

# Riesgo transfusional del uso de plasma femenino/masculino. Análisis y debate

Ana María Mejía Domínguez\*

Jefatura del Banco de Sangre, Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez. México, D.F.

## Resumen

Se ha relacionado con la lesión pulmonar aguda por transfusiones (transfusion-related acute lung injury [TRALI]), que es un síndrome caracterizado por dificultad respiratoria aguda después de la transfusión de componentes sanguíneos. La característica fisiopatológica de TRALI es un aumento de la permeabilidad microvascular pulmonar. Varios informes demuestran que la mayoría de los casos TRALI se precipitan por la transfusión de anticuerpos de donantes dirigidos contra antígenos humanos leucocitarios (HLA) o antígenos humanos de neutrófilos (HNA) expresada en la superficie de los neutrófilos de los del receptor. Esta interacción antígeno-anticuerpo se cree que causa la activación de los neutrófilos directamente y liberación de agentes citotóxicos, con el subsecuente daño endotelial y fuga capilar. Después de la transfusión de plasma se presenta un evento adverso importante no detectado. Algunos centros de sangre han limitado la recolección de plasma de las donantes mujeres que han tenido hijos, debido a su propensión a desarrollar anticuerpos anti-HLA después del embarazo.

**PALABRAS CLAVE:** TRALI. Plasma masculino. Plasma femenino. Hemovigilancia hospitalaria.

## Abstract

Transfusion-related acute lung injury (TRALI) is a syndrome characterized by acute respiratory distress following the transfusion of blood components. The pathophysiological hallmark of TRALI is increased pulmonary microvascular permeability. Several reports demonstrate that the majority of TRALI cases are precipitated by transfusion of donor antibodies directed against HLA (human leukocyte antigens) or HNA (human neutrophil antigens) expressed on the neutrophils' surface of the recipient. This antibody-antigen interaction is thought to directly cause neutrophils activation and release of cytotoxic agents, with subsequent endothelial damage and capillary leak. Following plasma transfusion is an important and underreported adverse event. Some blood centers have limited the collection of plasma from female donors due to their propensity for developing anti HLA antibodies after pregnancy.

**KEY WORDS:** TRALI. Male plasma. Female plasma. Haemovigilance.

## Introducción

### Uso e indicaciones del plasma

El PFC se emplea en varias circunstancias clínicas; las más trascendentes son:

- Como elemento de restitución del volumen sanguíneo en el recambio plasmático terapéutico, hiperleucocitosis con leucostasis en leucemia

aguda, tratamiento de la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) con la técnica de recambio plasmático, entre otras<sup>1</sup>.

- Como fuente de factores de coagulación en pacientes con coagulopatía por transfusión masiva.
- Como fuente de complejo protrombínico en pacientes con hipoprotrombinemia y hemorragia activa por dosis excesiva de anticoagulantes cumarínicos (p. ej. warfarina).
- En pacientes que en el preoperatorio de cirugía menor o mayor presentan resultados en las pruebas de protrombina (TPP) y/o de tromboplastina

### Correspondencia:

\*Ana María Mejía Domínguez

Juan Badiano n.º 1 y Belisario Domínguez

Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14080, México D.F.

E-mail: mejiana@cardiologia.org.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 13-09-2012

Fecha de aceptación: 20-09-2012

parcial activada (TPTa) mayores de 1.5 veces el testigo normal; en particular, para el TPP se recomienda el uso de reactivos que cuentan con certificación internacional de referencia (*International Normalized Ratio* [INR]).

- La transfusión de plasma es de utilidad en otras entidades clínicas como la coagulación intravascular diseminada y la insuficiencia hepática grave<sup>2,3</sup>.

### **Riesgo del daño pulmonar agudo asociado a transfusión**

Uno de los riesgos importantes de la transfusión del plasma observado durante su uso terapéutico es la sobrecarga del volumen sanguíneo, particularmente en los pacientes que reciben anticoagulantes y que son transfundidos según los resultados de las pruebas de laboratorio, durante el preoperatorio de cirugía menor o mayor. La recomendación de transfundir 10-20 ml/kg de peso corporal significa la corrección teórica de 25-50% del déficit de algunos factores del complejo protrombínico; el volumen plasmático aumenta en la misma proporción. Esto justifica el tomarlos en cuenta para evitar riesgos, particularmente cuando el paciente no está con hemorragia activa que afecta al volumen sanguíneo<sup>4</sup>. Otro riesgo atribuible a la transfusión de PFC es la insuficiencia respiratoria aguda o el TRALI. Estos casos se han relacionado con la transfusión de componentes de la sangre que tienen gran proporción de plasma<sup>5</sup>.

