

## Le trasfusioni di plasma fresco congelato e di piastrine sono associate allo sviluppo di danno polmonare acuto (Acute Lung Injury) nei pazienti con patologie mediche critiche\*

Hasrat Khan, MD; Jon Belsher, MD; Murat Yilmaz, MD;  
Bekele Afessa, MD, FCCP; Jeffrey L. Winters, MD; S. Breannan Moore, MD;  
Rolf D. Hubmayr, MD, FCCP; Ognjen Gajic, MD, FCCP

**Background:** L'emotrasfusione è da tempo identificata come un fattore di rischio per il danno polmonare acuto (ALI)/ARDS. Nessuno studio ha tuttora valutato formalmente la trasfusione degli emocomponenti specifici come fattore di rischio per ALI/ARDS nei pazienti con patologia medica critica.

**Metodi:** In questo studio di coorte retrospettivo monocentrico sono stati studiati 841 pazienti consecutivi per lo sviluppo di ALI/ARDS. I pazienti che hanno ricevuto trasfusioni di emoderivati sono stati confrontati con quelli non emotrasfusi, utilizzando analisi univariate e multivariate di probabilità.

**Risultati:** Duecentonovantotto pazienti (35%) erano stati sottoposti ad emotrasfusione. I soggetti trasfusi erano più anziani (età media  $\pm$  DS)  $67 \pm 17$  anni contro  $62 \pm 19$  anni;  $p < 0,001$ ) e avevano un punteggio APACHE III (acute physiologic and chronic health evaluation) più elevato ( $74 \pm 72$  contro  $58 \pm 23$ ;  $p < 0,001$ ) rispetto a chi non aveva ricevuto trasfusioni. ALI/ARDS si è manifestata più frequentemente in soggetti emotrasfusi (25% contro 18%;  $p < 0,025$ ). Diciassette pazienti sono stati sottoposti a trasfusioni massive di emazie concentrate (RBC) (cioè,  $> 10$  unità di sangue trasfuse in 24 ore) e, di questi, 13 hanno ricevuto inoltre plasma fresco congelato (FFP) e 11 sono stati trasfusi con piastrine. Dopo correzione per la probabilità di trasfusione ed altri fattori di rischio per ALI/ARDS, ogni emotrasfusione è risultata associata allo sviluppo di ALI/ARDS (odds ratio [OR], 2,14; intervallo di confidenza [IC] del 95%, da 1,24 a 375). Tra i pazienti che avevano ricevuto trasfusioni di un singolo emocomponente, ALI/ARDS si sviluppava più frequentemente in chi aveva ricevuto FFP (OR 2,48; IC al 95%, da 1,29 a 4,74) e piastrine (OR, 3,89; IC del 95%, da 1,36 a 11,52) rispetto a chi aveva ricevuto solo RBC (OR, 1,39; IC del 95%, da 0,79 a 2,43).

**Conclusioni:** L'emotrasfusione si associa ad un aumentato rischio di sviluppo di ALI/ARDS nei pazienti medici con patologia critica. Il rischio è più elevato per le trasfusioni di emoderivati ad elevato contenuto di plasma, FFP e piastrine, piuttosto che per RBC.

(CHEST Edizione Italiana 2007; 3:36-42)

**Parole chiave:** studio di coorte; plasma fresco congelato; piastrine; edema polmonare; fattore di rischio; danno polmonare acuto correlato ad emotrasfusione

**Abbreviazioni:** ALI = danno polmonare acuto (acute lung injury); APACHE = acute physiologic and chronic health evaluation; IC = intervallo di confidenza; EPC = edema polmonare cardiogeno (idrostatico); DIC = coagulazione intravascolare disseminata (disseminated intravascular coagulation); FFP = plasma fresco congelato (fresh frozen plasma); INR = international normalized ratio; MICU = terapia intensiva medica (medical ICU); OR = odds ratio; TRALI = danno polmonare acuto correlato ad emotrasfusione (transfusion related acute lung injury).

La trasfusione massiva, definita arbitrariamente come  $>10$  e fino a 15 U di sangue trasfuse nelle 24 h,<sup>1,2</sup> è da tempo identificata come fattore di rischio

per danno polmonare acuto (ALI)/ARDS.<sup>1,3,4</sup> Così come le condizioni associate all'emotrasfusione, come trauma o sepsi, possono essere fattori importanti per

lo sviluppo di ALI/ARDS, anche gli emocomponenti trasfusi stessi potrebbero costituire fattori causali o contributivi. I seguenti due meccanismi sono stati implicati nello sviluppo di ALI/ARDS correlata a trasfusione: (1) trasferimento passivo di anticorpi antileucocitari da donatori alloimmunizzati;<sup>5</sup> (2) accumulo di modificatori di risposta biologica durante la conservazione degli emocomponenti.<sup>6</sup> La relazione tra emocomponenti specifici e lo sviluppo di ALI/ARDS non è stata ancora studiata formalmente, e l'ALI correlata a trasfusione (TRALI) era ritenuta un evento raro.<sup>7,8</sup> L'interesse per la TRALI è aumentato dopo i report della Food and Drug Administration, che identificano questa sindrome come la più comune causa di mortalità correlata a trasfusione negli Stati Uniti. In alcuni studi su pazienti traumatizzati,<sup>9,10</sup> sottoposti a ventilazione meccanica,<sup>11</sup> e in un successivo studio genetico<sup>12</sup> è stata evidenziata un'associazione fra trasfusione submassiva e ALI/ARDS. Gli obiettivi specifici del nostro studio sono stati i seguenti:

- Determinare se qualsiasi trasfusione sia indipendentemente associata allo sviluppo di ALI/ARDS nei pazienti medici con patologie critiche;
- Determinare quali specifici emocomponenti siano più comunemente associati ad ALI/ARDS.

