

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**“IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL
DESARROLLO DE REACCIÓN TRANSFUSIONAL”**

Por

DR. JORGE ALBERTO PÉREZ OLVERA

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA CLÍNICA**

DICIEMBRE, 2020

**“IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL
DESARROLLO DE REACCIÓN TRANSFUSIONAL”**

Aprobación de la tesis:



Dr. Erik Alejandro Díaz Chuc
Director de la tesis



Dr. Rogelio Cazares Tamez
Coordinador de Enseñanza e Investigación



Dr. Fernando Pérez Chávez
Jefe del Departamento



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Jorge y Silvia, que me concedieron la vida y me llenaron de inspiración, valores, educación... por su apoyo incondicional y el mejor ejemplo de vida.

A mi hermano Israel, cómplice de cuantiosas aventuras y travesuras.

A mi esposa Lupita por acompañarme en las subidas y bajadas de esta travesía, y por regalarme el mejor motor de motivación... mi familia.

A mis hijos, Rodrigo y Alison Mirana, que al igual que yo sufrían en la distancia y con cada despedida.

A mis compañeros de residencia, Sergio, Lety, gracias por su amistad y los recuerdos que me dejan.

Al Dr. Erik Díaz por su amistad, enseñanza y apoyo durante mi formación.

A mis profesores el Dr. Rogelio Cazares y Dr. Carlos Díaz por compartirnos sus conocimientos y experiencias para nuestro aprendizaje.

For everything you gain... You lose something else... This is the way

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
ANTECEDENTES	3
<i>Hemovigilancia</i>	4
<i>Donación de Sangre</i>	7
<i>Transfusión de Sangre</i>	10
<i>Reacciones Transfusionales</i>	13
<i>Clasificación de Reacciones Transfusionales</i>	15
<i>Abordaje de las Reacciones Transfusionales</i>	19
<i>Análisis de las Reacciones Transfusionales</i>	21
<i>Imputabilidad de las Reacciones Transfusionales</i>	22
<i>Factores desencadenantes</i>	23
JUSTIFICACIÓN	22
OBJETIVOS	23
<i>Hipótesis Nula</i>	23
<i>Hipótesis Alternativa</i>	23
MATERIAL Y MÉTODOS	24
<i>Criterios de Inclusión</i>	25
<i>Criterios de Exclusión</i>	25
<i>Variables del Paciente y Donador</i>	26
<i>Variables del Hemocomponente</i>	27
<i>Clasificación de Reacciones Adversas a la Transfusión SHOT</i>	28
<i>Clasificación de severidad SHOT</i>	28
<i>Clasificación Evento Adverso a la Transfusión SHOT</i>	29
<i>Consideraciones Éticas</i>	30
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	31
<i>Estadística descriptiva</i>	31
<i>Estadística Inferencial</i>	31
RESULTADOS	32
<i>Estadística descriptiva</i>	32
<i>Datos Demográficos</i>	35
<i>Estadística inferencial</i>	36
<i>Análisis Factorial de Datos Mixtos entre Donador y Receptor para Reacción Transfusional</i>	36
<i>Regresión Logística Binaria para Reacción Transfusional</i>	40
DISCUSIÓN	44
<i>Limitaciones del estudio</i>	46
CONCLUSIONES	47
BIBLIOGRAFÍA	48

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Tasa de Reporte de RAT por año	32
Tabla 2 Características de los Receptores.....	35
Tabla 3 Características de los Controles	35
Tabla 4 Regresión Logística Binaria para RAT	40
Tabla 5 Regresión Logística Binaria de Concentrado Eritrocitario para RAT	41
Tabla 6 Regresión Logística Multinomial de acuerdo con el tipo de Reacción.	43
Tabla 7 Regresión Logística Multinomial, OR para el tiempo de conservación para reacción alérgica y FNH.....	43

INDICE DE FIGURAS

Gráfico 1 Transfusiones por año.....	32
Gráfico 2 Frecuencia de RAT.....	33
Gráfico 3 Reporte de RAT por Servicio.....	33
Gráfico 4 Frecuencia de RAT por componente	34
Gráfico 5 Variables Cuantitativas FAMD	36
Gráfico 6 Variables Cualitativas FAMD	37
Gráfico 7 FAMD Reacción Transfusional	38
Gráfico 8 FAMD por Tipo de RAT	39
Gráfico 9 Tiempo de Conservación de Concentrado Eritrocitario.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS

ANSM: Agencia Nacional de Seguridad de Medicamentos y Productos Sanitarios (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé)

BUN: Nitrógeno ureico en la sangre (Blood Urea Nitrogen)

CE: Concentrado Eritrocitario

COVID-19: Enfermedad por Coronavirus 2019

CP: Concentrado Plaquetario

EAT: Evento Adverso a la Transfusión

EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético

FAMD: Análisis Factorial de Datos Mixtos (Factor Analysis of Mixed Data)

FNH: Fiebre No Hemolítica

FNHTR: Febrile Non Hemolytic Transfusion Reaction

g/dl: gramos por decilitro

GAL: Globulina Antilinfocito

GVHD: Enfermedad de injerto contra huésped (Graft Versus Host Disease)

Hb: Hemoglobina

HLA: Antígeno leucocitario humano (Human Leukocyte Antigen)

Hto: Hematocrito

IC95%: Intervalo de Confianza de 95%

Ig: Inmunoglobulina

IL: Interleucina

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social

ISBT: Sociedad Internacional de transfusión Sanguínea (International Society of Blood Transfusion)

LDH: Lactato Deshidrogenasa

µl: microlitro

NAAT: Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (Nucleic Acid Amplification Test)

NOM: Norma Oficial Mexicana

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

OR: Razón de probabilidades (Odds Ratio)

PDA: Prueba Directa de Antiglobulina

PFC: Plasma Fresco Congelado

RAT: Reacción Adversa a la Transfusión

Ref: Referencia

Rh: Factor Rhesus

SD: Desviación estándar (standard deviation)

SHOT: Sistema de Hemovigilancia del Reino Unido (Serious Hazards Of Transfusion)

SOME: Sistema de Ordenes Medicas

SPSS: Paquete de análisis estadístico para las ciencias sociales (Statistical Package for the Social Sciences)

ST: Sangre Total

TACO: Sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (Transfusion Associated Circulatory Overload)

TP: Tiempo de Protrombina

TTPa: Tiempo Parcial de Tromboplastina activado

TRALI: Daño pulmonar asociado a transfusión (Transfusion Related Acute Lung Injury)

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

Capítulo I

Resumen

Resumen

Título: “IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE REACCIÓN TRANSFUSIONAL”

Introducción: La transfusión de hemocomponentes se considera como un procedimiento seguro, sin embargo, el uso de esta terapia conlleva riesgos para el receptor asociados con riesgos biológicos potenciales, conocidos como Reacciones Adversas a la Transfusión (RAT).

