

FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE EVENTOS ADVERSOS CON
TRANSFUSION DE PLASMA FRESCO CONGELADO EN LA FUNDACION
CARDIOINFANTIL-INSTITUTO DE CARDIOLOGIA

IVAN PISCIOTTI CHAJIN

FUNDACION CARDIOINFANTIL-INSTITUTO DE CARDIOLOGIA

BANCO DE SANGRE FCI-IC

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

PROGRAMA DE MEDICINA

BOGOTA

2011

FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE EVENTOS ADVERSOS CON
TRANSFUSION DE PLASMA FRESCO CONGELADO EN LA FUNDACION
CARDIOINFANTIL-INSTITUTO DE CARDIOLOGIA

IVAN PISCIOTTI CHAJIN
INVESTIGADOR PRINCIPAL

JUAN CUBILLOS
DANNY NOVOA
ASESORES METODOLOGICOS

RODOLFO DENNIS
JOHNNY BELTRAN
ASESOR EPIDEMIOLOGICO

FUNDACION CARDIOINFANTIL-INSTITUTO DE CARDIOLOGIA
BANCO DE SANGRE FCI-IC
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
PROGRAMA DE MEDICINA
BOGOTA
2011

HOJA DE IDENTIFICACIÓN

Universidad: Colegio Mayor Universidad del Rosario

Título de la investigación: Factores Asociados al Desarrollo de Eventos Adversos con Transfusión de Plasma Fresco Congelado en la Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología.

Instituciones participantes: Fundación CardioInfantil- Instituto de Cardiología

Tipo de investigación: Postgrado

Investigador Principal: Iván Pisciotti Chajin

Asesor clínico: Juan Gabriel Cubillos, Danny Novoa

Asesor Metodológico: Johnny Beltrán, Rodolfo Dennis

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

RESUMEN

Objetivo: Determinar los factores asociados con reacciones adversas transfusionales al Plasma Fresco Congelado en la FCI-IC durante los años 2008-2010. **Metodología:** Estudio de Casos y Controles, en relación 1:3. Pacientes mayores de 18 años transfundidos con plasma fresco congelado en la FCI-IC durante los años 2008-2010. Se definieron como casos pacientes identificados a partir del registro de eventos adversos transfusionales de la FCI que presentaron una reacción adversa transfusional a Plasma Fresco Congelado de los siguientes tipos: alérgica, febril, edema pulmonar no cardiogénico, sobrecarga volumen, CID o PTT. Los controles se definieron como personas que recibieron transfusión de plasma fresco congelado y cumpliendo los criterios de selección, no presentaron reacción adversa transfusional. **Resultados:** La edad de los casos fue significativamente menor (52,4 vs. 60,5 $p=0,001$). Para las reacciones alérgicas, el número de unidades de plasma provenientes de una unidad externa (0,7 vs. 0,0 $p=0,003$), de una donante de sexo femenino (2,5 vs. 1,4 $p=0,11$) y la paridad de dichas donantes (4,0 vs. 2,6 $p=0,04$), fueron en promedio mayor que para los controles. La presencia de sépsis (OR:0.01, IC95%:0,01-0,87, $p=0,015$) y de diabetes (OR:0.9, IC95%:0,01-0,54, $p=0,003$) se comportaron como factores protectores para el desarrollo de una reacción alérgica. **Discusión y Conclusiones:** Los resultados de este trabajo son compatibles con el hecho de que las reacciones adversas transfusionales están relacionadas con plasma provenientes de un banco de sangre externo, de donantes mujeres y de mujeres con un mayor número de gestaciones.

A mis hijos y mi esposa
por su dedicación y abnegable apoyo.

CONTENIDO

	pág.
1 INTRODUCCION	1
1.1 JUSTIFICACIÓN	3
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
2 MARCO TEÓRICO	6
2.1 DESCONGELACIÓN Y ALMACENAMIENTO DE PRODUCTOS CONGELADOS	7
2.1.1 Hornos secos	7
2.1.2 Hornos microondas	7
2.1.3 Baños de agua	7
2.1.4 Almacenamiento después del descongelamiento	
2.2 INDICACIONES DE TRANSFUSIÓN DE PLASMA FRESCO CONGELADO	8
2.2.1 Deficiencias de factores de coagulación	8
2.2.2 Sobreanticoagulación por antagonista vitamina K	8
2.2.3 Enfermedades Hepáticas	9
2.2.4 Sangrado Quirúrgico	9
2.2.5 Transfusiones Masivas	10
2.3 EVENTOS ADVERSOS	10
2.3.1 Reacciones alérgicas	10
2.3.2 TRALI (Lesión Pulmonar Aguda Relacionada con la Transfusión)	11
2.3.3 Reacciones febriles	11
2.3.4 Infección	12
2.3.5 Coagulación Intravascular Diseminada	12

2.3.6 Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT)	13
2.3.7 Sobrecarga de volumen	13
3. OBJETIVOS	15
3.1 OBJETIVO GENERAL	15
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
4. METODOLOGIA	16
4.1 DISEÑO	16
4.2 MUESTREO	16
4.3 POBLACIÓN DE REFERENCIA	16
4.4 POBLACIÓN ACCESIBLE	16
4.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE CASOS	17
4.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN CASOS	17
4.7 CRITERIOS DE INCLUSIÓN CONTROLES	17
4.8 CRITERIOS EXCLUSIÓN CONTROLES	18
4.9 TAMAÑO DE LA MUESTRA	18
4.10 DEFINICIÓN DE CASO	18
4.11 DEFINICIÓN DE CONTROL	19
4.12 VARIABLES	19
4.13 HIPÓTESIS NULA	21
4.14 HIPÓTESIS ALTERNA	21
4.15 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	22
4.16 MATERIALES Y MÉTODOS	22
4.17 PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	22
4.18 ASPECTOS ÉTICOS	23
5. RESULTADOS	24
6. DISCUSIÓN	33
7. CONCLUSIONES	36
BIBLIOGRAFIA	37

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Descripción de Variables a Analizar	19
Tabla 2. Descripción general. Variables Categóricas.	24
Tabla 3. Descripción general de acuerdo a sexo y comorbilidades	25
Tabla 4. Descripción general de acuerdo a sexo y RAT.	26
Tabla 5. Estadísticas descriptivas de las variables cuantitativas asociadas a los individuos de la muestra	26
Tabla 6. Valores del OR, intervalos de confianza y significancia estadística de la prueba chi cuadrado para las relaciones entre las variables independientes y la presencia de reacciones adversas en forma individual y conjunta.	27
Tabla 7. Comparaciones de Promedios de Variables Independientes Numéricos de Acuerdo al desenlace de RAT.	29

LISTA DE ANEXOS

	pág.
Anexo A: Formulario	43

INTRODUCCION

El concepto de transfusión sanguínea fue introducido en 1928 cuando William Harvey descubrió el sistema circulatorio y argumentó que la sangre era bombeada al cuerpo por el corazón a través del sistema circulatorio. El término de Terapia Transfusional se desarrolló una vez aceptado que la sangre circulante y el espacio intravascular podían ser reemplazados con líquidos introducidos fuera del cuerpo. La primera transfusión sanguínea fue realizada en el año 1667(1), por Jean Baptiste Denis, entre una oveja y un ser humano. En 1901 Karl Landsteiner descubre los grupos sanguíneos ABO y en 1936 se crea el primer Banco de Sangre en el COOK COUNTRY Hospital de Chicago llamado Irwin Memorial Blood Bank (2). Desde esta época hasta hoy se han definido conceptos, políticas y procedimientos en busca de calidad, lo cual ha generado una mejoría dramática en la seguridad de los componentes sanguíneos (3).