#### MATERIALI E METODI

In questo studio di coorte retrospettivo monocentrico, tutti i pazienti ricoverati in terapia intensiva medica (MICU) in un arco di tempo predefinito sono stati seguiti per lo sviluppo di ALI/ARDS. I soggetti che avevano ricevuto trasfusioni di una qualsiasi emocomponente sono stati confrontati con quelli non trasfusi. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico della Mayo Clinic, e il consenso informato non è stato raccolto in accordo col Codice delle Norme Federali, articolo 46.116

Tutti i pazienti ricoverati nella MICU dell'Ospedale St. Mary, Mayo Clinic, Rochester, MN, a partire dal 19 marzo 2004 fino al 31 marzo 2005 sono stati valutati per i criteri di inclusione (Figura 1). Questa MICU è un reparto di terapia intensiva generale medica di 24 letti con circa 2.000 ricoveri all'anno, di cui circa il

15% sono per monitoraggi di basso rischio. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con edema polmonare (idrostatico o ALI/ARDS) al momento del ricovero in MICU e quelli con durata della degenza < 24 h.

La variabile prognostica primaria era lo sviluppo di ALI/ARDS, determinata secondo la definizione standard dell'American-European Consensus Conference<sup>13</sup> come segue:

- Ipossemia di nuova insorgenza o peggioramento di ipossiemia con un rapporto  $\text{PaO}_2/\text{frazione inspirata di ossigeno (FiO}_2\text{)} < 300 \text{ mm Hg}$ ;
- Infiltrati polmonari bilaterali di nuova insorgenza alla radiografia del torace;
- Pressione di incuneamento dell'arteria polmonare < 18 mm Hg e/o assenza di segni clinici di ipertensione atriale sinistra.

L'edema polmonare cardiogeno o idrostatico (EPC) era definito da una combinazione di caratteristiche (incluso il monitoraggio dell'emodinamica quando disponibile), come descritto nel nostro precedente lavoro.<sup>14</sup> Una frazione di eiezione < 45% è stata considerata disfunzione sistolica. La disfunzione diastolica è stata riportata semiquantitativamente (in una scala da + a +++) da ecocardiografisti esperti in base al rapporto velocità di flusso doppler transmitrale/velocità miocardica di doppler tissutale.

Le radiografie del torace quotidiane sono state valutate indipendentemente dai ricercatori di questo studio (intensivisti) in cieco rispetto alle variabili predittive. Ogni interpretazione discordante è stata risolta consensualmente dopo una dettagliata rivalutazione dell'Rx del torace e del referto radiologico. Al momento della valutazione della radiografia del torace i ricercatori non erano a conoscenza della storia trasfusionale del paziente.

Le informazioni riguardanti i dati demografici dei pazienti, la diagnosi di ammissione in MICU, la gravità della patologia, le variabili fisiologiche (come pressione arteriosa media, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria), i dati di laboratorio (ematocrito; creatinina, glicemia, albuminemia; pH; eccesso di basi; rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ), e l'esito alla dimissione dalla terapia intensiva e dall'ospedale sono stati raccolti prospettivamente dall'infermiere ed inseriti nel database dell'acute physiologic and chronic health evaluation (APACHE) III dell'Istituto.<sup>15</sup> Le caratteristiche dei database della MICU e APACHE III sono stati precedentemente descritti.<sup>16</sup> I fattori di rischio per ALI/ARDS presi in considerazione includevano emotrasfusioni, trasfusioni di emocomponenti singoli, sepsi, aspirazione ab ingestis, polmonite, intossicazione da farmaci, coagulazione intravascolare disseminata (DIC), pancreatite, abitudine all'alcol, fumo di sigaretta e fattori demografici. Ad eccezione dell'abitudine al fumo e dell'abuso alcolico, i fattori di rischio (comprese le trasfusioni) sono stati considerati solo se presenti 48 h prima dello sviluppo di ALI/ARDS.