Las RAT son efectos indeseables producidos antes, durante o después de la administración de hemocomponentes, se estima que ocurren en 1 de cada 100 transfusiones, y una vez que esta se produce, genera desconfianza en el paciente para futuras transfusiones, así como una elevación de costos en el sistema de salud, además de que puede contribuir a prolongar la estancia intrahospitalaria.

Debido a esto se ha iniciado una línea de investigación de identificación de factores que pudieran estar asociados con su presentación, con la finalidad de prevenir su aparición.

Material y Métodos: Se analizaron los reportes de RAT del periodo comprendido del 1 de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2019. Y se clasifican según los criterios por Serious Hazard Of Transfusion (SHOT) para realización de análisis descriptivo con obtención de medidas de tendencia central; Posteriormente fueron evaluados los factores de la investigación mediante el análisis factorial de datos mixtos (FAMD), y para el análisis inferencial mediante pruebas de regresión logística binaria y regresión logística multinomial.

Resultados: Se incluyeron 50 reportes de RAT (27 Alérgicas, 15 Febriles No Hemolíticas, 3 Hemolíticas Tardías, 1 Hipotensora, 1 Sobrecarga Circulatoria, 3 No clasificadas) con una Tasa de reporte de $3.95 \times 10,000$ en 5 años. Siendo el Concentrado Eritrocitario (CE) el hemocomponente mayormente asociado a RAT.

El Análisis Factorial de Datos Mixtos no mostró diferencias entre casos y controles, y mediante la regresión logística binaria para RAT se encontró significancia estadística respecto al tiempo de conservación de hemocomponentes (OR 1.095, IC95% 1.026-1.169, $p=0.005$) la cual se mantiene al evaluar exclusivamente al CE (OR 1.119, IC95% 1.035-1.210, $p=0.003$), así como en la regresión logística multinomial para el tipo de RAT, el tiempo de conservación presentó significancia estadística para la reacción alérgica (OR 1.121, IC95% 1.025-1.226, $p=0.012$) y febril no hemolítica (OR 1.127, IC95% 1.025-1.239, $p=0.013$) por día de almacenamiento.

Conclusiones: Existe evidencia científica que sustenta la presencia de factores asociados al desarrollo de reacciones transfusionales. Dentro de los factores que pudieron ser evaluados, el tiempo de conservación de hemocomponentes resultó con significancia estadística, sin embargo, es difícil hacer una asociación debido a que la baja disponibilidad de hemocomponentes en banco de sangre a causa de la pandemia COVID-19, produjo un ciclo más corto entre la obtención y transfusión de los hemocomponentes del grupo control, lo que podría hacer más evidente esta asociación, o por el contrario haber influido directamente en el resultado obtenido, por lo que es necesario desarrollar más investigación respecto al tema.

Capítulo II

Introducción

Introducción

La transfusión sanguínea o de alguno de sus componentes, representa uno de los más grandes avances terapéuticos que históricamente involucra una serie de acontecimientos e implementaciones en las prácticas transfusionales, hasta llegar a ser lo que se considera actualmente, como un procedimiento seguro y eficaz, sin embargo, el uso de esta terapia conlleva riesgos biológicos potenciales para el receptor, siendo las más frecuentes las denominadas Reacciones Transfusionales o Reacciones Adversas a la Transfusión (RAT).

Las RAT son efectos indeseables producidos antes, durante o después de la administración de hemocomponentes, que, de acuerdo con su gravedad y etiología de la reacción, pueden tener desenlaces leves hasta consecuencias graves, desencadenando la muerte del paciente.

En México, la Norma Oficial Mexicana Número 253, “Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos”, vigente desde el 2012, contempla el reporte inmediato a Banco de Sangre Institucional, mismo que investigará la etiología y determinará su asociación con los componentes transfundidos y posteriormente realizará el reporte a nivel estatal y federal.

De acuerdo con la etiología de las RAT, algunas de ellas pudieran considerarse prevenibles, sin embargo, existen diversos factores involucrados dentro de la cadena transfusional que aún no están estudiados y que, de llegar a ser identificados, podrían contribuir con la disminución de la incidencia.

Capitulo III

Antecedentes

Antecedentes

Históricamente la sangre ha sido considerada la fuente de la vida y la introducción de este tejido al cuerpo se vincula a creencias religiosas e incluso procesos mágicos, hecho que despertó un mayor interés en la humanidad para su estudio.

De acuerdo con el Génesis 2:7, Dios formó al hombre del polvo de la tierra y sopló en su nariz aliento de vida, también llamado espíritu vital o alma, así mismo hace mención de la similitud entre el alma y la sangre¹.

En México, los Aztecas, consideraban a la sangre derramada del sacrificio humano la mayor ofrenda para los dioses, y al beberla de sus sacrificados creían obtener mayor fuerza y valentía¹.

En el poema Las Metamorfosis de Ovidio se relata que Medea rejuvenece a Anquises, al remplazar su sangre por la de individuos jóvenes, motivo por el cual se llegó a llamar a la transfusión sanguínea como “la cura de Medea”².

En el siglo XV se documenta el caso del Papa Inocencio VIII, quien sufría de insuficiencia renal crónica, y una vez que los médicos agotaron las terapéuticas, recurrió al médico judío Abraham Meyre, quien propuso cambiar la sangre del viejo papa por la de 3 jóvenes, la cual no fue realmente transfundida, sino que le fue administrada por la boca, el hecho no tuvo un resultado satisfactorio y concluyó con la muerte del papa y los donantes, pero a partir de ese hecho hubo una concientización acerca de la necesidad de la donación de sangre para preservar la vida².

En 1665 Richard Lower y Edmund King realizan transfusiones entre perros¹, al principio sus técnicas parecían tener éxito y posteriormente en 1667 Juan Bautista Denis y Paul Emmerets, describen la primera reacción hemolítica posttransfusional², posterior a transfundir sangre de cordero a un humano en tres ocasiones, resultando en su muerte. Este hecho fue referente para la Facultad de Medicina de París, quien prohíbe la transfusión en 1668 a través de un decreto por ser considerada una práctica bárbara evocadora del canibalismo y que provenía de la trastienda de Satán².

