

## Factores asociados al desarrollo de eventos adversos con transfusión de plasma fresco congelado\*

### Factors associated with the development of adverse events with fresh frozen plasma transfusion

IVÁN PISCIOTTI, JUAN GABRIEL CUBILLOS, JOHNNY BELTRÁN-RODRÍGUEZ, DANNY JULIÁN NOVOA, RODOLFO DENNIS • BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

#### Resumen

**Lugar:** Fundación CardioInfantil- Instituto de Cardiología (FCI), Bogotá, Colombia.

**Objetivo:** determinar los factores asociados con eventos adversos transfusionales (EAT) con plasma fresco congelado (PFC) en la FCI durante los años 2008-2010.

**Metodología:** estudio de casos y controles, en relación 1:3. Pacientes mayores de 18 años transfundidos con PFC en la FCI durante los años 2008-2010. Los casos fueron identificados a partir del registro de EAT de la FCI. Los controles recibieron transfusión de PFC y no presentaron evento adverso.

**Resultados:** el promedio de edad de los casos fue menor que el de los controles (52.4 vs. 60.5 años,  $p=0.001$ ). Los eventos adversos de tipo alérgico fueron los más frecuentes, aumentaron con la utilización de unidades provenientes de otros bancos de sangre (0.7 vs. 0.0 unidades,  $p=0.003$ ), cuando el donante fue de sexo femenino (2.5 vs. 1.4 donantes de sexo femenino,  $p=0.11$ ) y con la paridad aumentada de dichas donantes (4.0 vs. 2.6 partos,  $p=0.04$ ). La sepsis (OR: 0.1, IC95%:0.01-0.87,  $p=0.015$ ) y la diabetes (OR: 0.9, IC95%:0.01-0.54,  $p=0.003$ ) se comportaron como factores protectores para el desarrollo de los eventos adversos de tipo alérgico.

**Conclusiones:** los EAT con PFC están asociados con donantes mujeres, multíparas y unidades provenientes de bancos de sangre no institucionales. Su incidencia podría disminuir al no permitir donantes mujeres con más de cuatro embarazos. (*Acta Med Colomb* 2013; 38: 127-131).

**Palabras claves:** *plasma fresco congelado, transfusión, evento adverso.*

#### Abstract

**Place:** Fundación Cardio-Infantil (FCI), Bogotá, Colombia.

**Objective:** to determine factors associated with transfusion-associated adverse events with fresh frozen plasma (FFP) in the FCI during the years 2008-2010.

**Methodology:** case-control study, in ratio 1:3. Patients over 18 years transfused with FFP in the FCI during the years 2008-2010. Cases were identified from the FCI transfusion -associated adverse events registry. Controls received FFP transfusion and had no adverse events.

**Results:** the average age of cases was lower than that of controls (52.4 vs. 60.5 years,  $p = 0.001$ ). The adverse events were the most frequent ones, and increased with the use of units from other blood banks (0.7 vs. 0.0 units,  $p = 0.003$ ), when the donor was female (2.5 vs. 1.4 female donors,  $p = 0.11$ ) and with the increased parity of such donors (4.0 vs. 2.6 deliveries,  $p = 0.04$ ). Sepsis (OR: 0.1, 95% CI :0,01-0, 87,  $p = 0.015$ ) and diabetes (OR: 0.9, 95% CI :0,01-0, 54,  $p = 0.003$ ) behaved as protective factors for the development of adverse allergic type events.

**Conclusions:** the transfusion-associated adverse events with PFC are associated with female multiparous donors and with blood units provided by non-institutional blood banks. Its incidence could diminish by not allowing female donors with more than four pregnancies. (*Acta Med Colomb* 2013; 38: 127-131).

**Keywords:** *fresh frozen plasma transfusion, adverse event.*

\*Trabajo ganador del premio al "Mejor trabajo de Residentes" otorgado por el XXII Congreso Colombiano de Medicina Interna. Cartagena de Indias, 11-14 de octubre de 2012.