È stata definita come emotrasfusione l'infusione di qualunque emocomponente contenente plasma, inclusi RBC, piastrine e plasma fresco congelato (FFP) o crioprecipitati. In questo studio è stata considerata trasfusione massiva l'infusione di più di 10 unità di emocomponenti in un periodo di 24 h. I filtri specifici sono stati utilizzati routinariamente, mentre i riscaldatori non sono sempre stati utilizzati. La leucodeplezione è stata implementata appieno durante la seconda metà dello studio. Il periodo a rischio per le trasfusioni è stato definito come le 48 h precedenti l'insorgenza di edema polmonare per il gruppo in studio (cioè, il gruppo ALI/ARDS), e da 48 h prima dell'ingresso in MICU fino a 24 h dalla dimissione per il gruppo controllo. La sepsi è stata definita secondo i criteri standard.<sup>17</sup> L'aspirazione ab ingestis è stata definita come l'aspirazione di contenuto gastrico nelle vie aeree testimoniata o fortemente sospettata. La polmonite è stata definita come la presenza di un nuovo infiltrato polmonare all'Rx torace con caratteristiche cliniche compatibili (cioè, almeno due sintomi di infezione delle basse vie aeree e reperti auscultatori di respiro alterato o rantoli localizzati).<sup>18</sup> L'abuso alcolico è stato definito come la nota o sospetta assunzione di più di tre bevande alcoliche al giorno riferita dai soggetti o dalle famiglie al momen-

\*Dal Department of Internal Medicine (Drs. Khan, Belsher, Yilmaz, Afessa, Hubmayr, and Gajic), Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, e dal Department of Laboratory Medicine and Pathology (Drs. Moore and Winters), Division of Transfusion Medicine, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN.

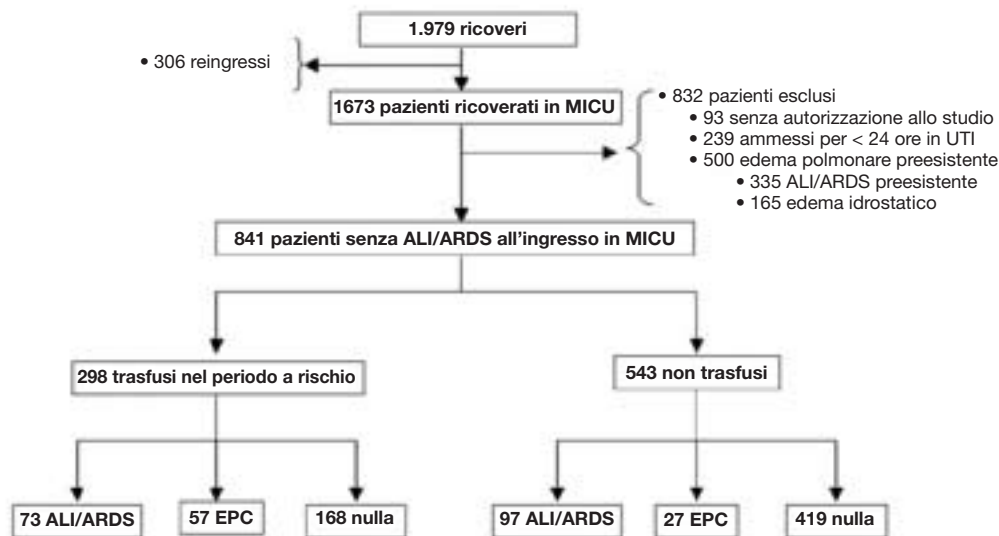
Questo studio è stato sostenuto in parte dal National Heart, Lung, and Blood Institute grant No. K23 HL78743-01A1.

Gli autori hanno riferito all'ACCP che non esistono conflitti di interesse significativi con le società/aziende ai cui prodotti o servizi si fa riferimento in questo articolo.

Manoscritto ricevuto il 20 dicembre 2006; revisione accettata il 1 marzo 2007.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians ([www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml](http://www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml)).

Corrispondenza: Ognjen Gajic, MD, FCCP, Mayo Clinic, 200 First St SW, Rochester, MN 55905; e-mail: [gajic.ognjen@mayo.edu](mailto:gajic.ognjen@mayo.edu) (**CHEST 2007; 131:1308-1314**)



Arruolamento dei pazienti dal 19 marzo 2004 al 31 marzo 2005

FIGURA 1. Diagramma di flusso che evidenzia la progressione dei pazienti nello studio di coorte.

to dell'ammissione in ospedale. L'abuso di tabacco è stato definito come storia di fumo di sigaretta nota in base al questionario standard somministrato al momento del ricovero in ospedale. La DIC è stata definita come trombocitopenia con elevati d-dimeri o prodotti di degradazione della fibrina in assenza di epatopatia significativa.<sup>19</sup> La pancreatite acuta è stata definita come presenza di biomarker (cioè amilasi e lipasi) in presenza di sintomatologia clinica di dolorabilità e distensione addominale.<sup>20</sup>

#### Analisi statistica

Le variabili continue e categoriche sono state confrontate utilizzando la somma dei ranghi di Wilcoxon, il test esatto di Fisher o il test del  $\chi^2$ , a seconda dell'adeguatezza. Le caratteristiche demografiche, quelle di base, i fattori di rischio per ALI/ARDS e le caratteristiche delle trasfusioni sono state confrontate tra i pazienti che erano stati esposti e quelli che non erano stati esposti alla trasfusione di emocomponenti. Il confronto è stato inoltre istituito tra i pazienti che hanno sviluppato ALI/ARDS e quelli che non l'hanno sviluppata, esclusi i soggetti colpiti da edema polmonare idrostatico. I fattori di rischio per ALI/ARDS sono stati considerati per i modelli di regressione logistica multivariata se (1) avevano significatività statistica nell'analisi univariata ( $p < 0,05$ ), (2) se avevano elevati odds ratio [ $\geq 2$ ]; oppure (3) se erano biologicamente plausibili. Sia i fattori associati alla probabilità di trasfusione (cioè il punteggio di probabilità) sia ad ALI/ARDS sono stati inclusi nell'analisi multivariata. A causa della colinearità, ciascun tipo di emocomponente (cioè RBC, FFP e piastrine) è stato incluso anche in modelli logistici separati. Oltre che i fattori di rischio non trasfusionali, ogni modello contiene una probabilità di trasfusione degli specifici emoderivati. Per tutte le analisi è stato utilizzato lo stesso software di elaborazione statistica (JMP, versione 6.0; SAS Institute; Cary, NC).

