

12. Klopfenstein CE, Herrmann FR, Mamie C Pain intensity and pain relief after surgery. Acta Anaesthesiol Scand 2000; 44:58-62.
13. Lennon RL, Horlocker TT: Mayo Clinic Analgesic Pathway: Peripheral Nerve Blockade for Major Orthopedic Surgery. Boca Raton, FL, Mayo Clinic Scientific Press, Taylor & Francis Group, 2006.
14. Massod J, Shah M., Faraz S., Acute Postoperative Pain Management by a Surgical Team in a Tertiary Care Hospital: Patients Satisfaction M. E. J Anesth 2009; 20(3): 405-410 [20]
15. McGrath B, Chung F. Postoperative recovery and discharge. Anesthesiol Clin North America 2003; 21 (2): 367-86.
16. Merboth M, Barnason S Managing pain: The fifth vital sign. Nurs Clin of North America 2000; 35: 375-387.
17. Puntillo KA. Pain experiences of intensive care unit patients. Heart Lung. 1990;19: 526-533.
18. Stein-Parbury J, McKinley S. Patients' experiences of being in an intensive care unit: a select literature review. Am J Crit Care. 2000; 9: 20-27.
19. Swamy RM, Venkatesh G, Nagaraj HK A prospective drug utilization evaluation of analgesics and pain assessment in postoperative urological patients in a Tertiary care hospital Biomed Res 2010; 21 (4): 401-405
20. Topolovec-Vranic J, Canzian S, Innis J Patient Satisfaction and Documentation of Pain Assessments and Management After Implementing the Adult Nonverbal Pain Scale. Am J Crit Care 2010; 19: 345-354.

## **EFECTELE ADVERSE ALE HEMOTRANSFUZIEI**

**Tatiana Tăzlăvan**

Catedra Anesteziologie și reanimatologie N1 1"V.Ghereg", USMF „Nicolae Testemițanu”

### **Summary**

#### ***Transfusion adverse reactions***

Blood replacement therapy is generally safe, but certain risks accompany the transfusion of blood and plasma components. Immediate adverse reactions are: acute haemolytic reactions, febrile nonhemolytic reactions, allergic and anaphylactic reactions, transfusion-related acute lung injury, volume overload, hypothermia, citrate toxicity, hyperkalemia, bacterial contamination. Delayed adverse reactions are: delayed haemolysis, immunosuppression, graft versus host disease, post-transfusion purpura, iron overload, infectious disease transmission.

### **Rezumat**

Hemotransfuziile sunt în general bine tolerate, totuși există riscurile apariției unor reacții adverse. Efectele adverse imediate sunt: reacțiile hemolitice și cele febrile nonhemolitice, reacții alergice și reacții anafilactice, leziune pulmonară acută legată de transfuzie, supraîncărcarea circulatorie, complicațiile metabolice, hemoliza non-imună, contaminarea bacteriană, iar cele tardive - reacții hemolitice întârziate, imunosupresia, boala grefă contra gazdă, purpura posttransfuzională, supraîncărcarea cu fier, transmiterea de boli infecțioase.

Hemotransfuziile sunt în general bine tolerate, totuși există riscurile apariției unor reacții adverse. Ele se clasifică după timpul apariției (acute și tardive) și mecanism (imune și nonimune).

Reacțiile acute apar în timpul sau în primele ore după transfuzie, iar cele tardive - la zile, săptămâni sau chiar ani după transfuzie. Reacțiile mediate imun apar din cauza prezenței de

anticorpi preformați de la donator sau recipient, iar cele non-imune apar datorită aditivelor și proprietăților chimice și fizice ale componentelor sanguine stocate.

## EFECTE ADVERESE IMEDIATE

### Reacții mediate imun

#### Reacții hemolitice

Reacțiile transfuzionale hemolitice apar când în serul primitorului există anticorpi preformați care se fixează pe eritrocitele injectate, hemolizându-le (2). Incompatibilitatea ABO este răspunzătoare pentru majoritatea accidentelor hemolitice, deși aloanticorpii îndreptați împotriva altor antigene eritrocitare (Rh, Kell, Duffy) pot, de asemenea, să producă hemoliză intravasculară. Incidența reacțiilor hemolitice acute este de 1:12.000 - 1:77.000 și anume ele sunt responsabile de aproximativ 50% de decese asociate transfuziilor.