El uso del plasma a gran escala data desde 1941, cuando fue considerado como un invaluable expansor del volumen plasmático en el tratamiento del choque hemorrágico durante la segunda guerra mundial. En la actualidad el plasma y sus derivados tiene una variedad de aplicaciones en el manejo de diferentes patologías como, la deficiencia adquirida o congénita de los factores de coagulación, sobreanticoagulación por uso de antagonista de la vitamina K, sangrado por enfermedades hepáticas, coagulación

intravascular diseminada (CID) entre otras, pero una de las limitantes son las reacciones adversas que en algunos casos pueden ser fatales. (4,5).

Una manera de poder monitorear esta limitante es crear un sistema de hemovigilancia basado en el reporte y análisis lo suficientemente fuerte que genere medidas y lineamientos sólidos para evitar este tipo de efectos negativos.

Debido a que el sistema de hemovigilancia en Colombia no está lo suficientemente desarrollado, es conveniente realizar estudios que permitan conocer los factores de riesgo que estén asociados al desarrollo de efectos adversos trasfusionales, limitando así las comorbilidades a los pacientes y los costos generados por estos a las instituciones de salud.

1.1 JUSTIFICACION

La medicina transfusional ha evolucionado como una ciencia multifacética, la práctica de esta ciencia comprende avances en la recolección de sangre, test de selección, procesamiento, almacenamiento y distribución, terapia celular avanzada, tecnología recombinante y los sustitutos sanguíneos, mejorando la seguridad de la transfusión y la práctica médica clínica (5).

El uso del plasma en la práctica clínica se ha incrementado hasta un 20% en los últimos años, creando preocupación por los diferentes usos asignados. UK Transfusion Service, registró 365.547 unidades de plasma fresco congelado y 94.114 unidades de crioprecipitados entre 1999 y 2000 y 385.236 unidades de plasma y 88.253 unidades de crioprecipitados entre el año 2001 y 2002, demostrando no sólo aumento en la producción, sino utilidad hasta en un 34% de las transfusiones de plasma en indicaciones diferentes a las consignadas en las guías (6). El estudio japonés realizado sobre los riesgos actuales de transfusiones sanguíneas, informó sobre las tasas de reacciones, las cuales fueron de 0,54% y 0,63% para eritrocitos y plasma respectivamente y 3,4% para componentes plaquetarios (7), frente al riesgo de desarrollar TRALI (Injuria pulmonar aguda secundaria a la transfusión) se ha demostrado que el plasma de mujeres tiene mayor riesgo de presentar esta reacción adversa (8). Un estudio de cohorte comparativo realizado en el 2007 en los países bajos demuestra que el uso exclusivo de plasma fresco congelado proveniente de hombres redujo en un 33% el desencadenar TRALI (9) y en el 2010 se publicó un estudio donde demuestra que el porcentaje de transfusión de plasmas proveniente de hombres en la

Cruz Roja Americana aumentó del 55% en el año 2006 al 95% en el 2008, evidenciando con esta medida que el porcentaje de muertes por TRALI disminuyó en un 21%(10).

En Colombia al 2010 no existe una estadística consolidada de hemovigilancia que nos permita conocer detalladamente las principales causas de reacciones adversas a la transfusión, que nos puedan ayudar a definir o conocer tendencias frente a la transfusión del plasma fresco congelado.

La investigación clínica en medicina transfusional ha permitido ajustar cada vez más los criterios para el uso de los hemoderivados. A pesar del escaso recurso en relación con su demanda, los riesgos asociados con las transfusiones, la existencia de pacientes que rechazan ser transfundidos y la persecución de una mayor eficacia y eficiencia en los procesos asistenciales nos obliga a revisar estos criterios constantemente y a establecer en consecuencia unos estándares en la práctica clínica diaria(11).

La creación de guías de manejo, apoyados en guías internacionales nos ha permitido mejorar la terapia transfusional en nuestros pacientes. El adecuado uso del plasma fresco congelado, conocer sus indicaciones y sus complicaciones nos presenta una mejor visión frente a las precauciones que debemos tener en cuanto a nuestra población, evaluando su diferentes variables socioculturales, debido a que las referencias que tenemos actualmente corresponde a población Europea y Anglosajona.

Existe un vacío en el conocimiento de los factores de riesgo que predisponen el desarrollo de reacciones adversas a la transfusión, específicamente al plasma fresco congelado, impulsando de antemano la realización de otros estudios locales que nos permitan posteriormente conocer a mayor escala otros factores que influyan en la aparición de

Reacción Adversa Transfusional (RAT) y así poder impactar sobre el pronóstico y morbi-mortalidad de otras poblaciones principalmente hemato-oncológicas.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dado el avance sustancial que ha presentado la medicina en los últimos tiempos tanto en materia clínica como tecnológica, el aumento en el uso de hemoderivados como parte de esquemas de tratamiento de muchas especialidades, ha conllevado de manera paralela a la presencia de múltiples reacciones adversas las cuales involucran riesgos potenciales para la salud humana. A pesar de que existe una Normatividad, Manual de Normas técnicas, Política Nacional de Sangre y Manual de Hemovigilancia emanado por el INS en el 2010 no existe un sistema como tal que nos ayude a determinar y definir los eventos adversos relacionados con las transfusiones de hemoderivados específicamente con el Plasma Fresco Congelado (12,13).

Por lo anterior el interés del presente trabajo además de aportar datos estadísticos sobre las principales reacciones adversas transfusionales por plasma fresco congelado, es conocer los factores de riesgo asociados a este tipo de transfusión y así poder plantear estrategias que nos permitan disminuir el riesgo de presentar estos eventos adversos.

2. MARCO TEORICO

El Plasma Fresco Congelado (PFC) es preparado por la separación de plasma a partir de la sangre total con citrato y congelado dentro de las 8 horas posteriores a su recolección o por congelación de plasma obtenido por aféresis dentro de las 6 horas siguientes a la recolección. El PFC puede ser almacenado a -18°C o más bajo por más de 1 año, bajo estas condiciones es mínima la pérdida de actividad de los factores de coagulación V y VIII. Un (1) ml de PFC contiene aproximadamente una unidad de actividad de los factores de coagulación. Después de descongelado el plasma puede ser almacenado en el refrigerador a una temperatura entre $2-6^{\circ}\text{C}$ por 24 horas (14,15,16).