Dr. Iván Pisciotti Chajin: Internista, Fundación Cardioinfantil, Hospital Universitario Mayor. Instructor Asistente, Universidad del Rosario; Dr. Juan Gabriel Cubillos Benavides: Magister en Medicina Transfusional, Banco de Sangre, Fundación Cardioinfantil; Dr. Johnny Beltrán-Rodríguez: Internista, Magister en Epidemiología, Fundación Cardioinfantil, Hospital Universitario Mayor. Profesor Asistente, Universidad del Rosario; Dr. Danny Julián Novoa: Internista, Fundación Cardioinfantil; Dr. Rodolfo Dennis Verano: Internista, Neumólogo. Jefe Departamento de Medicina Interna, Fundación Cardioinfantil. Profesor Titular, Universidad del Rosario. Bogotá, D.C. (Colombia).

Correspondencia. Dr. Iván Pisciotti Chajin, Bogotá, D.C. (Colombia)

E-mail: ipisciotti@cardioinfantil.org

Recibido: 27/IV/2013 Aceptado: 27/VI/2013

## Introducción

El plasma y sus derivados tienen aplicaciones en el manejo de diferentes condiciones, tales como la deficiencia adquirida o congénita de los factores de la coagulación, la sobreanticoagulación por uso de antagonistas de la vitamina K, el sangrado por enfermedades hepáticas y la coagulación intravascular diseminada (CID), entre otras. Sin embargo, su uso es limitado por las reacciones adversas que en algunos casos pueden ser fatales (1, 2).

El uso del plasma en la práctica clínica se ha incrementado hasta en 20% en los últimos años. En el Reino Unido se transfunden cerca de 350 mil unidades de plasma fresco cada año. Se registraron en ese lapso de tiempo cerca de 14 mil eventos adversos transfusionales (EAT). La tasa anual de EAT oscila entre 0.5 y 3.5% (3). En Colombia se transfundieron en 2010 cerca de 170 mil unidades de plasma fresco congelado (PFC) (4). No se conoce la frecuencia de EAT, ni hay información acerca de factores de riesgo para dichos eventos en nuestro medio.

Para lograr un desarrollo adecuado del sistema de hemovigilancia en Colombia se requiere identificar dichos factores de riesgo. Esta información podría ayudar a minimizar el impacto y los costos generados por los EAT en las instituciones de salud. El propósito de nuestro trabajo fue identificar los factores asociados al desarrollo de EAT luego de transfusión de PFC en la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología de Bogotá, Colombia, entre los años 2008-2010.

## Material y métodos

Se realizó un estudio de casos y controles. Se incluyeron registros de pacientes de la base de datos del banco de sangre institucional. Se identificaron aquellos que cumplieron con los criterios de selección del estudio: hombres y mujeres mayores de 18 años hospitalizados por patologías médicas o quirúrgicas y transfundidos con PFC. Se excluyeron pacientes con transfusiones masivas (transfusión simultánea de glóbulos rojos y plasma fresco congelado) o que hubiesen sido transfundidos en otra institución en los dos días previos. Los casos fueron aquellos que presentaron un EAT definido como: 1) reacción alérgica, 2) reacción febril, 3) edema pulmonar no cardiogénico, 4) sobrecarga de volumen, 5) CID o 6) púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), en un lapso de cinco días posteriores a la transfusión. Se planeó que los controles fueran los tres sujetos transfundidos en el lapso más cercano de tiempo a la fecha en que se presentó cada caso, hasta 14 días antes o después, pero que no hubieran presentado uno de los EAT mencionados. Para efectos de emparejamiento no se tuvo en cuenta sexo o edad, dado que se quería evaluar también su rol como posibles factores de riesgo.

Los datos obtenidos fueron consignados directamente por los investigadores en la base de datos con fines de análisis. Se registraron los datos pertinentes a las siguientes variables: EAT, edad, sexo, tiempo transcurrido desde el

descongelamiento del PFC y la posterior transfusión, modo de descongelamiento (hornos secos vs. baños serológicos), tiempo de almacenamiento, número de unidades transfundidas, presencia de comorbilidades importantes, datos del donante. Los análisis se hicieron con el programa SPSS versión 17.0. Este estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica de la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología, como consta en el acta número 274 del 21 de julio de 2010. No se requirió de consentimiento informado.