El riesgo de TRALI es teóricamente mayor cuando se transfunde gran cantidad de plasma, como en el caso de la transfusión masiva. Sin embargo, como esto ocurre frecuentemente en pacientes traumatizados, cirugías cardiovasculares, paradójicamente el plasma favorece una menor mortalidad y un menor riesgo de falla orgánica múltiple. En los pacientes no traumatizados, el riesgo de TRALI es casi tres veces mayor<sup>6-8</sup>.

### **Patogénesis**

#### **Lesión pulmonar aguda por transfusiones**

Se presenta un daño a la microvasculatura pulmonar; se ha referido una causa inmune en la mayoría de los casos y en la minoría por una causa no inmune<sup>9</sup>.

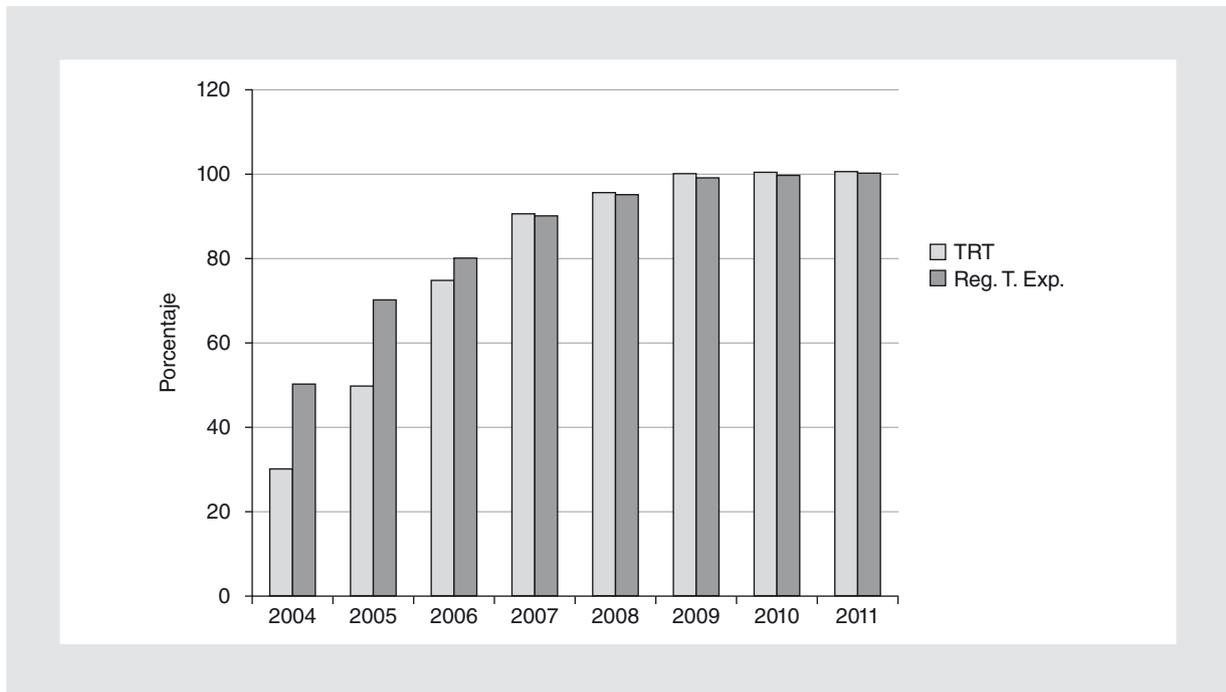
- En la causa inmune, se mencionan factores que están implicados: anticuerpos leucocitarios HNA, HLA clase I y II; los anticuerpos reactivos de los neutrófilos derivados de los donadores de sangre, y que las células del paciente tienen antígenos

para los anticuerpos procedentes del donador; el anticuerpo del donador tiene un blanco con el cual interactúa; se presenta una activación de los neutrófilos y también de los antígenos de leucocitarios humanos HLA-A2, y ante la presencia de anticuerpos anti-HLA clase II presentan activación de los monocitos que, subsecuentemente, activan a los neutrófilos abriendo la llave efectora en las células de la microvasculatura pulmonar y, consecutivamente, causan daño pulmonar agudo, provocando un choque respiratorio. En estudios experimentales se refiere una interacción entre el anticuerpo del donador y los neutrófilos del paciente (receptor de la transfusión)<sup>10-14</sup>.