## RESULTATI

Sono stati analizzati millenovecentosettantanove ricoveri in MICU, includendo 1.673 pazienti, di cui 306 erano stati precedentemente ricoverati (Figura 1). Sono stati inclusi nello studio ottocentoquaran-

tuno pazienti, di cui 298 sono stati trasfusi durante il periodo a rischio. ALI/ARDS è insorta in 170 pazienti (20%), in un tempo mediano di 7,4 h (range interquartile da 2,8 a 27) dopo l'ingresso in MICU. Di questi pazienti, solo 18 hanno sviluppato ALI e 152 ARDS.

Le caratteristiche demografiche dei soggetti e quelle di base della coorte, separate per i pazienti che sono stati trasfusi e quelli che non lo sono stati, sono mostrate in Tabella 1. I pazienti trasfusi erano più anziani e con patologia più grave, come indicato da un più elevato punteggio APACHE III e da ematocrito più basso, conta piastrinica più bassa e INR (international normalized ratio) più elevato. Sia ALI/ARDS (25% contro 18% rispettivamente;  $p = 0,025$ ) che l'edema polmonare idrostatico (19% contro 5% rispettivamente;  $p < 0,001$ ) sono stati più frequenti nei pazienti trasfusi. Il cateterismo dell'arteria polmonare è stato eseguito su 65 pazienti (8%), di cui 33 sono stati colpiti da ALI/ARDS, 14 da EPC e 18 da altra patologia. La mortalità intraospedaliera (17% contro 11%, rispettivamente;  $p = 0,022$ ) e la durata del ricovero in terapia intensiva (durata media del ricovero 3,8 contro 3,3 giorni, rispettivamente;  $p = 0,007$ ) sono state significativamente più elevate nel gruppo trasfusione. Dei pazienti trasfusi, l'88% hanno ricevuto RBC, 41% FFP e 14% piastrine. Solo 10 soggetti sono stati trasfusi con crioprecipitati. Dei 17 pazienti trasfusi massivamente con RBC (più di 10 unità di emocomponenti nelle 24 h), 13 (76%) sono stati trasfusi anche con FFP e 11 (65%) con piastrine. Il motivo della trasfusione di RBC è stato sanguinamento attivo nel 58% dei casi, anemia nel 37% e altre condizioni nel 5%. Il motivo della trasfusione di FFP è stato un sanguinamento attivo nel 52% dei pazienti, prima di una procedura invasiva nel 31% e altre condizioni nel 17%. Il motivo della

**Tabella 1—Caratteristiche di base dei pazienti della MICU divisi per presenza di trasfusione\***

Caratteristiche	Gruppo trasfuso (n = 298)	Gruppo non trasfuso (n = 543)	Valore di p
Età (anni)	67 ± 17	62 ± 19	< 0,001
Sesso femminile	130 (44)	246 (45)	0,639
Punteggio APACHE III	74 ± 32	58 ± 23	< 0,001
Ematocrito	26,3 ± 5,2	34,6 ± 5,4	< 0,001
INR	1,6 (1,1–2,8)	1,1 (1,0–1,2)	< 0,001
Conta piastrinica	133 (77–195)	175 (125–246)	< 0,001
Fumo	217 (73)	382 (70)	0,474
Consumo d'alcol	88 (33)	141 (30)	0,458
Epatopatia	26 (9)	12 (2)	< 0,001
Diabete	63 (21)	104 (19)	0,527
Sepsi	100 (34)	134 (25)	0,008
Aspirazione ab-ingestis	31 (10)	44 (8)	0,312
Polmonite	46 (15)	132 (24)	0,003
DIC	16 (5)	8 (1)	0,002
Pancreatite	8 (3)	21 (4)	0,433
Intossicazione da farmaci	1 (0,3)	57 (11)	< 0,001

\*I valori sono forniti come media ± DS, N° (%) o mediana (range interquartile) se non altrimenti specificato.

trasfusione di piastrine è stato un sanguinamento attivo nel 35% dei soggetti, prima di una procedura invasiva nel 52% e altre condizioni nel 13%.

La Tabella 2 evidenzia il confronto della gravità della patologia, delle trasfusioni e altri fattori di rischio per ALI/ARDS tra i pazienti della MICU che hanno

sviluppato ALI/ARDS e quelli che non l'hanno sviluppato, esclusi i pazienti in cui è insorto EPC. La probabilità di ricevere trasfusioni era predetta da un più elevato punteggio APACHE III, dall'età più avanzata, da un ematocrito più basso, da una conta piastrinica inferiore e da un INR più elevato (Tabella 3).