Más de 100 años pasaron y es hasta 1818 que James Bundell, médico obstetra, preocupado por la mortalidad secundaria a hemorragia posparto propone restituir la sangre perdida solo con sangre humana, y es así como consigue realizar un total de 10 transfusiones, de las cuales, 5 obtuvieron buenos resultados³.

Aunque se habían obtenido algunos avances, aún se seguían presentando algunos problemas en las transfusiones, y no es hasta 1900 cuando el norteamericano Karl Landsteiner describe el sistema sanguíneo ABO, hecho que representa uno de los mayores descubrimientos en la medicina

transfusional, y que valió para otorgarle el premio Nobel en 1912 ⁴ y que posteriormente es complementado en 1940 por Wiener y Landsteiner con el factor Rh ¹. A partir de ese momento se habla de la necesidad de realizar pruebas sanguíneas cruzadas y con ello evitar las reacciones transfusionales. Entre 1914 y 1915 debido a la Primera Guerra Mundial, se buscan métodos para la conservación y almacenamiento de la sangre, concluyendo en el empleo de citrato de sodio como anticoagulante, así como la utilización de dextrosa para disminuir la hemólisis durante su almacenamiento³.

Durante la Segunda Guerra Mundial debido a la implementación de los protocolos de transfusión masiva, surgen los primeros casos reportados de *Treponema pallidum* y *Hepatitis* transmitido por transfusión. El punto crítico se presentó en los años 80's con la aparición de nuevos patógenos como el VIH, que hizo obligatoria la realización de pruebas específicas en la sangre de los donadores para la detección de enfermedades, lo que representó el inicio de la era moderna de la transfusión³.

Con el objetivo de mejorar los estándares de calidad de las prácticas transfusionales y prevenir los riesgos potenciales de la transfusión se establecen los sistemas de Hemovigilancia.

Hemovigilancia

El término Hemovigilancia proviene del vocablo griego Haema-sangre y del vocablo en latín Vigilans-vigilante. Por lo tanto, la hemovigilancia se considera como el conjunto de procesos de vigilancia involucrados en la cadena transfusional, que inicia con la selección del donante, continúa con el procesamiento de la sangre y sus componentes, hasta su transfusión y la evaluación del efecto producido en el paciente.

Este sistema representa un seguimiento bidireccional del donante al receptor y viceversa. Siendo un proceso continuo de recolección y análisis de datos relacionados con los procesos de la transfusión, los eventos adversos y las reacciones transfusionales, todo con el fin de investigar las causas y los resultados, así como de la adaptación de medidas encaminadas a prevenir la presentación o la recurrencia de estos eventos⁵.

La Hemovigilancia inicia en Francia en 1994 con la creación del primer sistema estatal de hemovigilancia por la agencia nacional de seguridad de medicamentos y productos sanitarios (ANSM)⁶. Dos años después, en 1996 surge en Reino unido el Sistema de Hemovigilancia(SHOT)⁷. Quien en colaboración con la Sociedad Internacional de Transfusión Sanguínea (ISBT) han estandarizado las definiciones de las reacciones y efectos adversos de la transfusión y donación, así como las estrategias para la evaluación del grado de gravedad e imputabilidad de las reacciones y efectos adversos producidos. A diferencia del primero, el SHOT es un sistema no gubernamental, que se encarga de recopilar y analizar toda la información referente a los eventos y

reacciones transfusionales de manera confidencial, con la finalidad de emitir recomendaciones para mejorar la seguridad del proceso transfusional.

Meta de Hemovigilancia.

La Hemovigilancia tiene como objetivo mejorar los procesos de la cadena transfusional, y evitar desviaciones durante la misma, a través de medidas correctivas y preventivas con el propósito de brindar mayor seguridad para el donante y los pacientes⁸.

A pesar de que los sistemas de hemovigilancia son diferentes entre países, los sistemas con mayor éxito presentan características comunes⁸:

- 1) Establecer una comunicación adecuada entre los proveedores de componentes sanguíneos y los usuarios clínicos.
- 2) Definir estándares para los servicios de sangre y los usuarios clínicos mediante definiciones nacionales consensuadas de reacciones adversas.
- 3) Trazabilidad bidireccional de los hemocomponentes, a través de sistemas informáticos confiables.
- 4) Además, ser una organización que establezca:
 - a. Un informe estandarizado que sea recopilado y analizado en una oficina central.
 - b. Comités de transfusión en todos los hospitales.
 - c. Investigación de los eventos adversos.
 - d. Compromiso de las autoridades para actuar con medidas que disminuyan los riesgos graves de la transfusión.

Independientemente del modelo aplicado en cada país, lo más importante es que el procedimiento de notificación sea sencillo y rápido. Debido a que los mecanismos complejos o lentos tendrán como consecuencia una participación deficiente. Además, es importante que todos los profesionales de salud que participan en la cadena transfusional comprendan que el propósito del sistema es el mejoramiento de los procesos, por lo que los profesionales de salud deben sentirse en confianza y no tener miedo de notificar los eventos adversos o reacciones transfusionales por temor a verse inculcados.

Hemovigilancia en México.

Respecto a la hemovigilancia, la Norma Oficial Mexicana NOM 253-SSA1-2012⁹ establece que ante los signos y síntomas de una reacción transfusional se deberá interrumpir la transfusión, para así poder establecer la causa e investigar un posible error en la identificación del receptor o de la unidad, así mismo se deberá notificar inmediatamente al Banco de Sangre, o al comité de medicina transfusional, para realizar las pruebas necesarias y esclarecer las causas, es importante obtener un registro que incluya el nombre del paciente, los signos y síntomas manifestados en la reacción transfusional, así como el resultado de las pruebas realizadas que deberán incluir: grupo ABO, Rh, pruebas de compatibilidad en muestras pre y post-transfusionales, prueba de Coombs directo, detección de anticuerpos irregulares y cultivos en caso de sospecha de contaminación bacteriana, y posteriormente notificar al Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea.

Es necesario establecer comunicación con el paciente para evaluar su estado de salud e informar los resultados obtenidos de las pruebas, así mismo se recomienda registrar en el expediente clínico las características de los hemocomponentes que deberán transfundirse en un futuro.