Reacțiile hemolitice acute apar pe parcursul primelor 24 ore după transfuzie și se manifestă prin febră, frisoane, dureri toracice și/sau lombare, hipotensiune arterială, dispnee, tahipnee, tahicardie, hemoglobinemie, hemoglobinurie, semne ale coagulării intravasculare diseminate și insuficienței renale. Severitatea reacției depinde de mai mulți factori: gradul incompatibilității, volumul sângelui transfuzat, rata administrării.

În plan mondial eroarea umană (etichetarea greșită sau transfuzia altui pacient) ocupă locul de frunte în etiologia acestor complicații. În cazul apariției unei astfel de reacții este necesar de a opri transfuzia cu păstrarea căii de acces intravenos și de a administra ser fiziologic pentru combaterea hipotensiunii arteriale. Insuficiența renală acută va fi tratată prin inducerea unei diureze forțate. Reacția trebuie imediat raportată la centrul de transfuzie. Sângele netransfuzat și o probă de sânge posttransfuzie vor fi transmise la centrul de transfuzie pentru investigare.

#### Reacție febrilă nonhemolitică

Este cea mai frecventă reacție și nu are nici o gravitate și mai frecvent se observă după transfuzia concentratului eritrocitar și trombocitar. Se manifestă prin ascensiune febrilă (cu 1°C sau mai mult) în cursul primelor 24 ore posttransfuzie și este însoțită de frisoane și discomfort.

Reacția febrilă asociată transfuziei concentratului eritrocitar este mediată de anticorpii îndreptați împotriva antigenelor leucocitare ale donatorului. Reacțiile febrile apărute după transfuzia concentratului trombocitar se datoresc citokinelor (interleucina 6 și TNF) ce se eliberează din leucocite în cursul stocării concentratului trombocitar. Profilaxia accidentelor febrile constă în utilizarea produselor sanguine sărăcite în leucocite. Incidența și severitatea acestor reacții poate fi diminuată prin administrare de antipiretice înainte de transfuzie (doar în cazul pacienților cu reacții repetate (6).

#### Reacții alergice

Reacțiile urticariene (alergice) sunt complicații neînsemnate, frecvent asociate transfuziei de plasmă, concentrat trombocitar și eritrocitar. Se manifestă prin erupții cutanate, prurit, cefalee, vertij și nu este însoțită de febră sau alte simptoame. Etiologia nu este clară, iar mecanismul poate fi explicat prin eliberarea histaminei din bazofile și mastocite în urma interacțiunii IgE cu proteinele plasmatiche transfuzate (10). Reacția se tratează prin întreruperea transfuziei și administrarea antihistaminicelor, iar după rezolvarea semnelor transfuzia poate fi continuată.

#### Reacția anafilactică

Este o complicație destul de rară însă severă a hemotransfuziei. Reacția poate apărea la 1-45 min de la începutul transfuziei și este însoțită de agitație psihomotorie, dificultate respiratorie, tuse, bronhospasm, greață, vărsături, dureri retrosternale, hipotensiune arterială, stop respirator, șoc, pierderea conștiinței. Reacția este o consecință a interacțiunii IgA ale donatorului cu anticorpii anti-IgA formați la pacienții cu deficit de IgA (16). Profilaxia reacțiilor anafilactice constă în administrarea pacienților cu deficit de IgA cu anticorpi anti-IgA a plasmei sărace în IgA și concentrat eritrocitar spălat. În cazul apariției acestei complicații se va opri transfuzia cu păstrarea accesului vascular, se va administra epinefrină și se va refăce volemia.

