hematoma). La ecografía de abdomen total mostró cambios posquirúrgicos y descartó el hematoma. Se decide complementar estudios para perfil hemolítico como coombs directo positivo 1+, recuento de reticulocitos 3.4% corregido 2.1% y frotis de sangre periférica con glóbulos rojos microcíticos hipocrómicos con anisocitosis (+++). Con lo anterior se confirmó el perfil hemolítico autoinmune en ausencia de episodios previos y sin alteraciones morfológicas eritrocitarias que explicaran el cuadro, por lo cual se decide estudio de unidades de glóbulos rojos transfundidas. En colaboración con el servicio de medicina transfusional se realizó por rastreo de anticuerpos irregulares, demostrando presencia de anticuerpos E y Duffy A. En la **figura 1** se evidencia este rastreo de anticuerpos irregulares, siendo positivo en paneles 1, 2, 3, 5, 6, 8 y 9. Después se compararon los resultados de los paneles con el perfil antigénico siendo compatibles con antígenos anti E y anti Duffy **figura 2**. Con lo anterior, se consideró reacción hemolítica autoinmune tardía por anticuerpos irregulares, secundario a la inmunización previa por transfusiones anteriores.



Resultado	Cell-1	Cell-2	Cell-3	Cell-4	Cell-5	Cell-6	Cell-7	Cell-8	Cell-9	Cell-10	Cell-11
Original	2+	2+	3+	0	2+	3+	0	2+	2+	0	0

**Figura 1.** Rastreo de anticuerpos irregulares. Fuente: los autores.

Cell	Rh-hr				KELL								DUFFY		KIDD		LEWIS		MNS				P		LUTHERAN		
	D	C	E	c	e	f	Cw	V	K	k	Kpa	Kpb	Jsa	Jsb	Fya	Fyb	Jka	Jkb	Lea	Leb	S	s	M	N	P1	lua	lub
1	+	+	0	0	+	0	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	0	0	0	0	+	+	+	+	0	+	
2	+	+	0	0	+	0	0	0	+	+	0	+	/	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	0	0	+	
3	+	0	+	+	0	0	0	0	0	+	0	+	/	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	+	+	0	+
4	+	0	0	+	+	+	0	0	0	+	0	+	/	+	0	0	+	0	0	0	0	+	+	0	+	0	+
5	0	+	0	+	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	+	+	+	0	+	0	+
6	0	+	+	+	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+
7	0	0	0	+	+	+	0	0	+	+	0	+	/	+	0	+	0	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+
8	0	0	0	+	+	+	0	0	0	+	0	+	/	+	+	0	+	0	0	0	0	+	+	+	0	0	+
9	0	0	0	+	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	+	0	0	0	0	+	+	+	0	+	+	0	+
10	0	0	0	+	+	+	0	0	0	+	0	+	+	+	0	+	0	0	0	+	+	0	+	+	+	0	+
11	+	+	0	0	+	0	0	0	0	+	+	+	0	+	0	+	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+

Figura 2. Panel de perfiles antigénicos. Comparación de resultados entre rastreo de Ac irregulares frente a panel de perfiles antigénicos positivo para anti E y anti Duffy. Fuente: los autores.

## DISCUSIÓN

Las transfusiones en el contexto clínico son la opción de manejo para múltiples patologías hematológicas y tiene como fin actuar en las líneas celulares ya sea corrigiendo la anemia, incrementando la difusión de oxígeno a los tejidos, reemplazando células eritroides lesionadas o mejorando el crecimiento y desarrollo celular.<sup>1,2</sup>

El uso continuo de transfusiones acarrea las complicaciones de las mismas, siendo de gran importancia las reacciones inmunológicas; tales como hemolíticas, febriles no hemolíticas, asociadas con lesión pulmonar (TRALI) o bien a sobrecarga de volumen (TACO) y las mediadas por infecciones como la sepsis.<sup>1</sup> En torno a las reacciones hemolíticas, es de suma importancia reconocer la temporalidad con el fin de clasificarlas como agudas o tardías. Dentro del contexto de las últimas se ha descrito que ocurren 24 horas después de la transfusión, llegando a presentarse dentro de la primera y segunda semana e incluso hasta en un periodo de 30 días.<sup>3</sup>