All'analisi multivariata, dopo correzione per la probabilità di trasfusione e altri fattori di rischio per ALI, ogni tipo di trasfusione è risultata essere un fattore di rischio indipendente per ALI/ARDS (Tabella 4). Considerando gli emocomponenti presi individualmente, ALI/ARDS era manifestata più frequentemente in chi aveva ricevuto FFP e piastrine piuttosto che nei soggetti trasfusi solo con RBC (Tabella 5). Una risposta dose-dipendente è stata riscontrata per ciascun emocomponente (Figura 2).

Dopo correzione, l'analisi del periodo seguente all'inizio dell'utilizzo di unità leucodeplete non ha rilevato una riduzione significativa dell'incidenza di ALI/ARDS (OR 0,85; IC del 95%, da 0,55 a 1,32). Confrontati con i soggetti che non hanno manifestato edema polmonare, i pazienti con ALI/ARDS hanno avuto una mortalità intraospedaliera più elevata (33% contro 8%, rispettivamente; p < 0,001) e una maggior durata del ricovero in terapia intensiva (durata media del ricovero 6,2 contro 2,6 giorni, rispettivamente; p < 0,001). Dopo correzione per la mortalità predetta dal punteggio APACHE III, la comparsa di ALI/ARDS si è associata ad un aumentato rischio di morte intraospedaliera (OR 2,69; IC del 95%, da 1,60 a 4,49).

**Tabella 2—Caratteristiche di base dei pazienti con e senza ALI/ARDS\***

Caratteristiche	Gruppo ALI/ARDS (n = 170)	Gruppo senza edema (n = 587)	Valore di p
Età (anni)	63 ± 18	64 ± 18	0,291
Punteggio APACHE III	82 ± 31	58 ± 23	< 0,001
Sesso femminile	78 (46)	252 (43)	0,495
Consumo d'alcol	51 (35)	158 (30)	0,315
Fumo	132 (78)	406 (69)	0,035
Ematocrito	29 (25–34)	31 (26–37)	0,016
INR	1,4 (1,1–2,4)	1,1 (1,0–1,4)	< 0,001
Conta piastrinica	136 (69–214)	172 (123–238)	< 0,001
Epatopatia	11 (6)	20 (3)	0,082
Diabete	232 (19)	115 (20)	0,912
Sepsi	96 (56)	115 (20)	< 0,001
Aspirazione ab ingestis	38 (22)	32 (5)	< 0,001
Polmonite	85 (50)	78 (13)	< 0,001
Intossicazione da farmaci	4 (2)	54 (9)	0,002
DIC	7 (4)	12 (2)	0,160
Pancreatite	9 (5)	16 (2)	0,139
Trasfusione massiva (>10 U)	14 (8)	17 (3)	0,004
U RBC nel periodo a rischio	1,4 ± 3,7	0,9 ± 2,1	0,217
U FFP nel periodo a rischio	1,2 ± 2,7	0,5 ± 2,2	< 0,001
U piastrine nel periodo a rischio	0,2 ± 0,7	0,0 ± 0,2	< 0,001
U RBC in MICU	1,8 ± 3,5	1,1 ± 2,7	< 0,001
U FFP in MICU	3,4 ± 12,1	0,6 ± 2,6	< 0,001
U piastrine in MICU	0,4 ± 1,5	0,1 ± 0,6	< 0,001

\*I valori sono forniti come media ± DS, N° (%) o mediana (range interquartile) se non altrimenti specificato.

**Tabella 3—Fattori predittivi di trasfusione nei 757 pazienti critici che hanno sviluppato ALI o non hanno sviluppato edema\***

Fattore di rischio	OR	IC del 95%	Valore di p
Ematocrito	0,74	0,70–0,77	< 0,001
INR	1,72	1,43–2,10	< 0,001
Conta piastrinica	1,00	0,99–1,00	0,124
Età	1,01	0,99–1,02	0,025
Punteggio APACHE III	1,01	1,00–1,02	0,025

\*I valori sono stati calcolati per incremento di 1-U (area sotto la curva, 0,90).

## DISCUSSIONE

Il nostro studio indica che tutte le trasfusioni, e in particolare quelle di emocomponenti ad elevato contenuto di plasma (cioè piastrine e FFP), sono associate ad ALI/ARDS nei pazienti medici con patologia critica. Le trasfusioni massive di RBC sono state un'evenienza rara, ed il più delle volte accompagnate da trasfusioni di FFP e piastrine. ALI/ARDS si è manifestata più frequentemente nei pazienti affetti da sepsi, polmonite e aspirazione ab ingestis.