## **Leziune pulmonară acută legată de transfuzie (Transfusion-Related Acute Lung Injury, TRALI)**

TRALI este o complicație rară însă destul de periculoasă, asociată de transfuzia componentelor sanguine ce conțin plasmă (concentrat eritrocitar, trombocitar, PPC și crioprecipitat (13). Studiile arată că incidența TRALI este de 1:5,000–1:190,000 și reprezintă a treia cauză a mortalității asociate de transfuzie, mortalitatea fiind de 5-14%.

TRALI este provocată de transfuzie de plasmă de la donator care conține titruri mari de anticorpi HLA ce se fixează pe antigenele corespunzătoare de pe leucocitele primitorului. TRALI se manifestă de obicei la 1-2 ore de la începutul transfuziei și se caracterizează prin semne ale detresei respiratorii. Se manifestă prin edem pulmonar bilateral, hipoxemie severă, tahipnee, tahicardie, cianoză, hipotensiune și febră. Tratamentul este suportiv. Confirmarea diagnosticului se face prin testarea plasmei donatorului pentru a depista anticorpii HLA.

### **Reacții nonimunologice**

#### **Supraîncărcarea circulatorie**

Este o complicație ce apare în cazul transfuziei rapide sau masive a componentelor sanguine și se întâlnește la aproximativ 1% din pacienții transfuzați. Supraîncărcarea circulatorie debutează la câteva ore de la transfuzie și se manifestă prin dispnee, ortopnee, edeme periferice, hipertensiune arterială. Această complicație, este de temut, în special la nou-născuții, bătrâni, la persoane cu insuficiență cardiacă și renală (3).

Profilaxia constă în identificarea pacienților cu risc pentru apariția acestei complicații, folosirea ritmului lent de administrare, stoparea transfuziei la apariția semnelor clinice.

#### **Complicații metabolice**

**Intoxicația cu citrat.** Citratul este unul din anticoagulanții folosiți pentru conservarea sângelui și fixează calciul. El se metabolizează în ficat, însă în transfuziile masive capacitatea de metabolizare a ficatului este depășită. Ca urmare crește concentrația citratului, scade concentrația ionilor de calciu și magneziu, care se manifestă clinic prin paretezii, tetanie și disritmii cardiace (15). Acest fapt dictează la efectuarea transfuziilor masive monitorizarea funcției cardiace și a concentrației plasmatică a calciului.

**Hipotermia.** Poate să apară în cazul utilizării produselor păstrate la temperatură joasă și poate determina apariția disritmiilor cardiace. Profilaxia hipotermiei constă în administrarea lentă a componentelor sanguine și utilizarea dispozitivelor pentru încălzire (4).

**Hiperpotasemia.** În cursul stocării sângelui crește concentrația plasmatică a potasiului din unitatea de concentrat eritrocitar din cauza lizei eritrocitelor. Însă transfuzia de eritrocite conservate nu induce hiperpotasemie, deoarece ionii de potasiu sunt rapid eliminați din circulație. Sunt supuși riscului de a face hiperpotasemie nou-născuții prematur și persoanele cu acidoză mai cu seamă în cursul transfuziilor masive (5).

#### **Hemoliza non-imună**

Pacienții pot prezenta hematurie cu sau fără febră (eritrocitele se distrug înaintea sau în cursul transfuziei). Eritrocitele se lizează sub acțiunea substanțelor chimice (5% glucoză) sau factorilor termici (congelarea eritrocitelor fără utilizarea crioprotectanților în concentrații adecvate sau încălzirea excesivă) (7).

**Contaminarea bacteriană** se poate produce în momentul donării, în cursul preparării componentelor sau de la un donator cu bacteremie. În cursul păstrării pot să crească atât bacterii gram-pozitive cât și gram-negative. Concentratele trombocitare fiind stocate la temperatura camerei sunt mai frecvent reclamate în apariția acestei complicații (9). Pacienții prezintă febră, frisoane, grețuri, vome, hipotensiune arterială. În caz de apariție a acestei complicații transfuzia trebuie întreruptă imediat și este necesar de a raporta incidentul la centrul de transfuzie. Imediat se va aplica un tratament ce are scop menținerea funcțiilor vitale și se vor administra antibiotice cu spectru larg de acțiune după prelevarea culturilor.