- El mecanismo de TRALI no inmune. Algunos estudios indican que más del 20% no están asociados con anticuerpos leucocitarios. En la transfusión de concentrados eritrocitarios considerados como viejos, en el almacenamiento se presenta una acumulación de sCD40L, así como lípidos: araquidonato y 5-12-15 hidroxiaicoeicosotetraico, y aumento de citocinas: factor de crecimiento insulínico (IGF) BP-1, IGF-1, interleucina 8 (IL-8), interleucina 6 (IL-6), proteína monotóxica de monocitos 1 (MCP-1) y factor inhibidor de la migración de los macrófagos (MIF)<sup>15,16</sup>.

En algunas investigaciones de grupos de trabajo refieren una plataforma en la determinación anticuerpos anti-HNA; no se han realizado extensamente, y es una técnica laboriosa, HLA-A2, HLA clase II, donde son accesibles, pero no han definido el punto de corte<sup>17-20</sup>. Se ha encontrado que en las mujeres que han tenido embarazos favorece la presencia de anticuerpos HNA y anti-HLA<sup>21-23</sup>.

Existen reportes de un organismo del Reino Unido para la seguridad transfusional (SHOT), desde 1996, y que en la revisión de 2010 presenta evidencias para un programa y/o estrategia que favorezca la seguridad sanguínea, y hacen la recomendación del uso preferente de plasma de donador masculino para reducir el riesgo de TRALI y medidas para la reducción de leucocitos en los componentes sanguíneos, como es la leucorreducción<sup>24</sup>. En algunos países con alto desarrollo, como el Reino Unido, Canadá y EE.UU., el 95% del plasma que se usa es masculino<sup>22-24</sup>. Diversos países más han iniciado la estrategia de recolección de plasma en el donador masculino, ya que tiene una baja probabilidad de contener anticuerpos leucocitarios y anticuerpos a sus antígenos HLA, como estrategia para disminuir el riesgo del TRALI<sup>6,7,22,24,27,28</sup>.



**Figura 1.** Control de los registros transfusionales en el expediente. Hemovigilancia con el control de los registros transfusionales en el expediente (Reg. T. Exp.) y la revisión de la tarjeta de las reacciones transfusionales (TRT) en el Instituto Nacional de Cardiología.