Cada unidad de PFC obtenida de sangre total contiene aproximadamente 200 ml de plasma, a través de plasmaféresis puede obtenerse entre 200 ó 400 ml. La dosis de PFC es de 10 a 15 ml/kg que podría constituir aproximadamente hasta el 30% de la terapia de reemplazo de los factores de coagulación (15,17).

El plasma descongelado es un término utilizado para el PFC que ha sido almacenado en el refrigerador por más de 24 horas después de descongelado, la única diferencia significativa entre estos productos y PFC es el contenido de los factores de coagulación lábiles (V y VIII). Cuando el plasma ha sido almacenado entre 1 y 6°C la actividad del factor VIII

disminuye aproximadamente en un 50% a los pocos días después del almacenamiento , llegando hasta aproximadamente 30% de la actividad normal a los 40 días, el factor V disminuye constantemente hasta alcanzar 30% de su actividad a las 3 semanas. Otros factores de la coagulación, incluyen fibrinógeno, factores II, VII, IX, XIII, los cuales generalmente son estables bajo condiciones de almacenamiento refrigerado (14,15,16,17). El plasma descongelado no debe ser usado para reemplazar factores de coagulación debido a que son deficientes en factor V y VIII, pero pueden ser usados para reemplazo plasmático de pacientes que están sangrando masivamente.

2.1 DESCONGELACIÓN Y ALMACENAMIENTO DE PRODUCTOS CONGELADOS

Los productos derivados del PFC, pueden ser descongelados a 37⁰C, existen varias formas para lograr un descongelado adecuado, dentro de estos los de baño seco son los preferidos por que evitan la desnaturalización de las proteínas plasmáticas (14,15).

2.1.1 Hornos secos

El tiempo de descongelación es de 10 minutos para dos unidades de PFC, tiene bajo potencial para la contaminación por diferentes gérmenes.

2.1.2 Hornos microondas

El periodo de descongelamiento es de 2-3 minutos, pero no es un método adecuado para realizar la descongelación ya que por la temperatura no controlada activa los factores de coagulación haciendo que se pierda la utilidad terapéutica del PFC.

2.1.3 Baños de agua

Es esencial colocar el PFC en una bolsa empacada al vacío para evitar la contaminación bacteriana, deben ser lavados diariamente, su uso y mantenimiento deben ser descritos por un ordenamiento operativo estándar, el tiempo promedio para descongelar es de 20 min para dos unidades de PFC.

2.1.4 Almacenamiento después del descongelamiento

El PFC debe ser guardado a 4⁰C, después de ser descongelado si hay un retraso en la transfusión, las guías Británicas indican transfusión en las próximas 4 horas mientras las guías Americanas permiten hasta 24 horas. La actividad del factor VIII podría declinar después de 24 horas hasta un 28%, el resto de factores persisten estable (14,17).

2.2 INDICACIONES DE TRANSFUSIÓN DE PLASMA FRESCO CONGELADO

2.2.1 Deficiencias de factores de coagulación

Se encuentra indicado para deficiencias congénitas o adquiridas de factores de coagulación, cuando no hay disponibilidad de productos fraccionados, principalmente aplica para el factor V o cuando hay deficiencias múltiples de factores de coagulación asociado a la presencia de sangrado o coagulación intravascular diseminada (CID). (3,14,17).

No se encuentra indicado en los casos de CID sin presencia de sangrado.

2.2.2 Sobreanticoagulación por antagonista vitamina K

La warfarina ejerce su efecto anticoagulante por carboxilación de los factores dependientes de vitamina K como son II, VII, IX, X, causando una deficiencia funcional de los factores procoagulantes, así como los anticoagulantes proteína C y S. El efecto anticoagulante de la warfarina puede ser indicado por la prolongación del tiempo de protrombina (PT). El uso de PFC se encuentra indicado en la presencia de sangrado asociado al uso de antagonistas de vitamina K así como el uso de vitamina K (2,13).

2.2.3 Enfermedades hepáticas

Una variedad de anormalidades en la coagulación es vista en paciente con enfermedades hepáticas, la magnitud de estas anormalidades se correlaciona con el grado de disfunción hepática. La síntesis de factores de coagulación reducida es reflejada en la prolongación del PT . Sin embargo el sangrado rara vez ocurre sin un factor precipitante tal como cirugía, Bx hepática o sangrado variceal. Muchas unidades hepáticas sólo emplean PFC en caso de prolongación de PT mayor de 4 segundos aunque no hay evidencia sostenida sobre esto. La respuesta del PFC en enfermedades hepáticas es impredecible. Si el PFC es iniciado, los test de coagulación deben ser solicitados tan pronto la infusión ha terminado (3,12,13,14,15).

2.2.4 Sangrado quirúrgico

Existe un gran debate en relación sobre el manejo del sangrado extenso durante o posterior a la cirugía, en el cual hay una amplia variación en el uso de los componentes sanguíneos, dentro del grupo de cirugías donde más ampliamente se ha demostrado uso de PFC son las cirugías cardiovasculares principalmente las de revascularización miocárdica.

2.2.5 Transfusiones Masivas

Esto puede ser definido como el reemplazo del volumen total de sangre, con sangre almacenada en menos de 24 horas, aunque definiciones alternas permiten mas anticipación tales como pérdida del 50% del volumen sanguíneo dentro de 3 horas o pérdidas de más de 150cc/min.

Si persiste el sangrado a pesar de la reposición de grandes volúmenes de cristaloides, la terapia transfusional está indicada incluyendo glóbulos rojos, plaquetas, PFC y crioprecipitado (18).

2.3 EVENTOS ADVERSOS

2.3.1 Reacciones alérgicas

Las reacciones transfusionales alérgicas se cree son secundarias a la infusión de proteínas plasmáticas, las manifestaciones clínicas incluyen eritema, prurito, urticaria leve, rash confluyente, inestabilidad vasomotora severa, broncoespasmo y anafilaxia. Las reacciones anafilácticas severas son raras. Estas reacciones no son relacionadas con la dosis.

Las reacciones alérgicas son usualmente mediadas por Inmunoglobulina E con la consecuente liberación de histamina las cuales se le atañen todas las manifestaciones. La histamina puede ser liberada de las interacciones antígeno-anticuerpo que involucra los anticuerpos en el receptor en contra de los antígenos del donante o por transferencia pasiva de anticuerpos del donante que reaccionan contra antígenos del receptor. Las reacciones transfusionales alérgicas son comunes ocurriendo en el 1% de todas las transfusiones (19).

2.3.2 TRALI (Lesión Pulmonar Aguda Relacionada con la Transfusión)

Se manifiesta clínicamente con dificultad respiratoria severa, hipoxia, edema pulmonar, infiltrados en radiografía de tórax y en ocasiones fiebre e hipotensión, lo cual usualmente se desarrolla dentro de las cuatro horas siguientes a la transfusión. No puede distinguirse clínicamente del síndrome de dificultad respiratoria del adulto u otras formas de lesión pulmonar aguda. Los síntomas usualmente mejoran en pocos días aunque signos pueden permanecer hasta 7 días (20,21).