## EFECTE ADVERESE TARDIVE

### **Reacții mediate imun**

#### **Reacții hemolitice tardive**

Hemoliza eritrocitelor se produce după 5-10 zile de la transfuzia de concentrat eritrocitar. De obicei nu se manifestă clinic, deși unii pacienți pot prezenta subfebrilitate, anemie, hiperbilirubinemie, hemoglobinemie, hemoglobinurie. În majoritatea cazurilor reacțiile hemolitice tardive survin la pacienții sensibilizați anterior la aloantigenele din sistemul ABO însă au un titru redus de anticorpi. La transfuzia cu sânge antigen-pozitiv se declanșează sinteza aloanticorpilor care se fixează pe eritrocitele donatorului (12). Complexul antigen-anticorp de pe suprafața eritrocitelor va fi îndepărtat din circulație de sistemul reticuloendotelial (hemoliză extravasculară). Ca regulă reacțiile hemolitice posttransfuzionale întârziate nu necesită tratament.

#### **Imunosupresia**

Hemotransfuziile pot modifica statutul imun și favoriza progresarea tumorilor maligne, infecțiile postoperatorii și creșterea mortalității postoperatorii (14).

#### **Boala grea contra gazdă**

Este o complicație rară dar fatală (mortalitatea fiind de 90%) care apare de obicei la 2-30 zile după transfuzie și se manifestă prin febră, disfuncție hepatică, erupție cutanată, diaree, aplazie medulară și pancitopenie severă. Boala GCG legată de transfuzie apare în cazurile când limfocitele viabile ale donatorului nu pot fi eliminate de către o gazdă imunodeficientă și declanșează un răspuns imun contra celulelor primitorului (11). Această reacție este rezistentă la tratamentul cu preparate imunosupresoare. Profilaxia constă în iradierea componentelor celulare înainte de transfuzia lor pacienților cu riscuri (primitorii imunocompromiși, primitorii unităților de sânge care provin de la o rudă de sânge și primitorii la care s-a făcut un transplant de măduvă osoasă).

#### **Purpura posttransfuzională**

Această reacție apare la 5-10 zile după transfuzia componentelor sanguine ce conțin antigeni plachetari, spre exemplu, plasmă, concentrat eritrocitar și plachetar și se manifestă prin trombocitopenie severă (numărul de trombocite este sub 10.000 în 1 ml). Incidența este de 1 la 200.000 transfuzii și apare predominant la femei. Semne clinice: hemoragii mucoase, nazale, gastrointestinale, urinare, intracerebrale etc.

În serul primitorului se depistează anticorpi specifici anti-plachete care reacționează atât cu plachetele primitorului, cât și cu cele ale donatorului (8). Transfuziile suplimentare de plachete pot să înrăutățească trombocitopenia și trebuie evitate. Profilaxia constă în administrarea pacienților cu purpură trombocitopenică documentată a componentelor sanguine antigen-negative.

#### **Reacții nonimune**

##### **Supraîncărcarea cu fier**

Apare în cazurile transfuziilor cronice de concentrat eritrocitar și se manifestă când sistemul reticuloendotelial de stocare a fierului devine saturat. Supraîncărcarea cu fier afectează funcțiile hepatice, endocrine și cardiace (ciroză, diabet zaharat, deficit de gonadotropine, disritmii cardiace, insuficiență cardiacă). În plus, pielea capătă o colorație cenușie. Profilaxia acestei reacții constă în utilizarea judicioasă a transfuziilor sau utilizarea unor metode alternative (eritropoietină). Supraîncărcarea cu fier poate fi tratată cu medicamente chelatoare de fier (1).

##### **Complicații infecțioase**

**Virusul hepatitei C** Implementarea metodelor noi de screening a donatorilor a micșorat riscul contaminării, virusul hepatitei C fiind estimat de 0.10 – 2.33 cazuri infecție cu HCV la un milion de unități transfuzate.

**Virusul hepatitei virale B.** Îmbunătățirea selectării și screeningului donatorilor împreună cu vaccinarea populației au redus marcat incidența acestei infecții asociate transfuziei.