Fisiopatológicamente se asocian con la exposición a antígenos extraños, en especial a los eritrocitarios generando por parte del receptor reacción antígeno-anticuerpo, desencadenada en pacientes que estuvieron expuestos a situaciones como transfusiones previas, embarazo, trasplante de órganos tanto sólidos o de componente hematopoyéticos. Se han descrito anticuerpos de tipo IgG, principalmente dirigidos contra los sistemas ABO, Rh, Kell, anti-Kidd y anti-Duffy.<sup>4</sup>

Los sistemas de anticuerpos pueden denotarse como: naturales (regulares e irregulares) o irregulares (adquiridos o inmunes): los regulares naturales producidos contra el sistema ABO (anti-A y anti-B), los irregulares naturales anti A1, anti-M, anti-N, anti-P1 y anti-E, entre otros, y los irregulares adquiridos o inmunes antisistema RhHr (anti-D, anti-c, anti-C, y otros), anti-Kell y anti-Duffy.

En la clínica las RHT pueden manifestarse con síntomas constitucionales como disnea, taquipnea o cefalea, siendo característica la presencia de ictericia una semana posterior a la transfusión, secundaria a una caída de la hemoglobina.<sup>5</sup>

La evaluación paraclínica evidencia aumento de lactato deshidrogenasa, hiperbilirrubinemia a expensas de la indirecta, disminución de la haptoglobina y coombs directo o indirecto positivo. El manejo médico es diferente cuando es aguda o tardía, basándose en la administración de corticoesteroides y antihistamínicos con el fin de mejorar los síntomas. En los casos con reacciones transfusionales severas el manejo de los pacientes en la UCI debe considerarse.<sup>5,6</sup>

## ANTÍGENO E

El sistema antigénico Rhesus (Rh) está compuesto por 56 antígenos, de los cuales tienen importancia clínica los D, E, C, c, y e. El primero (D) es el de mayor relevancia en la práctica clínica ya que es el más inmunogénico.<sup>7,8</sup> Un estudio publicado en 2015 el cual buscaba identificar la frecuencia de antígenos del sistema sanguíneo Rh mostró en sus resultados que el más frecuente fue el antígeno "e" presente en 97.5% de la muestra, seguido del "D" que se encontró en 96%, en tercer lugar con 79% el antígeno "C", en cuarto el "c" con 65.5% y el menos frecuente fue el "E" hallándose en 35.5% de esta población.<sup>9</sup>

Los anticuerpos frente al sistema Rh son de tipo IgG y al igual que en otras reacciones transfusionales se forman como respuesta a la exposición previa con eritrocitos que cuentan con antígenos no compatibles con los del receptor, provocando así la reacción hemolítica.<sup>10</sup> En 1991, Colín propuso que el sistema Rh estaba formado por dos genes RHD (codifica para el antígeno D) y RHCE (codifica para los otros 4 antígenos restantes), el locus se encuentra en el brazo corto del cromosoma 1 entre las posiciones 1p34.3 y 1p36.

## ANTÍGENOS DUFFY

El grupo sanguíneo Duffy (Fy) se encuentra ubicado en una glicoproteína transmembrana conocida como antígeno/receptor para quimosinas Duffy (DARC), su locus se encuentra en el brazo largo del cromosoma 1 (1.q22- 1. q23) y cuenta con 6 antígenos: Fya, Fyb, Fy3, Fy4, Fy5 y Fy6, siendo los de mayor importancia clínica los primeros tres<sup>11</sup>, estos se encuentran distribuidos en las diferentes razas de la siguiente manera: Fya 66% caucásicos, 10% raza negra y 99% asiáticos; Fyb 83% en caucásicos, 23% en raza negra y 18% en asiáticos; Fy3 100% en caucásicos, 32% raza negra y 99.9% en asiáticos. Con respecto a la presencia o ausencia de estos antígenos existen diferentes fenotipos Duffy (Fya+b+; Fya+b-; Fya-b+; Fy a-b-) siendo el último poco frecuente en personas caucásicas y encontrándose en 70% de personas de raza negra, lo cual explica la resistencia que tiene la mayoría de estas personas a la infección por los diferentes géneros de plasmodium, ya que estos requieren de los antígenos Duffy para penetrar en los glóbulos rojos.<sup>12</sup>