Algunos autores sugieren que se desarrolla en dos etapas: inicialmente una condición predisponente como cirugía o infección libera citocinas y estimula a los neutrófilos a atacar el endotelio vascular particularmente en los capilares pulmonares y una segunda etapa en la cual los lípidos u otras citocinas o antígeno leucocitario o aloanticuerpos granulocíticos causan activación de neutrófilos y daño pulmonar (22).

2.3.3 Reacciones febriles

Las reacciones febriles han sido reportadas en una proporción que oscila entre 0.5 y el 3%, la reacción típica consiste en escalofríos seguido de fiebre, usualmente durante o dentro de las pocas horas de la transfusión. Cefalea, náuseas y vómito pueden ocurrir. Ocasionalmente la reacción puede ser severa incluyendo síntomas pulmonares, pero usualmente estas reacciones son leves.

La aloinmunización a antígenos leucocitarios y plaquetarios es una de las causas más comunes de reacciones febriles. Otra causa de esta reacción es la transfusión de citoquinas que se han desarrollado durante el almacenamiento del producto (3).

2.3.4 Infección

El proceso de congelación inactiva las bacterias. La contaminación bacteriana y crecimiento con producción de endotoxinas antes de congelamiento es poco común y no se ha reportado en los últimos 5 años en UK (11).

La remoción de componentes celulares, también remueve bacterias asociadas, la mayoría de parásitos (excepto *Trypanosoma cruzi*) y virus asociados a células, pero no virus libres como virus de la hepatitis A, B, C, VIH (23,24).

2.3.5 Coagulación Intravascular Diseminada

Ocurre por presencia de injurias vasculares, toxinas, pérdidas masivas de sangre, sépsis, entre otras, las cuales disparan mecanismos hemostáticos, produciendo sangrado microvascular y trombosis microangiopática. Todos los factores de coagulación son depletados principalmente fibrinógeno, factor V, factor VIII y XIII.

El tratamiento de la causa subyacente es la piedra angular del manejo, aunque el soporte transfusional puede ser necesario, la indicación precisa es durante la presencia de sangrado asociando plaquetas y crioprecipitados.

2.3.6 Purpura Trombocitopénica Trombótica (PTT)

Muchos pacientes con PTT tienen test para factores de coagulación normales o casi normales, unos pocos pacientes presentan hallazgos similares a paciente con CID, las manifestaciones neurológicas son indicativas de un deterioro serio, se ha demostrado que estos pacientes son deficientes de la enzima metaloproteinasa resultado de la acumulación de Factor de Von Willebrand el cual dirige el exceso de activación plaquetaria y su posterior consumo (3,23).

La piedra angular del tratamiento es intercambio plasmático con lo cual disminuyo notoriamente la mortalidad (23).

2.3.7 Sobrecarga de volumen

La hipervolemia es una forma de reacción transfusional que debe ser considerada en pacientes que además de tener antecedentes de patología cardiaca, presente durante la transfusión cefalea severa, taquicardia, falla cardiaca u otros síntomas de sobrecarga hídrica, a menos que el paciente presente hemorragia activa, la sangre no debe ser infundida rápidamente ya que el aumento agudo del volumen intravascular excede la capacidad del sistema cardiovascular para compensar la carga adicional (23,25).

El tiempo prolongado de almacenamiento de los productos sanguíneos afecta tanto la supervivencia así como su función y la transfusión de anticuerpos dirigidos contra los granulocitos y antígenos leucocitarios humano (HLA) de los leucocitos, además de las sustancias biológicamente activas afecta los resultados clínicos de los pacientes, para evitar estos resultados se recomienda almacenar estos productos por un tiempo menor a dos semanas aunque esta recomendación se hace más específicamente para almacenamiento de glóbulos rojos, pero indicando que los aditivos utilizados así como el almacenamiento de los hemoderivados a -80°C podría evitar la presencia de eventos adversos asociados con la transfusión de productos sanguíneos(23).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores asociados al desarrollo de reacciones adversas transfusionales con Plasma Fresco Congelado en la Fundación CardioInfantil-Instituto de Cardiología durante los años 2008-2010.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar y caracterizar los eventos adversos que se presenta con el uso de PFC en la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología (FCI-IC) durante el periodo mencionado.

4. METODOLOGIA

4.1 DISEÑO

Estudio observacional analítico de tipo Casos y Controles.

4.2 MUESTREO

El muestreo se realizó de la siguiente manera: Casos y controles se seleccionaron a partir de la base de datos del Banco de Sangre de FCI-IC. Se identificaron aquellos que cumplieron con los criterios de selección para los casos. Para el caso de los controles, estos fueron aquellos sujetos que habiendo sido transfundidos en un lapso de hasta 14 días antes o después de cada caso, no presentaron una RAT en un lapso de 5 días posteriores a la transfusión, siendo esto verificado en los registros del banco de sangre o en la historia clínica.

4.3 POBLACIÓN DE REFERENCIA

Pacientes adultos mayores de 18 años transfundidos con plasma fresco congelado.

4.4 POBLACIÓN ACCESIBLE

Pacientes adultos mayores de 18 años transfundidos con plasma fresco congelado en la FCI-IC durante los años 2008-2010.

4.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE CASOS

- Hombres y mujeres mayores de 18 años
- Presentar una patología médica o quirúrgica que requiera transfusión
- Presentar efecto adverso de algún tipo durante o post transfusión
- Paciente hospitalizado en la FCI durante la transfusión.

4.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN CASOS

- Paciente con transfusiones masivas (transfusión simultánea de glóbulos rojos y plasma fresco congelado).
- Haber sido transfundido en los dos días previos en otra institución antes de ingresar a la FCI-IC.

4.7 CRITERIOS DE INCLUSIÓN CONTROLES

- Hombres y mujeres mayores de 18 años
- Presentar una patología médica o quirúrgica que lleve a una transfusión

- Pacientes que no hayan presentado efecto adverso
- Paciente hospitalizado en la FCI durante la transfusión.

4.8 CRITERIOS EXCLUSIÓN CONTROLES

Similar al de los casos

4.9 TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra se calculó de la siguiente manera: Se identificaron varios potenciales factores de riesgo para reacción adversa transfusional (RAT) a partir de la literatura publicada. Para minimizar la posibilidad de no encontrar factores de riesgo por bajo poder estadístico, se identificó el factor de riesgo para RAT reportado con menor frecuencia. Este factor identificado fue el de tener un periodo mayor de 30 minutos de descongelación y aplicación del plasma (en contraposición a un periodo menor de 30 minutos de descongelamiento y aplicación – variable de tiempo dicotomizada), el cual se cuantificó a partir de los registros del Banco de Sangre como de 20% entre los pacientes expuestos a transfusión. Esto determinó el tamaño de la muestra. Para detectar ORs de 2,5 o mayores para variables con frecuencia de manifestación en los pacientes sometidos a transfusión de 20% o más, asumiendo un error de tipo I del 5%, poder estadístico del 80% con relación de casos vs controles 1:3, se consideró que el estudio necesitaba aproximadamente 180 controles y 60 casos. Se dispuso de una muestra final de 59 casos y 177 controles.