La trasfusione massiva è da lungo tempo ritenuta fattore di rischio per ALI/ARDS<sup>1,21</sup>. L'associazione fra trasfusione massiva e ALI/ARDS è stata considerata generalmente come marker di patologia grave e non nell'ottica di una relazione causa-effetto. In questo lavoro, la maggioranza dei soggetti trasfusi massivamente con RBC aveva ricevuto anche trasfusioni di FFP e piastrine, riscontro che non è ancora stato riportato nei precedenti lavori sui fattori di rischio per ALI/ARDS. In uno studio osservazionale prospettico, focalizzato sulla predisposizione genetica per ALI/ARDS, Gong e coll.<sup>12</sup> hanno riportato delle probabilità significativamente superiori per lo sviluppo di ALI/ARDS nei pazienti emotrasfusi (OR, 2,19; IC del 95%, da 1,42 a 3,36). In uno studio retrospettivo osservazionale di 332 pazienti con patologia critica in ventilazione meccanica da più di 48 h, Gajic e coll.<sup>22</sup> hanno mostrato un OR per lo sviluppo di ALI/ARDS per una qualunque emotrasfusione di 2,97 (IC del

**Tabella 4—Fattori predittivi di ALI/ARDS\***

Fattore di rischio	OR	IC del 95%	Valore di p
Qualsiasi trasfusione	2,14	1,24–3,75	0,008
Probabilità di trasfusione	1,00	0,43–2,31	0,992
Polmonite	6,89	4,37–10,95	< 0,001
Aspirazione ab ingestis	2,07	1,11–3,88	0,023
Sepsi	4,95	3,28–7,53	< 0,001
Pancreatite	2,70	0,92–7,30	0,058

\*L'analisi multivariata è stata eseguita con un punteggio di probabilità utilizzando qualunque trasfusione contro nessuna trasfusione durante il periodo a rischio (area sotto la curva 0,82).

**Tabella 5—Rischio di comparsa di ALI/ARDS con la trasfusione dei singoli emocomponenti**

Emocomponenti	OR non corretto (IC del 95%)	OR corretto* (IC del 95%)
RBC	1,28 (0,88–1,84)	1,39 (0,79–2,43)
FFP	3,25 (2,09–5,03)	2,48 (1,29–4,74)
Piastrine	5,99 (2,48–15,38)	3,89 (1,36–11,52)

\*Oltre a sepsi, aspirazione ab ingestis, pancreatite e polmonite, la probabilità di trasfusione dei singoli emocomponenti è stata aggiunta al modello di regressione multivariata. Area sotto la curva: RBC (ematocrito, punteggio APACHE III, età ed INR), 0,90; FFP (INR, conta piastrinica, cirrosi epatica, ematocrito, punteggio APACHE III), 0,91; piastrine (trombocitopenia, ematocrito, punteggio APACHE III e cirrosi), 0,82.

95%, da 1,56 a 5,90). Nel 2005 Croce e coll.<sup>9</sup> in una review retrospettiva di 5.260 pazienti traumatizzati hanno dimostrato la presenza di un rischio molto superiore di ALI/ARDS nei soggetti che avevano ricevuto emotrasfusioni (OR, 3,42; IC del 95%, da 4,02 a 34,12). In un lavoro di Silverboard e coll.<sup>10</sup> pazienti con trauma chiuso trasfusi con più di 5 unità di emazie concentrate svilupparono ALI/ARDS in numero significativamente superiore a quelli che avevano ricevuto meno di 5 unità (70% contro 27%, rispettivamente; p = 0,001).

Forse la relazione più significativa tra emotrasfusione e successiva insorgenza di ALI/ARDS proviene da due studi randomizzati. In un fondamentale studio del Canadian Critical Care Trial Group,<sup>23</sup> 838 pazienti ricoverati in terapia intensiva da più di 24 h sono stati randomizzati in due gruppi, uno con strategia di trasfusione permissiva (limite inferiore di emoglobina 10 g/L), e uno con strategia di trasfusione conservativa (limite inferiore di emoglobina 7 g/dL). La strategia di trasfusione permissiva è risultata associata alla comparsa di ALI/ARDS (OR, 1,5; IC del 95%, da 0,97 a 2,49). Similmente, sia la necessità di trasfusione, sia l'incidenza di ALI/ARDS sono state significativamente inferiori nei pazienti con trauma chiuso randomizzati per ricevere il fattore VII ricombinante (4% contro 16 %, rispettivamente; p = 0,003).<sup>24</sup>

Nel presente studio, il rischio di ALI/ARDS è stato più elevato nei pazienti trasfusi con piastrine e FFP che in quelli che avevano ricevuto solo RBC. Questo coincide con le due principali ipotesi patogenetiche della TRALI:<sup>25</sup> il trasferimento passivo di anticorpi antileucociti negli emocomponenti ricchi di plasma<sup>5,7,26</sup> e l'accumulo di mediatori dell'infiammazione nelle piastrine conservate.<sup>6</sup>

Nella descrizione originale della TRALI di Popovsky e Moore,<sup>7</sup> le emazie concentrate erano implicate solo in 10 dei 36 casi confermati di TRALI. In uno studio caso-controllo combinato, con raccolta di dati demografici e di laboratorio retrospettiva e valuta-

zione dei modificatori di risposta biologica prospettica, Silliman e coll.<sup>6</sup> hanno constatato che le piastrine erano coinvolte in 74 casi di TRALI su 90. In una review retrospettiva di morti correlate a TRALI su un periodo di 5 anni della US Food and Drug Administration, Holness e coll.<sup>27</sup> hanno constatato che il plasma fresco congelato è coinvolto nel 50% dei casi. Inoltre, il FFP è l'emocomponente più comunemente collegato all'ALI/ARDS correlata a trasfusione in uno studio retrospettivo su pazienti in ventilazione meccanica.<sup>11,28</sup> In un recente studio retrospettivo di Sadis e coll.<sup>29</sup> i pazienti colpiti da ARDS dopo trasfusione avevano ricevuto più frequentemente FFP.