El sistema Duffy fue descubierto en 1950 en un paciente con hemofilia quien posterior a múltiples transfusiones desarrolló anticuerpos anti Fya. Un año después fue descubierto el antígeno Fyb y en los siguientes veinte los cuatro restantes.<sup>13</sup>

Su importancia clínica, además de la relación que tiene con la inmunidad a la malaria, radica en la presencia de anticuerpos contra estos antígenos produciendo reacciones transfusionales o enfermedad hemolítica del recién nacido, donde los más implicados son los anticuerpos contra Fya, Fyb, Fy3 provocando el cuadro clínico característico de las anemias hemolíticas (disnea, ictericia, hiperbilirrubinemia a expensas de la indirecta, presencia de urobilinógeno en orina, elevación de LDH sérica y coombs directo positivo). Los anticuerpos más identificados son IgG y las reacciones transfusionales tienden a ser leves a moderadas y de aparición tardía (7 a 10 días después de la transfusión).<sup>14</sup>

El llamado frente a este caso es que el uso de transfusiones es bastante común en nuestra práctica clínica y estamos acostumbrados a evidenciar reacciones asociadas con lesión pulmonar (TRALI), sobrecarga de volumen (TACO) y mediadas por infecciones como sepsis. La importancia de conocer la presentación de las reacciones hemolíticas tardías (una a dos semanas de la transfusión o en un período hasta de 30 días) frente a un escenario de anemia hemolítica sin causa clara, sumado a una buena historia clínica donde se interroga exposición previa a transfusiones y embarazo, favorecen un diagnóstico oportuno y así mismo un abordaje en la administración de corticosteroides y antihistamínicos.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## REFERENCIAS

1. Bashawri LA, Ahmed MS, El-Fawaz N, AL-Qatary AA, Ali Ahmed M. Red Cell Alloimmunization in Thalassemia Patients Bahrain Medical Bulletin. 2005;27(2):1-6.
2. Rosse WF, Gallagher D, Kinney TR, Castro O, Dosik H, Moohr J, et al. Transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Blood. 1990;76(7):1431-7. Epub 1990/10/01.
3. Brand A. Immunological complications of blood transfusions. Presse Med. 2016;45(7-8 Pt 2):e313-24. doi: 10.1016/j.lpm.2016.06.024
4. Technical Manual. 15 ed. United States: the AABB; 2005.
5. Bryant NJ. An Introduction to Immunohematology. 3 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994.
6. Linares G. Inmunohematología y Banco de Sangre. Inmunohematología y transfusion: principios y procedimientos Venezuela: Cromotip; 1986.
7. International Society of Blood Transfusion. Blood Group Alleles. Names for RH (ISBT 004) Whorshop 2010 [Internet]. Amsterdam: International Society of Blood Transfusion; 2010 [cited 2020 febrero]; Available from: <http://www.isbtweb.org/working-parties/red-cell-immunogenetics-and-bloodgroup-terminology/blood-group-terminology/blood-group-allele-terminology/>.
8. Vásquez Rojas M, Castillo Espinosa D, Pavez Espinoza Y, Maldonado Rojas M, Mena Leiva A. Frecuencia de antígenos del sistema sanguíneo Rh y del sistema Kell en donantes de sangre. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2015;31(2):160-71.
9. Sanz J, Besses C, Vives J. Hematología clínica. 5 ed. España: Elsevier; 2006.
10. Flegel WA. The genetics of the Rhesus blood group system. Blood transfusion = Trasfusione del sangue. 2007;5(2):50-7. Epub 2007/04/01.
11. Daniels G, Reid ME. Blood groups: the past 50 years. Transfusion. 2010;50(2):281-9. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02456.x
12. Dean L. The Duffy blood group. In: Dean L, editor. Blood Groups and Red Cell Antigens. United State: NCBI Bookshelf; 2005.
13. Łukasik E, Nowak I, Czerwinski M, Wa niowska K. Duffy blood group system – the frequency of Duffy antigen polymorphisms and novel mutations in the Polish population. Transfusion and Apheresis Science. 2019;58(2):156-61.
14. Neote K, Mak JY, Kolakowski LE, Jr., Schall TJ. Functional and biochemical analysis of the cloned Duffy antigen: identity with the red blood cell chemokine receptor. Blood. 1994;84(1):44-52.