4.10 DEFINICIÓN DE CASO

Presencia de reacción adversa transfusional a Plasma Fresco Congelado durante el periodo del estudio definido por los siguientes criterios:

- Reacciones alérgicas
- Reacciones febriles
- Edema pulmonar no cardiogénico
- Sobrecarga volumen
- Coagulación Intravascular Diseminada (CID)
- Purpura Trombocitopénica Trombótica (PTT)

Estos casos fueron identificados a partir del registro de eventos adversos transfusionales de la FCI, aspecto que se encuentra protocolizado. Posteriormente se tomó el número de la historia y se registraron los datos pertinentes en la base de datos del estudio.

4.11 DEFINICIÓN DE CONTROL

Paciente quien no presentó reacción adversa transfusional a Plasma Fresco Congelado durante el periodo del estudio. Los controles fueron personas que habiendo recibido transfusión de plasma fresco congelado y cumpliendo los criterios de selección del estudio, no presentaron reacción adversa transfusional de acuerdo a los criterios descritos. Para parearlos se escogieron los tres controles más cercanos en tiempo a la fecha en que se presentó cada evento adverso transfusional, aunque sin tener en cuenta sexo o edad. Cuando dos casos estuvieron cerca temporalmente, se buscaron acumulativamente controles posteriores en tiempo. Los datos obtenidos fueron consignados en la ficha de registro para tal fin (ver anexo A).

4.12 VARIABLES

Se analizaron las siguientes variables:

Tabla 1. Descripción de Variables a Analizar

TIPO DE VARIABLE	NOMBRE	ESCALA DE MEDICION	DEFINICIÓN	CODIFICACIÓN
Independiente	Edad	Cuantitativa razón		Número de años
Independiente	Sexo	Cualitativa nominal	Género	1= hombre 2= mujer
Independiente	Modo de descongelamiento	Cualitativa nominal	Forma de realización proceso de descongelación PFC	Horno seco= 1 Horno Microondas= 2 Baños de agua= 3
Independiente	Tiempo transcurrido entre descongelamiento y transfusión	Cuantitativa Continua	Tiempo transcurrido entre el descongelamiento e inicio de la transfusión	1=> 30 minutos 2=< 30 minutos
Independiente	Tiempo de almacenamiento	Cuantitativa Continua	Tiempo transcurrido entre la producción y descongelamiento	1= < 2 semanas 2=> 2 semanas
Independiente	Número de unidades transfundidas	Cuantitativa Discreta	Cantidad de unidades de PFC transfundida	1=> 6 unid 2=< 6 unid
Independiente	Sepsis	Cualitativa nominal	Criterios de SIRS mas proceso infeccioso definido o sospechado	1=Si 2=No
Independiente	Enfermedades	Cualitativa nominal	Patologías asociadas	1=Si

	concomitantes		a su diagnostico hospitalario	2=No
Dependiente	Reacciones adversas	Cualitativa nominal	Formato de registro de reacciones adversas transfusionales Banco de Sangre FCI-IC	1=Si 2=No 3=Cual ----
Dependiente	Tipo de reacción adversa	Cualitativa nominal	Formato de registro de reacciones adversas transfusionales Banco de Sangre FCI-IC	1=Reacciones alérgicas 2=Reacciones febriles 3=Edema pulmonar no cardiogénico 4=Sobrecarga volumen 5= CID 6=PTT 7 =Otro
Independiente	Sexo del donante	Cualitativa nominal	Genero	1= Hombre 2= Mujer
Independiente	Paridad (donante)	Cuantitativa Discreta	Número de hijos tenidos a termino	1= numero____ 2=

4.13 HIPÓTESIS NULA

Al comparar pacientes que presentaron reacción adversa transfusional con Plasma Fresco Congelado versus paciente que no presentaron reacción adversa transfusional con Plasma Fresco Congelado no existe asociación entre la presencia de evento adverso y factores considerados de riesgo para reacción transfusional .

4.14 HIPÓTESIS ALTERNA

Al comparar pacientes que presentaron reacción adversa transfusional con Plasma Fresco Congelado versus paciente que no presentaron reacción adversa transfusional con Plasma Fresco Congelado si existe asociación entre la presencia de evento adverso y factores considerados de riesgo para reacción transfusional .

4.15 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Con base en los registros de eventos adversos transfusionales que se encuentran consignados en el Banco de Sangre de la FCI-IC, se obtuvo la información pertinente en relación a la edad del paciente, sexo, tiempo transcurrido desde el descongelamiento y posterior transfusión, modo descongelamiento de Plasma Fresco Congelado hornos seco vs horno microondas vs baños de agua, tiempo de almacenamiento de las unidades de PFC, número de unidades transfundida, presencia de sépsis , el tipo de reacción adversa presentada por el paciente, así como datos del donante del plasma, que presentó reacción adversa y se complementó con los datos de la historia clínica en relación a las comorbilidades, los cuales alimentaron una base de datos diseñada para el estudio, posteriormente se analizaron usando el paquete estadístico SPSS Versión 17.0. Esta información fue recolectada por el investigador principal.

4.16 MATERIALES Y MÉTODOS

Realizados los formularios se recolectó la información revisando los formatos de reacciones adversas transfusionales del Banco de Sangre de la FCI-IC de los pacientes que presentaron reacciones adversas y cumplieron con esta definición.

4.17 PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Para la descripción de las variables de tipo categórico, se realizó cálculo de porcentajes. Para la descripción de variables numéricas, se calcularon medianas como medidas de tendencia central, acompañadas del rango (mínimo y máximo) para dar información acerca de la dispersión de los datos.

Para la realización del análisis, se calcularon los ORs respectivos mediante pruebas de contingencia tipo tabla de nxn, informando los respectivos intervalos de confianza al 95% y calculando la asociación estadística mediante pruebas de Chi2 o test exacto de Fisher, según sea pertinente.

Para la comparación entre variables cuantitativas, se determinó la significancia de la diferencia mediante prueba t de Student o Mann Withney, dependiendo del ajuste del comportamiento de los datos a la distribución normal de probabilidades. La bondad de ajuste se evaluó utilizando la prueba de Kolmogorov Smirnov. Toda diferencia significativa al 0.05 fue aceptada como estadísticamente importante.

4.18 ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo a la resolución 8430 de 1993, este es un estudio de riesgo inferior al mínimo. No se hará intervención de los pacientes.

Confidencialidad de los pacientes. No se incluirá información que permita la identificación plena de los pacientes.

Base de datos con copia de seguridad. Se guardarán los formatos de forma segura en el departamento de investigaciones

Este estudio contó con la aprobación del comité de ética de la Fundación CardioInfantil-IC.

5. RESULTADOS

Se revisaron 236 registros de soporte transfusional de los pacientes del Banco de Sangre de la Fundación CardioInfantil entre el 1 de enero de 2008 y 31 de diciembre de 2010.