Sia lo studio di Croce e coll.<sup>9</sup> sia quello di Silverboard e coll.<sup>10</sup> hanno mostrato una relazione dose-risposta tra il numero di unità trasfuse e lo sviluppo di ARDS, con un aumento importante del rischio dopo la quinta unità. Sfortunatamente, l'utilizzo di FFP e piastrine non è stato descritto nello specifico. Un'altra interessante relazione dose-risposta è stata recentemente mostrata in uno studio di coorte osservazionale prospettico di Taylor e coll.,<sup>30</sup> in cui il numero di unità di RBC era associato indipendentemente al rischio di infezione nosocomiale (OR, 1,097; IC del 95%, da 1,028 a 1,171;  $p = 0,005$ ).

Nel nostro studio, la mortalità intraospedaliera è risultata significativamente superiore nel gruppo dei trasfusi (17% contro 11%, rispettivamente;  $p = 0,022$ ). In uno studio multicentrico osservazionale, in un'analisi di tendenza combinata Vincent e coll.<sup>31</sup> hanno rilevato una mortalità alla ventottesima giornata significativamente più elevata nei pazienti trasfusi rispetto a quelli non trasfusi (22,7% contro 17,1%;  $p = 0,02$ ). Corwin e coll.,<sup>32</sup> in uno studio di coorte osservazionale multicentrico hanno dimostrato una relazione dose-risposta tra il numero di unità di RBC trasfuse e la mortalità al trentesimo giorno. Non essendoci un punto di riferimento per il numero di trasfusioni, il rischio di mortalità entro la trentesima giornata si è mostrato più elevato se erano state tra-

sfuse più di 4 RBC (OR, 4,01; IC del 95%, da 2,74 a 5,87;  $p < 0,0001$ ).

Limitazioni significative al nostro studio sorgono dal suo stesso disegno osservazionale. Nonostante siano stati scrupolosamente considerati le indicazioni alla trasfusione e la maggior parte dei fattori di rischio riconosciuti per ALI/ARDS, e siano stati identificati i fattori di rischio con associazione indipendente tramite analisi multivariata, è possibile che qualche fattore misconosciuto possa essere in realtà responsabile dei risultati osservati. Per accertare se vi fosse storia di abuso alcolico o di fumo, ci siamo basati sulle notizie fornite dal paziente o dalla sua famiglia all'ingresso in ospedale, senza utilizzare gli strumenti di valutazione standard. Elementi non misurati, come lo stato immunologico e la risposta infiammatoria, possono essere in parte responsabili delle differenze sul rischio di sviluppare ALI/ARDS. Mentre analizzavamo INR, conta piastrinica, ematocrito e DIC, dimostrando che queste indicazioni alla trasfusione di emocomponenti non si associavano in maniera significativa ad ALI/ARDS, altre indicazioni alla trasfusione, come l'ischemia tissutale o la rapida perdita di sangue, sono state valutate indirettamente. Abbiamo prestato un'attenzione particolare nella determinazione accurata dell'insorgenza di ALI/ARDS, ma la prescrizione dei test diagnostici necessari (cioè, emogasanalisi e radiografia del torace) è stata posta dai singoli curanti. Dato il periodo mediano relativamente breve di insorgenza di edema polmonare dopo l'ingresso in MICU, è possibile che alcuni pazienti nel gruppo ALI/ARDS stessero già sviluppando questa patologia a causa dello stato di salute sottostante condizionante il ricovero in terapia intensiva, a prescindere dalle concomitanti trasfusioni. L'attendibilità dell'American-European Consensus Conference nella definizione di ARDS,<sup>13</sup> e in particolare la distinzione tra ALI/ARDS ed edema polmonare cardiogeno (idrostatico) è lontana dalla perfezione, e queste possono sovrapporsi nei pazienti con patolo-

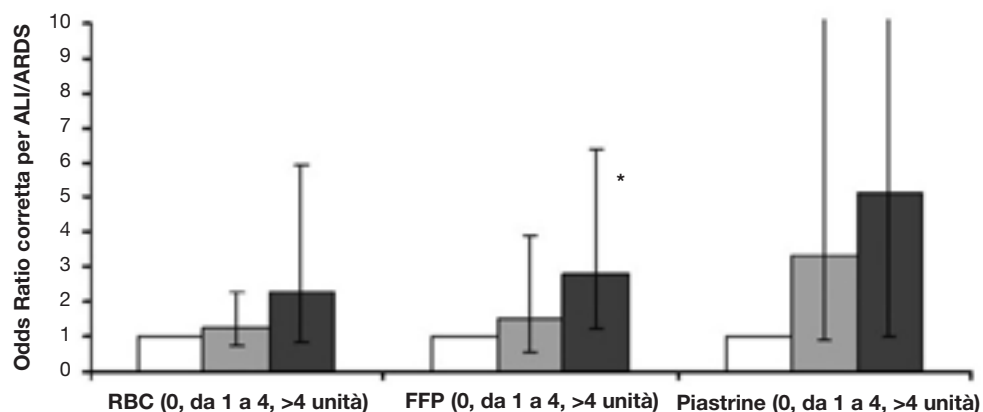


FIGURA 2. OR corretti per la comparsa di ALI/ARDS in funzione delle singole trasfusioni di emocomponenti. \* =  $p < 0,05$ .