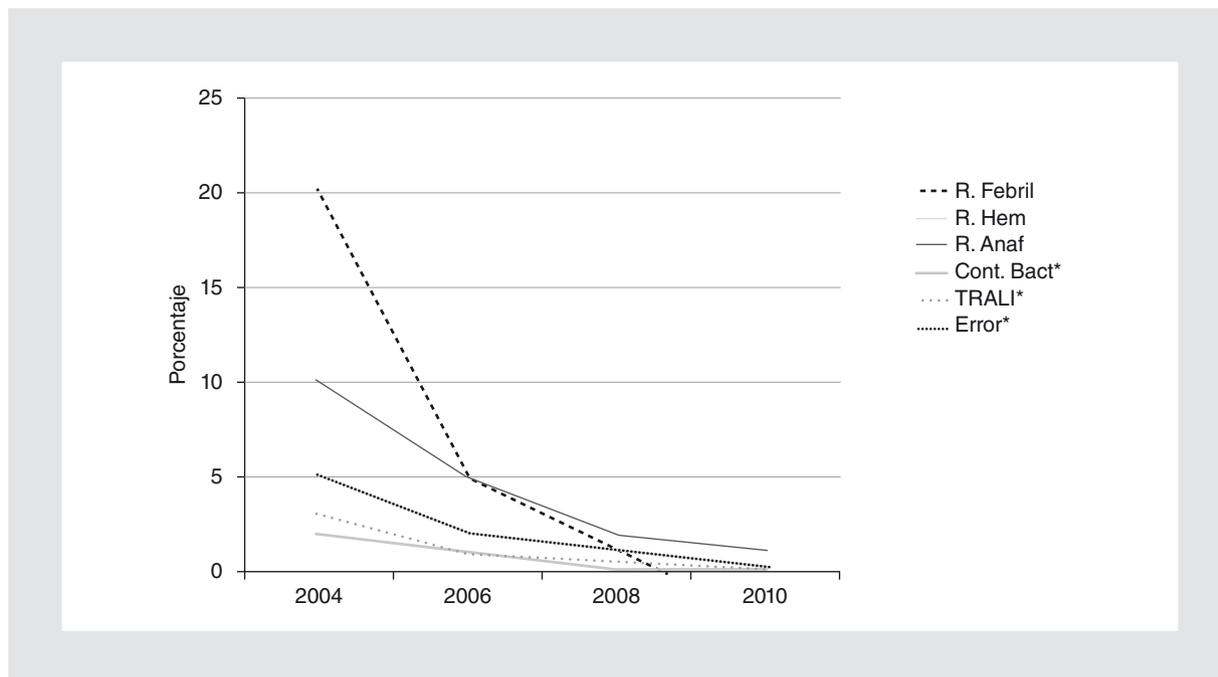
## Registro de eventos de lesión pulmonar aguda por transfusiones en México

En México no hay un programa nacional de hemovigilancia a la transfusión de los componentes sanguíneos y, por lo tanto, no se tienen a la fecha registros de casos de TRALI. Se encuentran en algunos centros hospitalarios, como el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el Hospital General de México, referencias de comunicación personal, así como en el Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez, en una revisión retrospectiva de 10 años, la referencia de 10 casos pero sin tener los registros completos, por lo que, desde 2008 a la fecha, se ha documentado un caso con la asociación y las características del cuadro clínico, pero sin la determinación de los anticuerpos antineutrófilos ni anti-HLA clase II. Se inició la estrategia de que para uso transfusional en todos los pacientes se usara plasma de donador masculino y con el control de que todos los componentes sanguíneos incluido el plasma son leucorreducidos. Se tienen completos los registros e instalado el programa de hemovigilancia a la transfusión y a la donación, con el control y la revisión de las tarjetas del registro de las reacciones transfusionales en el 99.5% y de su registro del 99.99% en el expediente clínico con auditorías internas, como se

ilustra en la figura 1, y en el análisis de las reacciones adversas a la transfusión, como se observa en la figura 2. La de tipo febril no hemolítica del 20% en el año 2004 se controla a menos del 1%, se implementa la leucorreducción predeposición de los componentes sanguíneos, y en la misma los casos asociados a TRALI; se disminuye la presencia de casos de TRALI, a través del uso de plasma de donador masculino a partir de 2008 hasta la fecha; nos encontramos con el proyecto de la determinación de los anticuerpos leucocitarios y de los anticuerpos anti-HLA clase II en donadores tanto masculinos como femeninos y conocer en la población mexicana su frecuencia.

## Discusión

Se ha relacionado con la transfusión con TRALI, que es un síndrome caracterizado por dificultad respiratoria aguda después de la transfusión de componentes sanguíneos. La característica fisiopatológica de TRALI es un aumento de la permeabilidad microvascular pulmonar. Varios informes demuestran que la mayoría de los casos TRALI se precipitan por la transfusión de anticuerpos de donantes dirigidos contra HLA o HNA, expresada en la superficie de los neutrófilos de los del receptor. Esta interacción antígeno-anticuerpo se cree que causa la activación de los neutrófilos directamente



**Figura 2.** Tipo de las reacciones transfusionales inmediatas. Reacciones adversas a la transfusión. Análisis del Banco de Sangre del Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez. R: reacción, febril, hemolítica, anafiláctica, contaminación bacteriana, TRALI y error.

y liberación de agentes citotóxicos, con el subsecuente daño endotelial y fuga capilar. Después de la transfusión de plasma se presenta un evento adverso importante no detectado. Algunos centros de sangre han limitado la recolección de plasma de las donantes mujeres que han tenido hijos, debido a su propensión a desarrollar anticuerpos anti-HLA después del embarazo<sup>21,22-26</sup>. Conviene, por lo tanto, evitar la prescripción preoperatoria de plasma en pacientes con INR de 2-4 sin sangrado activo evidente y reservar el plasma para transfusión durante el operatorio en el caso de que la magnitud de la hemorragia sea importante en la apreciación del cirujano y/o anesthesiólogo.