Tabla 2. Descripción general. Variables Categóricas.

Nombre de la Variable	Alternativas	Frecuencia	Porcentaje
Descriptivos para el total de la muestra de estudio			

Sexo	Hombre	138	58.5
	Mujer	98	41.5
Forma de descongelamiento	Horno seco	213	90.3
	Baños de agua	23	9.7
Tiempo de descongelamiento	Mas de 30 minutos	124	52.5
	Menos de 30 minutos	112	47.5
Tiempo de almacenamiento	Menos de dos semanas	89	37.7
	Mas de dos semanas	147	62.3
Número de unidades transfundidas	6 o mas	53	22.5
	Menos de 6	183	77.5
Sepsis	Si	43	18.2
DM	Si	50	21.2
HTA	Si	83	35.2
Enfermedad Coronaria	Si	48	20.3
Politransfundido	Si	99	41.9
Reacción Adversa	Si	59	25.0
Descriptivos para los pacientes con Evento Adverso solamente			
Reacción alérgica	Si	52	88.1
Reacción febril	Si	6	10.2
Edema pulmonar no cardiogénico	Si	0	0.0
Sobrecarga de volumen	Si	1	1.7
CID	Si	0	0.0
PTT	Si	0	0.0
Otra reacción adversa	Si	24	40.7

Según Tabla 2, se identifico mayor el número de hombres que mujeres, siendo el proceso de descongelamiento predominante en horno seco, y comorbilidades como hipertensión arterial, la de mayor presencia.

Tabla 3. Descripción general de acuerdo a sexo y comorbilidades.

CRITERIO	RAT		NO RAT		
	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	
SEXO	20	39	78	99	
EDAD	Promedio 52.4		60.53		
	Comorbilidades				
DIABETES	SI	5	5	14	26
	NO	15	34	64	73
SEPSIS	SI	2	2	17	23
	NO	18	37	61	76
TRANSFUSION PREVIA	SI	6	17	32	44
	NO	14	22	46	55

Tabla 4. Descripción general de acuerdo a sexo y RAT.

	Hombres	Mujeres
RAT	66.1%	33.9%
Reacción Febril	83.3%	16.7%
Reacción Alérgica	69.2%	30.8%
Otras reacciones	62.5%	37.5%
Reacción Unidades Externas	55%	45%

Según tablas 3 y 4, se observa que el sexo predominante entre casos y controles fue ser hombre, siendo la edad promedio menor en el grupo de casos así como el número de pacientes que recibieron transfusiones previas. Las reacciones adversas en general fueron mayores en hombres, siendo la reacción alérgica predominante, dentro de los eventos adversos se presentaron otras reacciones tales como cefalea, escalofríos, hipotensión, náuseas, eritema, cianosis disnea, hipertensión las cuales no fueron predominantes sino que se presentaron como síntomas asociados dentro de la reacción principal.

Tabla 5. Estadísticas descriptivas de las variables cuantitativas asociadas a los individuos de la muestra

N	Mediana	Mínimo	Máximo
236.0			
Edad en años	61.0	19.0	91.0
Tiempo de descongelamiento en minutos	34.5	2.0	180.0
Tiempo de almacenamiento en días	17.5	1.0	360.0
Número de unidades transfundidas	4.0	1.0	10.0
Número de unidades externas	0.0	0.0	7.0
Número de unidades de donante mujer	2.0	0.0	6.0

De acuerdo con los resultados de la Tabla 5, se identifica que el tiempo de descongelamiento fue menor con relación a bancos de sangre externos así como el tiempo

de almacenamiento, teniendo en cuenta el tiempo máximo de almacenamiento para las unidades de plasma fresco congelado (365 días), el promedio de unidades fue más de cuatro considerándose esta poca cantidad, siendo la mayoría de estas provenientes de donantes mujeres.

Para determinar la asociación entre variables dependientes de riesgo para diferentes reacciones trasfusionales, se realizaron análisis de contingencia en tablas de 2x2, cuyos resultados se presentan en la tabla 6 en forma de OR, IC 95% y la significancia de la diferencia mediante el estadístico indicado.

Tabla 6. Valores del OR, intervalos de confianza y significancia estadística de la prueba chi cuadrado para las relaciones entre las variables independientes y la presencia de reacciones adversas en forma individual y conjunta.

Variable Independiente	Variable Dependiente	OR	IC 95% LI	IC 95% LS	Pearson Chi-2 o Fisher sig.
Sexo	Reacción Adversa	1.54	0.83	2.84	0.17
	Reacción Alérgica	3.00	0.60	14.99	0.17
	Reacción Febril	2.79	0.30	25.71	0.33
Forma de descongelamiento	Reacción Adversa	2.38	0.68	8.31	0.16
	Reacción Alérgica				0.68
	Reacción Febril				0.72
Tiempo de descongelamiento	Reacción Adversa	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	Reacción Adversa	1.07	0.59	1.97	0.82
	Reacción Alérgica	0.43	0.09	2.14	0.26

	Reacción Febril	3.58	0.60	21.39	0.15
Número de unidades transfundidas	Reacción Adversa	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	Reacción Adversa	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	Reacción Adversa	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	Reacción Adversa	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	Reacción Adversa	0.64	0.29	1.41	0.26
	Reacción Alérgica	1.09	0.12	10.32	0.71
	Reacción Febril				0.35
Politransfundido	Reacción Adversa	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 6, se observó que la sépsis y diabetes actúan como factores protectores para ocurrencia de efectos adversos transfusionales, principalmente las relacionadas con reacciones alérgicas.

Para determinar si había diferencias entre las variables numéricas independientes y los desenlaces relevantes con respecto a reacciones adversas se hicieron comparaciones de medidas de tendencias central cuyas diferencias se establecieron mediante test t o Mann Withney de acuerdo a la pertinencia lo que se presenta en la tabla 7.

Tabla 7. Comparaciones de Promedios de Variables Independientes Numéricas de Acuerdo al desenlace de RAT.

Variable		N	Promedio	DE	Sig. del test de Levene	Sig. del t test
Reacción Adversa						
Edad en años	Si	59	52.441	17.386	0.285	0.002*
	No	177	60.531	15.815		
Tiempo de descongelamiento en minutos	Si	59	40.593	32.338	0.838	0.839
	No	177	41.678	36.528		
Tiempo de almacenamiento en días	Si	59	26.712	34.541	0.905	0.820
	No	177	25.503	35.684		
Número de unidades transfundidas	Si	59	3.864	1.717	0.150	0.097
	No	177	4.249	1.468		
Número de unidades externas	Si	59	0.678	1.665	0.102	0.452
	No	177	0.514	1.366		
Porcentaje de unidades externas	Si	59	0.146	0.338	0.186	0.563
	No	177	0.120	0.296		
Número de unidades de donante mujer	Si	52	2.365	1.415	0.865	0.881
	No	163	2.399	1.395		
Porcentaje de unidades de donante mujer	Si	52	0.637	0.275	0.764	0.078
	No	163	0.559	0.278		