Actualmente México no cuenta con un sistema nacional destinado con este fin, por lo que las actividades desarrolladas por los Bancos de Sangre pudieran verse fragmentadas o no estandarizadas, debido a las diferentes métricas utilizadas que no son comparables entre sí, además de que en ocasiones es difícil la obtención de información para tomar decisiones respecto a eventos relacionados con la transfusión.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha descrito que la seguridad de la transfusión sanguínea radica principalmente en 3 pilares¹⁰:

1. Fomento de Donación Voluntaria.
2. Pruebas de tamizaje.

Correcto uso terapéutico de la sangre

Donación de Sangre.

La donación de sangre es un procedimiento invasivo en el que, por medio de una flebotomía, se extrae un volumen de 450 mL \pm 10% sangre total para ser posteriormente fraccionada en hemocomponentes¹¹.

Cada unidad de sangre total (ST) puede fraccionarse en sus respectivos hemocomponentes, obteniéndose el concentrado eritrocitario (CE), concentrado plaquetario (CP), plasma fresco congelado (PFC) y a partir de este último, el crioprecipitado⁹. De esta forma, el fraccionamiento de la unidad permite la obtención de componentes que tienen propiedades terapéuticas completamente distintas. Por otro lado, mediante técnicas de aféresis pueden obtenerse de forma individual hemocomponentes específicos, devolviendo al donador los componentes restantes de la sangre total. Estas técnicas permiten la extracción de mayores volúmenes de plasma o CP a partir de un solo donador sin poner en riesgo su salud.

De acuerdo con la OMS, los donantes de sangre se dividen en tres tipos¹⁰:

- Familia/Reemplazo: cuya sangre está dirigida a una persona en particular (comúnmente un amigo o familiar).
- Pagados: que aceptan donar a cambio de algún pago monetario.
- Voluntarios: quienes donan sangre sin importar a quién esté dirigida, únicamente por la buena voluntad de ayudar a otro ser humano

Es de gran importancia generar interés acerca de la donación sanguínea entre el público en general, debido a que la sangre es un tejido irremplazable, cuya única fuente de obtención es el ser humano. Así mismo, la donación de sangre debe ser promocionada como un valor humano y de responsabilidad social, que debe ser fomentado desde edades tempranas con el objetivo de formar una población de donadores de repetición, debido a que la donación de sangre no remunerada se considera más segura comparada con donación de recuperación o familiar, puesto que se considera que tiene una prevalencia más baja de infecciones transmisibles como virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis B, hepatitis C, sífilis y enfermedad de Chagas las cuales pueden ser transmitidas por transfusión sanguínea o derivados¹⁰.

Donación de Sangre en México

En México anualmente se captan, en promedio 1,300,000 unidades de sangre total, de las que 97% es fraccionada en hemocomponentes¹².

De acuerdo con la información del Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea existen 556 bancos de sangre, los cuales se pueden dividir en: Sector privado (47%), Público (25%), seguridad Social (26%), Militar/Policía (1%) y Cruz Roja (1%)¹². De todos estos 81% recolecta menos de 5,000 unidades de sangre por año. De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS) un banco de sangre, para ser sostenible y para proveer sangre segura deberá, como mínimo, obtener 5,000 unidades anuales, ya que si no cumple estos requisitos el costo de procesamiento se incrementa y las medidas de reducción de gastos aumentan el riesgo de no detectar una bolsa infectada, por lo que no se justificaría la existencia de al menos 350 bancos en todo el país¹².

La donación de sangre en los dos sistemas de seguridad social más grandes del país representa casi 73% del total en México; en la actualidad el IMSS recolecta aproximadamente 40% de la sangre y componentes sanguíneos del país. La donación familiar de reposición es la principal fuente de obtención de sangre en México, con sólo 3.1% de donación voluntaria¹²; una de las tasas más bajas en América Latina. Actualmente no existen reportes de donaciones remuneradas, debido a que el artículo 327 de la Ley General de Salud impide la comercialización de sangre¹³, porque, al igual que como ocurre con los donantes de reposición; los donantes remunerados no se consideran los más seguros, debido a que estos pudieran ocultar información relevante al personal del banco de sangre, como por ejemplo, si han asumido algún comportamiento de riesgo, o si la familia del paciente necesita llevar un cierto número de donadores al hospital, el donador puede sentirse obligado a ocultar información para que el paciente pueda recibir la sangre que necesita.

El escrutinio de enfermedades infecciosas se realiza en el 100% de las unidades obtenidas de acuerdo con los marcadores obligatorios de la NOM 253 SSA1-2012⁹; sin embargo, las frecuencias de los marcadores de enfermedades transmitidas por transfusión se han mantenido en todo el país en niveles similares a lo largo de 10 años. En promedio, la seroprevalencia media nacional del virus de la inmunodeficiencia humana es de 0.20%, del virus de hepatitis B es de 0.20%, del virus de hepatitis C es de 0.5%, de sífilis de 0.6%, de enfermedad de Chagas de 0.37% y de brucelosis de 0.34%.¹⁴

Así mismo, las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) que disminuyen los periodos de ventana de detección de algunas enfermedades infecciosas transmitidas por transfusión no son obligatorias y pocos bancos en el país las realizan¹².

Transfusión de Sangre.

La transfusión de hemocomponentes es prescrita en situaciones en las que la función fisiológica de dicho componente no es llevada a cabo en el organismo del paciente, ya sea por una deficiencia cuantitativa o cualitativa de dicha fracción de la sangre, es por ello que se considerada piedra angular en el tratamiento frente a trastornos hematológicos, hereditarios e inmunodeficiencia, así como terapia de rescate ante procesos hemorrágicos de pacientes que se someten a intervenciones médicas y quirúrgicas avanzadas entre otros.

La transfusión de hemocomponentes se considera como un procedimiento seguro, inocuo y eficaz, sin embargo, el uso de esta terapia conlleva riesgos para el receptor, los eventos más comúnmente asociados con riesgos biológicos potenciales son conocidos como Reacción Adversa a la Transfusión, o Reacciones Transfusionales.