## Resultados

De los registros de transfusión de PFC del banco de sangre institucional, 236 fueron elegibles para el estudio. La relación final de caso a control fue de 1:3 (59 casos: 177 controles). 138 pacientes eran de sexo masculino (58.5%). El promedio de la edad de los pacientes fue de 58.5 años (DE 16.5). La forma más frecuente de descongelamiento fue mediante horno seco (90.3%). El tiempo de descongelamiento fue mayor de 30 minutos en 52.2% y el tiempo de almacenamiento fue mayor a dos semanas en 62.3% de las veces. El 77.5% de los pacientes recibió menos de seis unidades de PFC. Entre las comorbilidades, los pacientes se encontraron con sepsis en 18.2%, DM en 21.2%, HTA en 35.2%, enfermedad coronaria en 20.3% y antecedente transfusional en 41.9% de las veces. La comparación de los pacientes discriminados por casos y controles se presenta en la Tabla 1.

La frecuencia de los eventos adversos transfusionales en su orden fue: alérgica (88.1%), febril (10.2%) y sobrecarga de volumen (1.7%). Esta información está discriminada por sexo en la Tabla 2. Otros eventos adversos que se encontraron fueron cefalea, escalofríos, hipotensión, náuseas, eritema, cianosis, disnea, e hipertensión. La frecuencia de éstos fue inferior a 5%.

De acuerdo con los resultados de la Tabla 2, se observó que la sepsis y la diabetes actúan como factores protectores para ocurrencia de efectos adversos transfusionales, principalmente las relacionadas con reacciones alérgicas. En el caso de la DM, ésta se comportó como un factor de riesgo para presencia de reacción febril.

Tabla 1. Características de los pacientes del estudio.

Característica	Casos	Controles	sig.
Sexo masculino (%)	66.1	55.9	0.170
Edad (promedio)	52.4	60.5	0.001
Comorbilidad (%)			
Sepsis	6.8	22.0	0.009
DM	16.9	22.6	0.358
HTA	32.2	36.2	0.582
Enfermedad coronaria	15.3	22.0	0.263
Politransfundido	39.0	42.9	0.594

Tabla 2. Factores de riesgo para EAT.

Variable Independiente	Variable dependiente	OR	IC 95% LI	IC 95% LS	Pearson Chi <sup>2</sup> o Fisher sig. (2 colas)
Forma de descongelamiento: horno seco vs. baños serológicos	Evento adverso	2.38	0.68	8.31	0.209
	Reacción alérgica				1.000
	Reacción febril				1.000
Tiempo de descongelamiento >30 minutos vs. <30 minutos	Evento adverso	1.10	0.61	1.98	0.76
	Reacción alérgica	0.43	0.08	2.43	0.29
	Reacción febril	0.38	0.06	2.28	0.26
Tiempo de almacenamiento >2 semanas vs. <2 semanas	Evento adverso	1.07	0.59	1.97	0.82
	Reacción alérgica	0.43	0.09	2.14	0.26
	Reacción febril	3.58	0.60	2.39	0.15
Número de unidades transfundidas >6 vs. <6 semanas	Evento adverso	0.97	0.48	1.97	0.93
	Reacción alérgica	0.67	0.11	3.94	0.49
	Reacción febril	0.68	0.07	6.43	0.60
Sepsis	Evento adverso	0.26	0.09	0.75	0.01
	Reacción alérgica	0.10	0.01	0.87	0.07
	Reacción febril	3.33	0.29	38.35	0.36
DM	Evento adverso	0.70	0.32	1.50	0.36
	Reacción alérgica	0.10	0.02	0.55	0.01
	Reacción febril	6.57	1.10	39.24	0.05
HTA	Evento adverso	0.84	0.45	1.57	0.58
	Reacción alérgica	0.30	0.06	1.53	0.14
	Reacción febril	2.31	0.42	12.71	0.29
Enfermedad coronaria	Evento adverso	0.64	0.29	1.41	0.26
	Reacción alérgica	1.09	0.12	10.32	0.71
	Reacción febril				0.35
Politransfundido	Evento adverso	0.85	0.47	1.55	0.59
	Reacción alérgica	4.40	0.49	39.21	0.16
	Reacción febril	0.28	0.03	2.58	0.24