gia critica con comorbidità multiple.<sup>14,33-35</sup> Inoltre, il nostro è uno studio monocentrico e, pertanto, vi è descritta la pratica trasfusionale di questo particolare centro. Dal momento che la nostra MICU, respiratoria, vede un numero elevato di casi di ALI/ARDS sia in pazienti trasfusi sia in quelli non trasfusi, la presenza di altri fattori (cioè, aspirazione ab ingestis o sepsi) potrebbe essersi aggiunta all'effetto osservato dei fattori di trasfusione.

In breve, questo studio dimostra che l'emotrasfusione si associa indipendentemente al rischio di ALI/ARDS nei pazienti critici. Il rischio è più elevato con le trasfusioni di emocomponenti ricchi di plasma (FFP e piastrine) che con le trasfusioni di RBC. Non è ancora noto se strategie preventive mirate per la trasfusione di emocomponenti possano contribuire a ridurre il rischio di ALI/ARDS nel paziente critico.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, et al. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:293-301
- 2 Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005; 353:1685-1693
- 3 Fowler AA, Hamman RF, Good JT, et al. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. *Ann Intern Med* 1983; 98:593-597
- 4 Kopko PM, Holland PV. Transfusion-related acute lung injury. *Br J Haematol* 1999; 105:322-329
- 5 Popovsky MA, Abel MD, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury associated with passive transfer of antileukocyte antibodies. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:185-189
- 6 Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, et al. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood* 2003; 101:454-462
- 7 Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 1985; 25:573-577
- 8 Kleinman S, Caulfield T, Chan P, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004; 44:1774-1789
- 9 Croce MA, Tolley EA, Claridge JA, et al. Transfusions result in pulmonary morbidity and death after a moderate degree of injury. *J Trauma* 2005; 59:19-23
- 10 Silverboard H, Aisiku I, Martin G, et al. The role of acute blood transfusion in the development of acute respiratory distress syndrome in patients with severe trauma. *J Trauma* 2005; 59:717-723
- 11 Gajic O, Rana R, Mendez JL, et al. Acute lung injury after blood transfusion in mechanically ventilated patients. *Transfusion* 2004; 44:1468-1474
- 12 Gong MN, Thompson BT, Williams P, et al. Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: potential role of red cell transfusion. *Crit Care Med* 2005; 33:1191-1198
- 13 Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:818-824
- 14 Gajic O, Gropper MA, Hubmayr RD. Pulmonary edema after transfusion: how to differentiate transfusion-associated circulatory overload from transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34:S109-S113
- 15 Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, et al. The APACHE III prognostic system: risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991; 100:1619-1636
- 16 Afessa B, Keegan MT, Hubmayr RD, et al. Evaluating the performance of an institution using an intensive care unit benchmark. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:174-180
- 17 Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest* 1992; 101:1481-1483
- 18 Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 31:347-382
- 19 Yu M, Nardella A, Pechet L. Screening tests of disseminated intravascular coagulation: guidelines for rapid and specific laboratory diagnosis. *Crit Care Med* 2000; 28:1777-1780
- 20 Swaroop VS, Chari ST, Clain JE. Severe acute pancreatitis. *JAMA* 2004; 291:2865-2868
- 21 Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, et al. Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Surg* 1982; 144:124-130
- 22 Gajic O, Dara SI, Mendez JL, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2004; 32:1817-1824
- 23 Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care: Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340:409-417
- 24 Boffard KD, Riou B, Warren B, et al. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma* 2005; 59:8-15
- 25 Gajic O, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:766-770
- 26 Kopko PM, Marshall CS, MacKenzie MR, et al. Transfusion-related acute lung injury: report of a clinical look-back investigation. *JAMA* 2002; 287:1968-1971
- 27 Holness L, Knippen MA, Simmons L, et al. Fatalities caused by TRALI. *Transfus Med Rev* 2004; 18:184-188
- 28 Gajic O, Dzik WH, Toy P. Fresh frozen plasma and platelet transfusion for nonbleeding patients in the intensive care unit: benefit or harm? *Crit Care Med* 2006; 34:S170-S173
- 29 Sadis C, Dubois MJ, Melot C, et al. Are multiple blood transfusions really a cause of acute respiratory distress syndrome? *Eur J Anaesthesiol* 2006:1-7
- 30 Taylor RW, O'Brien J, Trottier SJ, et al. Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006; 34:2302-2308
- 31 Vincent JL, Baron J-F, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002; 288:1499-1507
- 32 Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. The CRIT Study: anemia and blood transfusion in the critically ill- current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 2004; 32:39-52
- 33 Rubenfeld GD. Epidemiology of acute lung injury. *Crit Care Med* 2003; 31:S276-S284
- 34 Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Frutos-Vivar F, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med* 2004; 141:440-445
- 35 Ketani LH, Godwin JD. A new view of pulmonary edema and acute respiratory distress syndrome. *J Thorac Imaging* 1998; 13:147-171