Número de donantes mujeres	Si	52	2.365	1.415	0.796	0.925
	No	163	2.387	1.407		
Paridad de las donantes	Si	43	3.860	2.731	0.047	0.241*
	No	132	4.477	3.627		
Reacción Alérgica						
Edad en años	Si	52	52.154	17.161	0.579	0.733
	No	7	54.571	20.321		
Tiempo de descongelamiento en minutos	Si	52	38.577	30.213	0.184	0.194
	No	7	55.571	45.310		
Tiempo de almacenamiento en días	Si	52	28.269	36.295	0.351	0.350
	No	7	15.143	12.615		
Número de unidades transfundidas	Si	52	3.981	1.639	0.300	0.158
	No	7	3.000	2.160		
Número de unidades externas	Si	52	0.769	1.756	0.010	0.003*
	No	7	0.000	0.000		
Número de unidades de donante mujer	Si	45	2.511	1.440	0.114	0.059
	No	7	1.429	0.787		
Número de donantes mujeres	Si	45	2.511	1.440	0.114	0.059
	No	7	1.429	0.787		
Paridad de las donantes	Si	37	4.054	2.877	0.040	0.040*
	No	6	2.667	1.033		
Reacción Febril						
Edad en años	Si	6	56.500	4.324	0.005	0.150*
	No	53	51.981	18.255		
Tiempo de descongelamiento en	Si	6	49.833	53.184	0.013	0.660*

minutos						
Tiempo de almacenamiento en días	No	53	39.547	29.723		
	Si	6	28.333	44.541	0.295	0.905
Número de unidades transfundidas	No	53	26.528	33.759		
	Si	6	3.333	1.862	0.852	0.429
Número de unidades externas	No	53	3.925	1.708		
	Si	6	0.500	1.225	0.539	0.785
Porcentaje de unidades externas	No	53	0.698	1.716		
	Si	6	0.167	0.408	0.703	0.878
Número de unidades de donante mujer	No	53	0.144	0.334		
	Si	5	2.000	1.225	0.394	0.549
Porcentaje de unidades de donante mujer	No	47	2.404	1.439		
	Si	5	0.692	0.340	0.330	0.642
Número de donantes mujeres	No	47	0.631	0.271		
	Si	5	2.000	1.225	0.394	0.549
Paridad de las donantes	No	47	2.404	1.439		
	Si	5	4.600	1.817	0.398	0.526
	No	38	3.763	2.833		

*Se empleo prueba de Mann Withney, de acuerdo a la demostración de la homogeneidad de las varianzas.

De acuerdo con los resultados de la tabla 7, dentro de las reacciones adversas se observó que la edad fue menor en los casos, y las reacciones alérgicas están relacionadas con la presencia de plasmas provenientes de banco de sangre externo, de donantes mujeres y de

mujeres con un mayor número de gestaciones, no se encontró ninguna asociación con relación a las reacciones febriles.

6. DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio muestran que las reacciones alérgicas son más comunes en pacientes que recibieron plasma proveniente de donantes mujeres y dentro de este género, aquellas con mayor número de embarazos. Esto puede explicarse por la mayor cantidad de anticuerpos dirigidos contra los antígenos leucocitarios humano (HLA) y los antígenos de los neutrófilos en el suero de las donantes mujeres. Los antígenos granulocíticos han sido reportados en el 3% de mujeres embarazadas y en el 7,7 % de donantes mujeres (26,27), mientras que los anticuerpos dirigidos contra HLA han sido detectados en el 7.8, 14.6 y 26.3% de mujeres donantes con más de 1, 2 y 3 embarazos respectivamente (28,29). 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 les pudiera generar una reacción adversa a la transfusión de plasma. Este riesgo se incrementa con más de 3 unidades de plasma.

Nuestros resultados se correlacionan con el estudio realizado por Palfi et al (2001), quienes compararon las reacciones transfusionales en pacientes de UCI que recibieron plasma de mujeres multíparas vs. Nulíparas (29, 30, 31, 32, 33). Debido a que la mayor parte de la literatura en este aspecto se refiere a casos en relación al desarrollo de injuria pulmonar secundaria a la transfusión (TRALI), consideramos nuestros hallazgos como novedosos al demostrar esta relación.

En cuanto a las unidades externas de otros bancos de sangre como causal de reacciones alérgicas encontradas en el presente estudio, aunque no se puede documentar una diferencia clara entre un plasma y otro, se podría asumir que unos criterios de selección más laxos

en el momento de la donación o el tiempo de almacenamiento pudieran ser la causa de tener mayor predisposición a desencadenar una reacción adversa transfusional (RAT). Los diferentes métodos de descongelamiento ya sea con descongelador en seco (thermo®) u horno seco frente al descongelamiento con baño de agua no reporto diferencia estadísticamente significativa frente a presentar una RAT, sería motivo de otro estudio poder evaluar la calidad y los niveles de factores de coagulación en cada uno de los dos grupos y compararlo frente al número de unidades de PFC para poder alcanzar el nivel terapéutico en los tiempos de coagulación.

Actualmente se reconoce que ocurren múltiples eventos inmunológicos antiinflamatorios simultáneos y subsecuentes, antagonistas o paralelos durante el curso de la sépsis (32,34). Los estados antiinflamatorios pueden resultar en inmunosupresión y muerte por la incapacidad del sistema inmune de montar una adecuada defensa contra las infecciones. En el paciente séptico el desequilibrio inmune conlleva a un incremento de citoquinas inicialmente pro inflamatorias tales como Interleuquina 1 (IL 1), IL 6 y factor de necrosis tumoral alfa (FNT), 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 (35). El síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS), el cual abarca todos los eventos antiinflamatorios que ocurren en pacientes con sépsis, muestra que el estado inmunosupresor puede extenderse por días, meses o años seguidos, manifestándose en varias formas, una de estas es la inducción de apoptosis de leucocitos (33,34,35,36). Lo anterior explicaría el por qué los paciente con sépsis podrían encontrarse en menor riesgo de desarrollar una reacción adversa transfusional de plasma fresco congelado, tal como lo demostró nuestro estudio. Los reportes de la literatura son encontrados en relación a las anormalidades en el sistema inmune de los pacientes diabéticos, pero se ha demostrado alteración en la quimiotaxis, adhesión o alteración de la

fagocitosis, así como defectos en la respuesta humoral dados por la respuesta a anticuerpos y alteración de la opsonización. Muy poco se conoce sobre los mecanismos moleculares por los cuales la diabetes produce estos efectos (37), que puedan explicar los hallazgos encontrados en nuestro estudio.

Dentro de las fortalezas del estudio se puede mencionar que por la naturaleza de los registros hay un control adecuado de sesgos, siendo los registros de los factores de riesgos retrospectivamente verificables tanto en historias clínicas como en registros del banco de sangre FCI, por lo que es poco probable que se hubiese hecho mala asignación del caso dado que son búsquedas activas. Como debilidad se debe mencionar el hecho que al ser un estudio de casos y controles solo se pueden realizar hipótesis con plausibilidad biológica, por lo tanto se requieren estudios de mayor poder estadísticos que confirmar causalidad.