Actualmente las guías de transfusión mantienen recomendaciones enfocadas en realizar una evaluación del riesgo-beneficio del paciente para evitar transfusiones innecesarias.¹⁵

La cifra de Hemoglobina (Hb) y/o Hematocrito (Hto) no es indicativa para decidir la necesidad de transfusión; es la sintomatología clínica la que nos hará tomar esta decisión. Es necesario recordar que los pacientes sin factores de riesgo asociado (cardiópatas, ancianos, etc.), toleran cifras de Hb de 7 g/dl o inferiores, siempre y cuando la instauración no sea aguda ni se encuentre en estado de hipovolemia. En los casos donde sea necesaria la transfusión de hemocomponentes, deberá realizarse con la menor cantidad de unidades necesarias para corregir los síntomas. No deberá marcarse como meta superar los 10 g/dl o llegar a cifras normales con las transfusiones¹⁶. Así mismo, la transfusión de CE es prescrita en condiciones de hemorragia a partir de pérdidas superiores a 750 - 1500ml o de 15 - 30% de volumen sanguíneo (Clase II).¹⁶

Los riesgos más comúnmente asociados a la transfusión de CE son, la sensibilización a antígenos eritrocitarios, leucocitarios, plaquetarios y proteínas del plasma, así como la presentación de una reacción hemolítica mediada por anticuerpos dirigidos contra los antígenos antes mencionados, entre otras.

Existen medidas enfocadas a reducir la presentación de estos eventos como el uso de CE lavado, CE leucorreducido, CE radiado y CE obtenido por aféresis, sin embargo, no son efectivas en su totalidad.

Por otro lado, las plaquetas actúan en la hemostasia primaria y tienen cinco funciones principales: adhesión, agregación, secreción, proveer superficie procoagulante y retracción del coágulo. Para propósitos de transfusión de plaquetas es útil definir el tipo de sangrado. Se define como sangrado mayor aquella hemorragia que se manifiesta como hematemesis, hemoptisis,

hematuria, melena, epistaxis profusa, hemorragia intracraneana, así como los sangrados de tejidos blandos que requieran de transfusión de concentrado eritrocitario. Mientras que el sangrado menor se refiere a hemorragias mucocutáneas, hemorragia retiniana sin alteración de la visión o hematomas superficiales que no requieren transfusiones.

La indicación para la transfusión de CP, generalmente se clasifican en profilácticas, cuando la meta es alcanzar una cuenta de plaquetas $>25,000 \mu\text{l}$ y terapéuticas, cuando se busca obtener una cuenta de plaquetas $>40,000 \mu\text{l}$ ¹⁶.

La recomendación de transfusión de plaquetas de manera profiláctica está indicada para reducir el riesgo de hemorragia en pacientes con trombocitopenia grave de menos de 5,000 a 10,000 plaquetas por microlitro. Estos niveles varían en función con el diagnóstico del paciente, y de acuerdo con el tratamiento específico del padecimiento. Aquellos pacientes que presentan trombocitopenia crónica con falla de médula ósea sin sangrados, no requieren de transfusiones profilácticas, las cuales deberán ser reservadas para episodios hemorrágicos, o con terapéuticas específicas como globulina antilinfocito (GAL)¹⁶, así mismo aquellos pacientes que padecen de falla de médula ósea con factores de riesgo agregados (fiebre, sepsis, etc.) requieren profilaxis con cuenta de plaquetas $<20,000/\mu\text{l}$ ¹⁶.

Las recomendaciones terapéuticas están enfocadas a aquellas patologías como leucemias y otras neoplasias con sangrado y cuenta de plaquetas $<40,000$ a $50,000/\mu\text{l}$, así como aquellas patologías que cursen con alteración funcional de las plaquetas y hemorragia independientemente de la cifra de plaquetas, pacientes sometidos procedimientos invasivos o cirugía del sistema nervioso, cardiaca, trasplante hepático, así como en situaciones de transfusión masiva, con la finalidad de mantener la función hemostática.

En contraparte el PFC aporta los factores de la coagulación y de la fibrinólisis necesarios para la corrección de coagulopatías. Y por el contrario, existen muy pocas indicaciones clínicas para la transfusión de plasma, debido a que los riesgos usualmente sobrepasan los posibles beneficios para el paciente, las cuales se clasifican como indicaciones absolutas, en el caso de púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico, púrpura fulminante del recién nacido secundario a deficiencia congénita de la proteína C, proteína S y antitrombina III, exanguinotransfusión y en algunas terapias de recambio plasmático terapéutico, así como en situaciones de coagulación intravascular diseminada aguda y transfusión masiva. Y relativas en el caso de pacientes con déficit congénito o adquirido de factores de la coagulación, cuando no existen concentrados de factores específicos y que van a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos o invasivos mayores, en pacientes con tratamiento de anticoagulantes que van a ser sometidos a cirugía de urgencia y que no se

pueda esperar el tiempo necesario para la corrección de la hemostasia con vitamina K (seis a ocho horas)¹⁶.

Reacciones Transfusionales.

El término de Reacción Adversa Transfusional (RAT) se refiere a la respuesta anormal o al efecto adverso involuntario o no esperado que presenta un paciente con la administración de componentes sanguíneos y que de acuerdo con su etiología y gravedad pudieran tener diferentes manifestaciones. Mientras que los denominados Eventos Adversos a la Transfusión (EAT), se define como cualquier acontecimiento anormal asociado con la recolección de muestras, procesamiento, almacenamiento y distribución de hemoderivados que puedan conducir a la muerte o afecciones potencialmente incapacitantes que prolonguen su hospitalización o morbilidad de los pacientes llegando incluso a ser mortales.¹⁷

Se estima que las RAT ocurren en 1 de cada 100 transfusiones¹⁸, y una vez que esta se produce, genera desconfianza en el paciente para futuras transfusiones, así como una elevación de costos en el sistema de salud, debido al desperdicio de hemoderivados, además de que puede contribuir a prolongar la estancia intrahospitalaria.¹⁹

Manifestaciones Clínicas.

Las principales manifestaciones y etiologías se resumen en la tabla siguiente²⁰²¹²².