**Virusul imunodeficienței umane tip I.** Testarea intensivă a donatorilor a redus semnificativ riscul infecției cu HIV-1 pe cale transfuzională. Riscul infectării cu HIV-1 este de 1 caz la 2135000 transfuzii.

**Virusul citomegalic** se transmite prin leucocitele din concentratul eritrocitar sau trombocitar. Risc pentru apariția infecției cu CMV prezintă recipientii imunocompromiși (transplantații, nou-născuții). Leucodepleția reduce semnificativ riscul de transmisie al virusului citomegalic.

**Virusul uman T-limfotrop tip 1.** Acest virus este asociat cu leucemia/limfomul cu celule T al adultului și cu paraplegia spastică tropicală. Riscul de infecție în SUA este 1:3.000.000.

**Parvovirusul B-19** este agentul etiologic al eritemului infecțios. El inhibă atât producția cât și maturația eritrocitelor și poate determina aplazie eritroidă.

Alte maladii care pot fi transmise prin hemotransfuzie sunt sifilisul, malaria.

### **Bibliografie**

1. Brittenham GM. Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. *N Engl J Med.* 2011 Jan 13;364(2):146-56.
2. Davenport RD. Pathophysiology of hemolytic transfusion reactions. *Semin Hematol.* 2005 Jul;42(3):165-8.
3. Gajic O, Gropper MA, Hubmayr RD. Pulmonary edema after transfusion: how to differentiate transfusion-associated circulatory overload from transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med.* 2006 May;34(5 Suppl):S109-13.
4. Gresens CJ, Holland PV. Other reactions and alloimmunization. In: Linden JV, Bianco C, eds. *Blood Safety and Surveillance.* New York, Marcel Dekker Inc 2001: 71-86.
5. Hall TL, Barnes A, Miller JR et al. Neonatal mortality following transfusion of red cells with high plasma potassium levels. *Transfusion* 1993; 33: 606-609.
6. Kennedy LD, Case LD, Hurd DD, et al. A prospective, randomized, double-blind controlled trial of acetaminophen and diphenhydramine pretransfusion medication versus placebo for the prevention of transfusion reactions. *Transfusion.* 2008 Nov;48(11):2285-91.
7. Lippi G, Blanckaert N, Bonini P, et al. Haemolysis: an overview of the leading cause of unsuitable specimens in clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(6):764-72.
8. McCrae KR, Herman JH. Posttransfusion purpura: two unusual cases and a literature review. *Am J Hematol.* 1996 Jul;52(3):205-11.
9. Morel P, Deschaseaux M, Naegelen C, et al. Bacterial detection leading to pathogen inactivation. *Transfus Clin Biol.* 2005 Jun;12(2):142-9.
10. Robitaille N, Delage G, Long A, et al. Allergic transfusion reactions from blood components donated by IgA-deficient donors with and without anti-IgA: a comparative retrospective study. *Vox Sang.* 2010 Aug 1;99(2):136-41.
11. Sage D, Stanworth S, Turner D, et al. Diagnosis of transfusion-associated graft-vs.-host disease: the importance of short tandem repeat analysis. *Transfus Med.* 2005 Dec;15(6):481-5.
12. Scheunemann LP, Ataga KI. Delayed hemolytic transfusion reaction in sickle cell disease. *Am J Med Sci.* 2010 Mar;339(3):266-9.
13. Sokolovic M, Pastores SM. Transfusion therapy and acute lung injury. *Expert Rev Respir Med.* 2010 Jun;4(3):387-93.
14. Sparrow RL. Red blood cell storage and transfusion-related immunomodulation. *Blood Transfus.* 2010 Jun;8 Suppl 3:s26-30.
15. Uhl L, Kruskall MS. Complications of massive transfusion. In Popovsky MA, ed. *Transfusion reactions,* Bethesda, MD: AABB Press 2001: 339-57.
16. Vamvakas EC, Pineda AA. Allergic and Anaphylactic transfusion reactions. In Popovsky MA, ed. *Transfusion reactions,* Bethesda, AABB Press 2001:83-127.