Recientemente, Roback, et al.<sup>4</sup> plantearon las guías para transfusión de PFC; para el efecto, las evidencias se graduaron en calidad y fortaleza en el grado de recomendación; para la transfusión de PFC pueden resumirse conforme a preguntas específicas:

- ¿Se debe emplear en pacientes traumatizados que requieren transfusión masiva? Recomendación (R) = se sugiere (evidencia moderada).
- ¿La relación PFC/CE en transfusión a pacientes traumatizados que la reciben en forma masiva debe ser de 1:3 o mayor? \*R = no se recomienda (evidencia baja).
- ¿Debe hacerse en pacientes quirúrgicos o traumatizados en ausencia de transfusión masiva? R = no se recomienda (evidencia muy baja).

- ¿Debe hacerse en pacientes que reciben anticoagulante (cumarínicos) que presentan hemorragia intracraneal? R = se sugiere (evidencia baja).
- ¿Debe hacerse para neutralizar el efecto anticoagulante en ausencia de hemorragia intracraneal? R = no se recomienda (evidencia muy baja)<sup>4</sup>.

## Conclusiones

La trascendencia clínica del riesgo de presentar TRALI obliga a evaluar el uso de los componentes sanguíneos como el plasma fresco y que su indicación sea, según las guías, la indicación bajo evidencias, así como, además, la implementación de un programa de hemovigilancia, teniendo los registros de las reacciones adversas a la transfusión, puede hacer un diagnóstico temprano y oportuno del TRALI y realizar el análisis en el plasma transfundido si procede de donador masculino o femenino, y realizar la determinación de los anticuerpos leucocitarios y antígenos anti-HLA clase II, la implementación de que el plasma para uso transfusional sea de donador masculino, así como

\*En estudios recientes se ha manejado que la relación PFC/CE en pacientes traumatizados que reciben transfusión masiva debe ser, como mínimo, 1:3 o mayor, para evitar el riesgo de una coagulopatía. Es importante destacar que, en opinión de los autores de las guías para la transfusión de PFC, estas no pretenden sustituir el juicio del clínico en pacientes o situaciones clínicas especiales<sup>3,4</sup>.

la implementación del uso de componentes sanguíneos leucorreducidos.

Hasta más del 30% del plasma puede sobrar; es conveniente, como un asunto de principios y valores, implementar las mejores prácticas transfusionales utilizando el plasma masculino y guardar el plasma femenino de las multíparas (como mínimo con dos o más embarazos) para la posibilidad de apoyar los programas de aprovechamiento para la producción de hemoderivados de origen industrial.