Tipo de Reacción	Signos y Síntomas	Etiología
Reacción Hemolítica Aguda	Aumento de temperatura, aumento de frecuencia cardíaca, escalofríos, disnea, dolor en pecho o espalda, sangrado anormal o shock, hemoglobinuria, epistaxis, oliguria o anuria, coagulación intravascular diseminada, dolor en sitio de transfusión	Incompatibilidad ABO y otros sistemas
Reacción Hemolítica Tardía	Ictericia, Fiebre, descenso del nivel de hemoglobina, elevación de lactato deshidrogenasa (LDH) escalofríos, coluria.	Incompatibilidad a sistema Rh, Kell, Diego Duffy, Kidd
Febril no hemolítica (FNH)	Incremento de la temperatura corporal mayor de 1°C durante la transfusión, escalofrío, cefalea y vomito.	Anticuerpos contra antígenos eritrocitarios, proteínas plasmáticas, transferencia pasiva de citocinas inflamatorias

Reacción alérgica y anafilactoide	Los síntomas se relacionan con su severidad, donde se incluyen: Prurito, enrojecimiento, placas eritematosas, estornudos, tos, sibilancias, ronquido, estridor, angioedema, dolor torácico, disnea, opresión en el pecho, dolor retroesternal, hipotensión, taquicardia, arritmia, cólico, náusea, vomito, diarrea con ausencia de fiebre	Anticuerpos IgE dirigidos a proteínas plasmáticas. Anticuerpos anti-IgA
Anafilaxia	Hipotensión, obstrucción de vías aéreas superiores e inferiores, sensación de muerte inminente, pérdida de conciencia y choque.	Anticuerpos anti-IgA, haptoglobinas C4
Daño pulmonar agudo asociado a transfusión (TRALI)	Presentación de insuficiencia respiratoria aguda, hipoxemia, edema pulmonar agudo bilateral sin compromiso cardíaco, que puede acompañarse con fiebre, hipotensión, hipotermia y taquicardia	Anticuerpos anti-HLA o contra leucocitos del receptor
Sobrecarga circulatoria asociada a transfusión (TACO)	Aparición o exacerbación de al menos 3 de los siguientes: Disnea, ortopnea, cianosis, tos, esputo espumoso, cefalea, hipertensión, plétora venosa, edema de miembros inferiores, signos y síntomas de falla cardíaca izquierda.	Hipervolemia
Purpura trombocitopénica postransfusional	Petequias, sangrado por piel y mucosas, hematuria, hemorragia intracraneana	Anticuerpos contra antígenos plaquetarios
Contaminación bacteriana	Fiebre, escalofrío, náuseas, dolor abdominal y muscular, disnea, diarrea, hipotensión, choque	Bacterias Gram positivas o negativas en los componentes sanguíneos
Enfermedad de injerto contra huésped (GVHD)	Fiebre, prurito, descamación cutánea, diarrea acuosa, así como la presencia de ictericia, aplasia medular.	Proliferación de linfocitos del donante en el receptor

Clasificación de Reacciones Transfusionales.

Las reacciones transfusionales pueden ser clasificadas en categorías simples para ayudar al personal a reconocerlas, entender las causas subyacentes cuando estas pueden ocurrir y conocer cómo prevenirlas, manejarlas y registrarlas.

Las reacciones transfusionales se pueden clasificar de acuerdo con el tiempo de presentación en: agudas y retardada, de acuerdo con su etiología en: inmunológicas y no inmunológicas, y de acuerdo con la severidad de los síntomas en: leve, moderada, severa

Clasificación de acuerdo al tiempo de presentación ²³:

Reacción	Tiempo de Presentación
Aguda	Reacciones producidas durante las primeras 24 horas posteriores a la transfusión de hemoderivados
Retardada	Presencia de cualquier signo/síntoma posterior a 24 horas de transfusión

Clasificación de acuerdo a su etiología ¹⁶:

Reacción	
Inmunológica	<p>Inmediatas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemolítica. • Febril No Hemolítica. • Alérgicas: <ul style="list-style-type: none"> ○ Urticaria. ○ Anafilaxia. • Daño Pulmonar Agudo Asociado a Transfusión. <p>Tardías:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aloinmunización contra antígenos: <ul style="list-style-type: none"> ○ Eritrocitarios. ○ Leucocitarios. ○ Plaquetarios. ○ Proteínas Plasmáticas. • Hemolítica. • Enfermedad Injerto Contra Huésped. • Purpura Postransfusional. • Inmunomodulación por Transfusión.
No Inmunológica	<p>Inmediatas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contaminación Bacteriana • Sobrecarga circulatoria • Hemolisis No Inmune <ul style="list-style-type: none"> ○ Mecánica ○ Térmica

	<ul style="list-style-type: none">○ Osmótica• Embolia<ul style="list-style-type: none">○ Aérea○ Partículas• Hipotermia• Desequilibrio Electrolítico<ul style="list-style-type: none">○ Hipocalcemia○ Hiperpotasemia○ Hipomagnesemia• Coagulopatía Dilucional <p>Tardías</p> <ul style="list-style-type: none">• Hemosiderosis• Transmisión de Infecciones:<ul style="list-style-type: none">○ Virales○ Bacterianas○ Parasitarias
--	--

Clasificación de acuerdo a la severidad de los síntomas ¹⁰:

Categoría	Signos	Síntomas	Causas probables
Leve	<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones cutáneas localizadas: <ul style="list-style-type: none"> • Urticaria • Erupción 	<ul style="list-style-type: none"> • Prurito 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad (leve)
Moderada	<ul style="list-style-type: none"> • Enrojecimiento. • Urticaria. • Escalofríos. • Fiebre • Cansancio • Taquicardia 	<ul style="list-style-type: none"> • Ansiedad • Prurito • Palpitaciones • Disnea Leve • Cefalea 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad (moderada-severa) • Reacciones transfusionales febriles no hemolíticas: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anticuerpos contra leucocitos y plaquetas ○ Anticuerpos contra proteínas, incluyendo IgA. • Posible contaminación con pirógenos o bacterias.
Severa	<ul style="list-style-type: none"> • Escalofríos • Fiebre • Cansancio • Hipotensión (caída $\geq 20\%$ en Tensión Arterial sistólica) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ansiedad • Dolor torácico • Dolor cerca del sitio de infusión • Distress 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemolisis aguda intravascular • Contaminación bacteriana y shock séptico • Sobrecarga de volumen

	<ul style="list-style-type: none"> • Taquicardia (aumento $\geq 20\%$ frecuencia cardiaca) • Hemoglobinuria (orina roja) • Sagrado incoercible (CID) 	respiratorio /Dificultad respiratoria <ul style="list-style-type: none"> • Dolor lumbar • Cefalea • Disnea 	<ul style="list-style-type: none"> • Anafilaxia • Daño pulmonar asociado a transfusión
--	--	---	--

Abordaje de las Reacciones Transfusionales.