De acuerdo con los resultados de la Tabla 3, se observó que la edad fue menor en los casos de EAT. El número de unidades provenientes de una institución externa y la paridad de las donantes fueron estadísticamente mayores para los casos de eventos alérgicos. El número de unidades de donante femenino fue mayor entre los casos de reacción alérgica, sin demostrar una diferencia estadísticamente significativa.

### Discusión

Los resultados del presente estudio muestran que las reacciones alérgicas son más comunes en pacientes que recibieron plasma proveniente de donantes mujeres, especialmente de aquellas con mayor número de embarazos. Esto puede explicarse por la mayor cantidad de anticuerpos dirigidos contra los antígenos leucocitarios humanos (HLA) y los antígenos de los neutrófilos en el suero de las donantes mujeres. Los antígenos granulocíticos han sido reportados en 3% de mujeres embarazadas y en 7.7% de donantes mujeres

(5, 6), mientras que los anticuerpos dirigidos contra HLA han sido detectados en 7.8, 14.6 y 26.3% de mujeres donantes con más de 1, 2 y 3 embarazos respectivamente (7, 8). Por lo tanto, los pacientes que reciben mayor número de unidades de plasma provenientes de mujeres multíparas tienen mayor probabilidad de recibir anticuerpos y otras sustancias activas, que pudieran generar una reacción adversa a la transfusión de plasma. Este riesgo se incrementa con más de tres unidades de plasma transfundidas.

Nuestros resultados concuerdan con el estudio realizado por Palfi y cols. realizado en 2001 (7), quienes compararon las reacciones transfusionales en pacientes de UCI que recibieron plasma de mujeres multíparas vs. nulíparas (8-12), con respecto al desarrollo de injuria pulmonar secundaria a la transfusión (TRALI). Un estudio de cohortes realizado en 2007 en los Países Bajos demostró que el uso de plasma fresco congelado proveniente exclusivamente de hombres redujo en 33% la frecuencia de TRALI (10), y en 2010 la

Tabla 3. Comparaciones de promedios de variables independientes numéricas de acuerdo al desenlace de EAT.

Variable numérica	Casos EAT			Controles			Sig. del t test
	N	Promedio	DE	N	Promedio	DE	
EAT							
Edad en años	59	52.4	17.4	177	60.53	15.82	0.002
Tiempo de descongelamiento en minutos	59	40.6	36.5	177	41.68	32.34	0.839
Tiempo de almacenamiento en días	59	26.7	35.7	177	25.50	34.54	0.820
Número de unidades transfundidas	59	3.9	1.5	177	4.25	1.72	0.097
Número de unidades externas	59	0.7	1.4	177	0.51	1.67	0.452
Porcentaje de unidades externas	59	0.1	0.3	177	0.12	0.34	0.563
Número de unidades de donante mujer	52	2.4	1.4	163	2.40	1.42	0.881
Porcentaje de unidades de donante mujer	52	0.6	0.3	163	0.56	0.28	0.078
Número de donantes mujeres	52	2.4	1.4	163	2.39	1.42	0.925
Paridad de las donantes	43	3.9	3.6	132	4.48	2.73	0.241
Reacción alérgica							
Edad en años	7	54.57	17.16	52	52.2	20.3	0.733
Tiempo de descongelamiento en minutos	7	55.57	30.21	52	38.6	45.3	0.194
Tiempo de almacenamiento en días	7	15.14	36.30	52	28.3	12.6	0.350
Número de unidades transfundidas	7	3.00	1.64	52	4.0	2.2	0.158
Número de unidades externas	7	0.00	1.76	52	0.8	0.0	0.003
Número de unidades de donante mujer	7	1.43	1.44	45	2.5	0.8	0.059
Número de donantes mujeres	7	1.43	1.44	45	2.5	0.8	0.059
Paridad de las donantes	6	2.67	2.88	37	4.1	1.0	0.040
Reacción febril							
Edad en años	6	56.5	18.3	53	51.98	4.32	0.150
Tiempo de descongelamiento en minutos	6	49.8	29.7	53	39.55	53.18	0.660
Tiempo de almacenamiento en días	6	28.3	33.8	53	26.53	44.54	0.905
Número de unidades transfundidas	6	3.3	1.7	53	3.93	1.86	0.429
Número de unidades externas	6	0.5	1.7	53	0.70	1.23	0.785
Porcentaje de unidades externas	6	0.2	0.3	53	0.14	0.41	0.878
Número de unidades de donante mujer	5	2.0	1.4	47	2.40	1.23	0.549
Porcentaje de unidades de donante mujer	5	0.7	0.3	47	0.63	0.34	0.642
Número de donantes mujeres	5	2.0	1.4	47	2.40	1.23	0.549
Paridad de las donantes	5	4.6	2.8	38	3.76	1.82	0.526