7. CONCLUSIONES

Los resultados del presente trabajo de investigación establecen que recibir plasma proveniente de unidades externas, así como provenientes de mujeres y dentro de estas con multiparidad se asocia con mayor riesgo de reacciones adversas transfusionales, lo que plantea la necesidad de implementar estrategias que nos permitan minimizar el riesgo de nuevos eventos adversos, principalmente limitando la donación proveniente de mujeres multíparas en pacientes con factores de riesgo dado por la edad o que hayan presentado efectos adversos en anteriores oportunidades. En relación a las unidades provenientes de bancos externos es difícil determinar los factores que hayan influido en tal presentación, pero como estrategias podrían implementarse la exigencia de controles de calidad al banco y criterios más estrictos para la selección de donantes durante los convenios interadministrativos.

BIBLIOGRAFIA

1. Farr AD. The First Human Blood Transfusion. *Med Hist* 1980;24:143-162.
2. Moore S, A Brief History of the Early Years of Blood Transfusion at the Mayo Clinic: The First Blood Bank in the United States (1935) in *Transfusion Medicine Reviews* 2005;19: 241-45.
3. Greer J, Foerster J, Rodgers G, Paraskevas F, Glader B, Arber D, et al. Wintrobe's Clinical Hematology 12 ed. Vol 12. *Transfusion Medicine*. Philadelphia:2009 p. 672-721.
4. Harvey J, Harvey G. The Hazards of blood transfusion in Historical Perspective. *Blood*. 2008; 112:1229-39.
5. Diamond LK. A history of blood transfusion. In: Wintrobe MM, ed. *Blood, pure an eloquent*. New York: McGraw-Hill, 1980.
6. Keller-Stanislowski B. Haemovigilance System Reports of Serious Adverse Reaction between 1997-2007. *Transfusion Medicine* 2009; 19:340-49.

7. Otsubo H. Current Risk in Blood Transfusion in Japan. *Jpn J Infect. Dis.* 2008; 61: 427-33.
8. Middelburg, R, Van Stein, D, Zupanska, B, Uhrynowska M., Gajic O, Muñiz-Diaz E, et al. Female donors and transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 2010;50: 2447–54.
9. Wiersum-Osselton J, Middelburg R, Beckers E, Van Tilborgh A, Zijlker-Jansen P, Brand A, et al. Male-only fresh-frozen plasma for transfusion-related acute lung injury prevention: before-and-after comparative cohort study. *Transfusion* 2011;51:1278-83.
10. Strupp M, Dy A, White B, Notari J, Dodd E and Benjamin R, Effective reduction of transfusion-related acute lung injury risk with male-predominant plasma strategy in the American Red Cross (2006-2008). *Transfusion* 2010; 50: 1732–42.
11. Meléndez H, Zambrano M, Martínez X. Evaluación de adecuada indicación transfusional en un hospital universitario. *Rev. Col. Anest* 2007; 35:195-201.
12. Ministerio de la Protección Social. Política Nacional de Sangre. 2006.
13. Peñuela O, Beltrán M, Bermudez M, Rebollo S. Manual de Hemovigilancia. Instituto Nacional de Salud. Colombia 2010.

14. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. British Committee for Standards in Haematology. Blood Transfusion Task Force 2004.

15. Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components. Recommendation No R (95) 15 on the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components, Strasbourg, Council of Europe Press; 2008.

16. Practice parameter for the use of fresh frozen plasma , cryoprecipitate, and platelets. Administration practice guidelines development task force of the College American of Pathologist . JAMA 1994; 271:777-81.

17. Liumbruno G. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets Blood Transfus 2009; 7: 132-50.

18. Sihler K, Napolitano L. Massive Trasnfusion: New Insights. Chest 2009; 136;1654-67.

19. Perrota P, Snyder E. Non Infectious Complications of Transfusion Therapy. Blood Reviews 2001;15: 69-83.

20. Kleiman S,Caulfield T, Chan P, Davenport R, McFarland J,Mc phedran Mc et al. Toward an Understanding of Transfusion-related Acute Lung Injury Stament of a Consensus Panel. Transfusion 2004;44: 1774-89.

21. Silman C, Boshkov L, Mehdizadehkashi Z, Elzi D, Dichey W, Podlosky L, et al. Transfusion-related Acute Lung Injury: Epidemiology and Prospective Analysis of Etiologic Factor. *Blood* 2003;101:454-62.
22. Triulzy D. Transfusion – related Acuted Lung Injury. Current Concepts for the Clinician *Anesthesia & Analgesia* 2009;108: 770-76.
23. Valeri R, Ragno G. An approach to prevent the severe adverse events associated with transfusion of FDA-approved blood products. *Transf Apheres Sci.* 2010;42:223-33.
24. Adamson JW. New blood, old blood or no blood? (editorial) *N Engl J Med* 2008; 358:1295–6.
25. Lubenko A, Brough S, Garner SE. The incidence of granulocyte antibodies in female blood donors: results of screening by a flow cytometric technique. *Platelets* 1994;5:234-5.
26. Densmore TL, Goodnough LT, Ali S. Prevalence of HLA sensitization in female apheresis donors. *Transfusion*1999;39:103-6.
27. Miodrag P, Sören B, Ernerudh J and Gösta A. Randomized controlled trial oftransfusion-related acute lung injury: is plasma from multiparous blood donors dangerous? *Berlin Transfusion* 2001;41: 317-322.

28. 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.
29. 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.
30. Chapman C, Stainsby D, Jones H, Love E, Massey E, WinN, 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.
31. 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.
32. Tisha S, Deng W. Molecular and cellular aspects of sepsis-induced immunosuppression. *J Mol Med* 2008;86:495–506.
33. 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

34. Opal S, DePalo V. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000;117:1162–72
35. Reddy R, Chen G, Tekchandani P, Standiford T. Sepsis-induced immunosuppression: From bad to worse. *Immunol Res* 2001; 24:273-87.
36. William F. Carson I, Cavassani K, Dou Y, and. Kunkel S. Epigenetic regulation of immune cell functions during post-septic immunosuppression. *Epigenetics* 2011;6: 273-83.
37. 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

Anexo A: Formulario

NÚMERO HC:

NUMERO FORMULARIO:

Edad

Género Hombre 1 Mujer 2

Modo de descongelamiento:

1- Horno seco 2- Horno microondas 3- Baño agua

Tiempo transcurrido entre descongelamiento y transfusión:

1- Menor a 30 minutos 2- Mayor a 30 minutos

Tiempo de almacenamiento:

1- Menor a 2 semanas 2- Mayor a 2 semanas

Unidades plasma transfundida:

1- Menor 6 unidades 2- Mayor 6 unidades

Comorbilidades asociadas

Cual o cuales:

Reacción adversa presentada:

Cual o cuales:

Criterios de sépsis 1- Si 2- No

Genero del donante Hombre 1 Mujer 2

Paridad No aplica