Las reacciones transfusionales mayormente son reportadas por el personal de enfermería que transfundió el hemoderivado, generalmente por un cambio en los signos vitales o por aparición de una nueva sintomatología.

El tratamiento de las RAT varía de acuerdo a la severidad de los síntomas, pero generalmente el manejo va enfocado a detener la transfusión y mantener una vía intravenosa permeable con solución fisiológica, con tratamiento sintomático y vigilancia estrecha para brindar medidas de soporte cardiaco, pulmonar, o de función renal en caso de ser requeridos¹⁸.

En caso de sospecha de reacción hemolítica, se deberán tomar muestras para el estudio de la reacción por Banco de Sangre:

- Muestra sanguínea con anticoagulante (EDTA).
- Muestra sanguínea sin anticoagulante.
- Muestra de orina post reacción.
- Remanente del hemocomponente transfundido y el equipo de transfusión.

Es necesario realizar un resumen clínico del paciente que incluya: diagnóstico, medicamentos administrados, tipo de reacción transfusional, antecedente de reacciones previas y manipulación que se dio al producto (cambio de temperatura, conservación, etc.).

Para el análisis de la reacción se deberá examinar visualmente la muestra postransfusional del paciente y compararla con la muestra pretransfusional para detectar la posible presencia de hemólisis. Además, debemos asegurarnos de que todos los datos de los registros son correctos, así como las pruebas de compatibilidad transfusional efectuadas, y que las unidades transfundidas fueron las previstas para el paciente.

Deben repetirse las pruebas de compatibilidad transfusional en las muestras pre y post transfusional incluyendo: grupo ABO/Rh del paciente y de las unidades transfundidas, escrutinio e identificación de anticuerpos irregulares, pruebas cruzadas en antiglobulina indirecta a 37°C con las unidades transfundidas, y prueba directa de antiglobulina (PDA) o Coombs directo en los hematíes del paciente y en las unidades transfundidas. Si la PDA resulta positiva (generalmente con un patrón de campo mixto, si se transfundieron eritrocitos incompatibles) es necesario realizar un eluido y estudiar su reactividad y posible especificidad.

La PDA puede ser negativa si todos los hematíes incompatibles han sido hemolizados. Igualmente, el anticuerpo eritrocitario responsable puede ser indetectable, sobre todo si se ha consumido totalmente durante la reacción. En aquellos casos donde no se detecten factores inmunes que expliquen la reacción hemolítica, debemos investigar cuál fue la vía de infusión de los hematíes, si se administró alguna medicación simultáneamente con la transfusión, o cualquier otro incidente que pudiera ocasionar una hemólisis de mecanismo no inmune.

De manera complementaria se debe solicitar al paciente: determinación de biometría hemática, bilirrubinas, hemoglobina libre en plasma, haptoglobinas, metahemalbúmina, DHL, monitoreo de estado de la función renal (BUN y creatinina sérica), monitoreo del estado de coagulación (TP, TTPa, fibrinógeno y cuenta de plaquetas); leucoaglutinación y linfocitotoxicidad (para diagnóstico diferencial con reacción febril no hemolítica).

Análisis de las Reacciones Transfusionales.

La investigación y análisis de las RAT se debe realizar teniendo en cuenta los siguientes conceptos¹⁶²⁴:

- a) Trazabilidad: Identificación de los hemocomponentes que permita hacer un seguimiento en cada paso de la cadena transfusional.
- b) Grados de severidad de las reacciones: De acuerdo con los síntomas de cada reacción, pueden ser clasificadas en 4 grados.

Severidad	Repercusión	Signos y síntomas	Causa probable
Grado 4	Muerte durante o después de la transfusión.		
Grado 3	Amenaza la vida del paciente.	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Hipotensión • Coluria • Sangrado inexplicable • Dolor torácico • Dolor en el sitio de punción • Cefalea • Disnea 	<ul style="list-style-type: none"> • Sin síntomas respiratorios: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hemólisis Intravascular aguda ○ Shock (contaminación bacteriana) ○ Anafilaxia • Con síntomas respiratorios: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hipervolemia ○ TRALI
Grado 2	Morbilidad a largo plazo.	<ul style="list-style-type: none"> • Urticaria • Prurito • Fiebre • Ansiedad • Taquicardia • Disnea leve • Cefalea 	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción alérgica • Reacción febril no hemolítica • Contaminación bacteriana • Infecciones transmitidas por transfusión. • Aloinmunización
Grado 1	Síntomas leves	<ul style="list-style-type: none"> • Urticaria • Prurito 	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción alérgica

- c) Imputabilidad de las reacciones: Se define como la asociación de causalidad entre la transfusión de hemocomponentes con la presentación de la reacción adversa.

Imputabilidad de las Reacciones Transfusionales.

Imputabilidad	Grado de evidencia
Confirmada	Evidencia concluyente para atribuir la reacción a la transfusión de productos sanguíneos.
Probable	Evidencia a favor de atribuir la reacción a la transfusión sin otra causa que pudiera justificar la reacción.
Posible	Evidencia no permite atribuir la reacción ya sea a la transfusión o a otra probable causa.
Dudoso	Puede haber posibles causas, pero no hay evidencia para excluir el rol de la transfusión en la reacción.
Excluido	Evidencia Concluyente para atribuir la reacción a otras causas diferentes a la transfusión.

Factores desencadenantes.

En años recientes se ha visto un interés en torno a la búsqueda intencionada de factores dependientes del donante, del receptor y de los hemocomponentes que expliquen la aparición de RAT con la finalidad de evitarlas.

De acuerdo con la literatura se han reportado casos de anafilaxia transfusional secundaria a la transferencia pasiva de alérgenos provenientes de alimentos como el cacahuete²⁵. Así mismo se han realizado revisiones de la prevalencia de anticuerpos irregulares en personas que han sido expuestas a un antígeno externo durante un embarazo, un trasplante o una transfusión, debido a que la aloinmunización representa un factor de importancia para el desarrollo de reacciones hemolíticas en pacientes que en el futuro requerirán de transfusiones sanguíneas²⁶.