Cruz Roja americana publicó un estudio que demostró disminución de 21% en la frecuencia de TRALI luego de aumentar la proporción de transfusiones de plasma proveniente de hombres, de 55% en el año 2006 a 95% en 2008(11).

En cuanto a la relación que encontramos entre reacciones alérgicas y la transfusión de plasma proveniente de unidades externas a nuestra institución, se podría asumir que unos criterios de selección más laxos en el momento de la donación, o el tiempo de almacenamiento diferente pudieran ser la causa de este hallazgo, sin que exista un antecedente o explicación biológica evidente para este hallazgo.

Se reconoce que ocurren múltiples eventos inmunológicos antiinflamatorios simultáneos y subsecuentes, antagonistas o paralelos durante el curso de la sepsis (11, 13). En el paciente séptico el desequilibrio inmune conlleva a un incremento de citoquinas inicialmente proinflamatorias tales como interleuquinas (IL) 1, 6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), con posterior predominio de citoquinas antiinflamatorias tales como IL-4, IL-10, IL-13 y factor de crecimiento transformante beta. Estas últimas tienen la capacidad de inhibir la producción de citoquinas proinflamatorias por parte de las células mononucleares y de inhibir la expresión del

complejo mayor de histocompatibilidad clase II por parte de los monocitos, con disminución subsecuente de la actividad bactericida de los macrófagos (14).

El síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARs), el cual abarca todos los eventos antiinflamatorios que ocurren en pacientes con sepsis, muestra que el estado inmunosupresor puede extenderse por días, meses o años, manifestándose en varias formas; una de éstas es la inducción de apoptosis de leucocitos (12-15). Lo anterior explicaría el por qué los pacientes con sepsis podrían encontrarse en menor riesgo de desarrollar una reacción adversa transfusional de plasma fresco congelado, tal como lo demostró nuestro estudio. En cuanto a las anomalías en el sistema inmune de los pacientes diabéticos, se ha demostrado alteración en la quimiotaxis, adhesión o alteración de la fagocitosis, así como defectos en la respuesta humoral por anticuerpos y alteración de la opsonización. Muy poco se conoce sobre los mecanismos moleculares por los cuales la diabetes produce éstos efectos (16), pero que pueden explicar los hallazgos encontrados en nuestro estudio.

Dentro de las fortalezas del estudio se puede mencionar que por la naturaleza de los registros hay control adecuado de sesgos, siendo los registros de los factores de riesgo retrospectivamente verificables tanto en historias clínicas como en registros del banco de sangre, por lo que es poco probable que se hubiese hecho mala clasificación de los casos o de los controles, dado que se identificaron mediante búsqueda activa. Como debilidad, se debe mencionar el hecho que al ser un estudio de casos y controles no pudimos establecer la incidencia de eventos adversos. Adicionalmente, serían de utilidad estudios concurrentes tipo cohorte que confirmen la causalidad; sin embargo se requiere de grandes tamaños de muestra y probablemente datos provenientes de varias instituciones.