## Bibliografía

- Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, et al. Guidelines on the uses of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the apheresis applications committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher*. 2010;25:83-177.
- Rodríguez MH. Insuficiencia respiratoria pulmonar aguda y transfusión. En: Martínez J, D'Artote AL, eds. *Medicina transfusional*. Ediciones AM-MTAC; impreso en México 2012, p. 460-6.
- Guía para el uso clínico de la sangre. Publicación original de la Secretaría de Salud, la Asociación Mexicana de Medicina Transfusional A.C. y la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología. impreso en México, tercera edición enero 2007. Secretaría de Salud. p. 1-175.
- Roback JD, Caldwell S, Carson J, et al. Evidence based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion*. 2010;50:1227-39.
- Silliman CC, Fung YL, Ball BB, et al. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): current concepts and misconceptions. *Blood Rev*. 2009;23:245-55.
- Robillard P, Vik J, Hyson C. Trends in adverse transfusion events related to blood components reported to the Canadian Transfusion Transmitted Injuries Surveillance System 2002-2007. *Vox Sang*. 2010;99 Suppl 1:460.
- Robillard P, Nawej K, Chapdelaine A. Transfusion Associated Circulatory overload (TACO): the leading cause of transfusion associated fatalities in the Quebec Hemovigilance System. *Vox Sang*. 2010;99 Suppl 1:456-7.
- Davis A, Mandal R, Johnson M, et al. A touch of TRALI. *Transfusion*. 2008;48:541-5.
- Danielson C, Benjamin RJ, Mangano MM, Mills CJ, Waxman DA. Pulmonary pathology of rapidly fatal transfusion-related acute lung injury reveals minimal evidence of diffuse alveolar damage or alveolar granulocyte infiltration. *Transfusion*. 2008;48:2401-8.
- Middelburg RA, Van Stein D, Briet E, et al. The role of donor antibodies in the pathogenesis of transfusion-related acute lung injury: a systematic review. *Transfusion*. 2008;48:2167-76.
- Fung YL, Silliman CC. The role of neutrophils in the pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Transfus Med Rev*. 2009;23:266-83.
- Reil A, Keller-Stanislawski B, Gunay S, et al. Specificities of leucocyte alloantibodies in transfusion-related acute lung injury and results of leucocyte antibody screening of blood donors. *Vox Sang*. 2008;95:313-7.
- Lima J, Reddy Vishnu VB, Marques MB. System in neutrophil aggregates in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*. 2010;50:1427-8.
- Sachs UJ, Wasel W, Bayat B, et al. Mechanism of transfusion related acute lung injury induced by HLA class II antibodies. *Blood*. 2011; 117:669-77.
- Khan SY, Kelher MR, Heal JM, et al. Soluble CD40 ligand accumulates in stored blood components, primes neutrophils through CD40, and is a potential cofactor in the development of transfusion-related acute lung injury. *Blood*. 2006;108:2455-62.
- Tung JP, Fraser JF, Nataatmadja M, et al. Dissimilar respiratory and hemodynamic responses in TRALI induced by stored red cells and whole blood platelets. *Blood*. 2010;116:1112.
- Sakagawa H, Miyazaki T, Fujihara M, et al. Generation of inflammatory cytokines and chemokines from peripheral blood mononuclear cells by HLA class II antibody-containing plasma unit that was associated with severe on hemolytic transfusion reactions. *Transfusion*. 2007;47:154-61.
- Cooling L. Transfusion-related acute lung injury. *JAMA*. 2002;288:315-6.
- Toy P, Hollis-Perry KM, Jun J, et al. Recipients of blood from a donor with multiple HLA antibodies: a look back study of transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*. 2004;44:1683-8.
- Makar RS, Saidman SL, Stowell CP, et al. Analysis of cutoffs for screening sensitized blood donors for HLA alloantibodies using a cytometric microbead assay. *Transfusion*. 2011;51:166-74.
- Middelburg RA, Van Stein D, Zupanska B, et al. Female donors and transfusion-related acute lung injury: a case-referent study from the International TRALI Unisex Research Group. *Transfusion*. 2010;50:2447-54.
- Eder AF, Herron RM Jr, Strupp A, et al. 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.
- Nakazawa H, Ohnishi H, Okazaki H, et al. Impact of fresh-frozen plasma from male-only donors versus mixed-sex donors on postoperative respiratory function in surgical patients: a prospective case-controlled study. *Transfusion*. 2009;49:2434-41.
- SHOT Annual Report Manchester 2009. TRALI investigations 2009-2011. *ISBT Sci Ser*. 2011;6:206-11.
- Triulzi DJ, Kleinman S, Kakaiya RM, et al. The effect of previous pregnancy and transfusion on HLA alloimmunization in blood donors: implications for a transfusion related acute lung injury (TRALI) risk reduction strategy 2009. *ISBT Sci Ser*. 2011;6:206-11.
- Tung JP, Fung YL, Nataatmadja M, et al. A novel *in vivo* ovine model of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Vox Sang*. 2011;100:219-30.
- Sweeney JD, Tavares M, Conti G, DeQuatro P, Nolette NL. Reduction in the use of FFP over a ten years period after implementing an educational and enforcement program. *Vox Sang*. 2010;99 Suppl 1:17.
- Santoso S, Sachs UJ. New insights in mechanisms of transfusion-related acute lung injury. *ISBT Sci Ser*. 2012;7:124-8.