Los resultados del presente trabajo de investigación sugieren que recibir plasma proveniente de instituciones externas, así como provenientes de mujeres, y dentro de éstas, aquéllas con mayor multiparidad, se asocia con mayor riesgo de reacciones adversas transfusionales. Esto plantea la necesidad de implementar estrategias para minimizar el riesgo de nuevos eventos adversos, principalmente limitando la donación proveniente de mujeres multíparas en pacientes con factores de riesgo dados por la edad o que hayan presentado EAT en anteriores oportunidades. En relación con

las unidades provenientes de bancos externos es difícil determinar los factores que hayan influido en tal presentación, pero como estrategias podrían implementarse las exigencias de controles de calidad al banco, con criterios más estrictos para la selección de donantes cuando se establecen convenios interinstitucionales.

## Origen de los recursos

No hubo financiación para esta publicación

## Declaración conflicto de interés

Los autores declaramos no tener conflictos de interés.

## Referencias

1. **Harvey J, Harvey G.** The Hazards of blood transfusion in Historical Perspective. *Blood* 2008; **112**: 1229-39.
2. **Diamond LK.** A history of blood transfusion. In: Wintrobe MM, ed. *Blood, pure an eloquent*. New York: McGraw-Hill, 1980.
3. **Keller-Stanislawski B.** Haemovigilance System Reports of Serious Adverse Reaction between 1997-2007. *Transfusion Medicine* 2009; **19**: 340-49.
4. **Peñuela O.** Boletín informativo. Salud Transfusional. Instituto Nacional de Salud 2011. Volumen 5, Número 2.
5. **Densmore TL, Goodnough LT, Ali S.** Prevalence of HLA sensitization in female apheresis donors. *Transfusion* 1999; **39**: 103-6.
6. **Miodrag P, Sören B, Ernerudh J and Gösta A.** Randomized controlled trial of transfusion-related acute lung injury: is plasma from multiparous blood donors dangerous?. *Berlin Transfusion* 2001; **41**: 317-322.
7. **Tynell E, Andersson T, Norda R, Edgren G, Nyren O, Shanwell A, et al.** Should plasma from female donors be avoided? A population-based cohort study of plasma recipients in Sweden from 1990 through 2002. *Transfusion* 2010; **50**: 1249-56.
8. **Triulzi D, Kleinman S, Kakaiya R, Busch M, Norris P, Steele W, et al.** The effect of previous pregnancy and transfusion on HLA alloimmunization in blood donors: implications for a transfusion-related acute lung injury risk reduction strategy. *Transfusion* 2009; **49**: 1825-35.
9. **Chapman C, Stainsby D, Jones H, Love E, Massey E, Win N, et al.** Serious Hazards of Transfusion Steering Group. Ten years of hemovigilance reports of transfusion related acute lung injury in the United Kingdom and the impact of preferential use of male donor plasma. *Transfusion* 2009; **49**: 440-52.
10. **Sachs U, Link E, Hofmann C, Wasel W.** Screening of multiparous women to avoid transfusion-related acute lung injury: a single centre experience. *Transfusion Medicine* 2008; **18**: 348-54.
11. **Tisha S, Deng W.** Molecular and cellular aspects of sepsis-induced immunosuppression. *J Mol Med* 2008; **86**: 495-506.
12. **Bone R.** Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 1996; **125**: 680-87.
13. **Opal S, DePalo V.** Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000; **117**: 1162-72.
14. **Reddy R, Chen G, Tekchandani P, Standiford T.** Sepsis-induced immunosuppression: From bad to worse. *Immunol Res* 2001; **24**: 273-87.
15. **William F. Carlson I, Cavassani K, Dou Y, and Kunkel S.** Epigenetic regulation of immune cell functions during post-septic immunosuppression. *Epigenetics* 2011; **6**: 273-83.
16. **Koh G, Peacock J, Van der Poll T.** The impact of diabetes on the pathogenesis of sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; **6**: 1337-4.