Por otro lado, existen enfermedades propias del receptor que son predisponentes a desarrollar reacciones hemolíticas, como en el caso de los pacientes con diagnóstico de anemia drepanocítica y betatalasemia²⁰²⁷²⁸. Del mismo modo existen situaciones en las que el paciente es sometido a múltiples transfusiones, debido a la pérdida de un gran volumen sanguíneo²⁹³⁰, o en las que debido a las deficiencias de factores sanguíneos es necesario realizar procedimientos de recambio plasmático con plasma de donantes en donde se ha documentado que debido a la gran demanda de transfusión se presentan reacciones transfusionales con mayor frecuencia³¹³².

Quizá los factores menos estudiados y que podrían tener un mayor efecto en el receptor son factores provenientes de los hemocomponentes. En el último año han surgido teorías que analizan factores provenientes del tiempo de la conservación de hemocomponentes³³³⁴, así como de las diferencias entre prácticas transfusionales³⁵³⁶³⁷ y la relación que pudieran tener con el desarrollo de reacciones transfusionales.

Todo esto ha desarrollado una línea de investigación alrededor de la identificación factores relacionados con la aparición de reacciones transfusionales con la finalidad de prevenir o disminuir su presentación.

Capítulo IV

Justificación

Justificación

Las reacciones transfusionales representan un riesgo frecuente al que se encara un paciente con necesidades transfusionales, y que, según el tipo de reacción, puede llegar a poner en riesgo la vida y la función del receptor; por lo que determinar los posibles factores de riesgo, y la distinción entre factores de riesgo modificables y no modificables, podría contribuir con la prevención de las reacciones transfusionales.

Capítulo V

Objetivos

Objetivos

Objetivo general

Identificar factores asociados con el riesgo de desarrollar reacciones transfusionales en pacientes del Hospital Universitario “Dr. José E. González”.

Objetivos específicos

- Describir tipo de reacciones transfusionales y sus frecuencias.
- Asociar factores intrínsecos del donador, del receptor y del hemoderivado con el riesgo de desarrollar reacciones transfusionales.

Hipótesis

- Hipótesis Nula (H0): no existen factores intrínsecos del donador, del receptor y del hemoderivado asociados con el desarrollo de reacciones transfusionales.
- Hipótesis Alternativa (H1): existen factores intrínsecos del donador, del receptor y del hemoderivado asociados con el desarrollo de reacciones transfusionales.

Capítulo VI

Material y Métodos

Material y Métodos

Estrategia general

Estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo en el que se analizaron los reportes de reacciones transfusionales realizados al banco de sangre a cargo del departamento de Patología Clínica, así como de los realizados por medio del sistema de ordenes médicas (SOME) en los últimos 5 años, los cuales se clasificaron de acuerdo con el tipo de reacción con las definiciones vigentes del SHOT para posteriormente ser comparados con un grupo control para realizar posibles asociaciones con los factores estudiados.

Población de estudio

Criterios de Inclusión

Se incluirán todos los pacientes del Hospital Universitario “Dr. José E. González” que hubieran recibido transfusión de componentes sanguíneos durante el periodo del 1 de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2019. Y que hayan presentado algún tipo de reacción transfusional notificada y registrada en el banco de sangre o en SOME.

Criterios de Exclusión

Se excluirá de la asociación de riesgos aquellos reportes con síntomas inespecíficos o no atribuibles a transfusión.

Variables del Paciente y Donador.

Variable	Escala	Definición	Fuente de información
Edad	Cuantitativa	Años transcurridos desde el nacimiento	Expediente Clínico
Sexo	Cualitativa	Sexo Biológico	Expediente Clínico
Gesta	Cuantitativa	Número de Gestaciones	Expediente Clínico
Antecedente de alergia	Cualitativa	Registro de eventos alérgicos que se han producido con anterioridad	Expediente Clínico
Antecedente Transfusional	Cualitativa	Registro de transfusiones previas	Expediente Clínico

Variables del Hemocomponente.

Variable	Escala	Definición	Fuente de información
Tipo de Hemocomponente	Cualitativa	Productos derivados de la sangre o plasma	Registros de Unidades de Banco de Sangre
Tiempo de Conservación	Cuantitativa	Tiempo transcurrido desde la extracción de la unidad hasta su transfusión, medido en días	Registros de Unidades de Banco de Sangre
Tiempo de Traslado	Cuantitativa	Tiempo transcurrido desde la entrega del hemocomponentes, hasta la transfusión del hemoderivado	Registros de Unidades de Banco de Sangre y Formato de transfusión en expediente clínico
Tiempo de Administración	Cuantitativa	Tiempo transcurrido desde el inicio de la transfusión del hemocomponente hasta su término	Formato de transfusión en expediente clínico
Nivel Leucocitario en Citometría hemática	Cuantitativa	Examen de Laboratorio que brinda información de los Niveles celulares, así como de algunas características	Registros de Unidades de Banco de Sangre y Formato de transfusión en expediente clínico
Transfusión Interrumpida	Cualitativa	Transfusión parcial de un hemoderivado	Registros de Unidades de Banco de Sangre y Formato de transfusión en expediente clínico

Clasificación de Reacciones Adversas a la Transfusión SHOT

Categoría
Alérgica
Febril No Hemolítica
Hemolítica Aguda
Hemolítica Tardía
Hipotensión
Purpura postransfusional
TACO
TRALI
Disnea asociada a transfusión
TA-GVHD
Infecciones transmitidas por transfusión

Clasificación de severidad SHOT

Febril / Alérgicas	Hemolítica
Leve	No clasificable (PDA +)
Moderada	Media
Severa	Moderada
	Severa

Clasificación Evento Adverso a la Transfusión SHOT

Categoría	Incluyen:
Transfusión errónea de Hemocomponentes	<ul style="list-style-type: none"> • Dirigido a otro paciente • Diferente al prescrito • ABO incorrecto
Errores de Transporte / Almacenamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Errores en la cadena de frío • Unidades vencidas • Hemoderivados dañados
Transfusión Innecesaria/Retrasada/Insuficiente	<ul style="list-style-type: none"> • Defectos en vía / bomba de infusión • Indicación inapropiada
Transfusión de componente sin requerimientos específicos	<ul style="list-style-type: none"> • Necesidad de transfusión a Fenotipo • Componente Antígeno negativo • Irradiación • HLA compatible
T. Correcta de Paciente /Hemocomponentes	<ul style="list-style-type: none"> • Error en el etiquetado del Hemoderivado o del paciente

Consideraciones Éticas

Este estudio se realizó con la aprobación del Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, en mayo 2020, con el registro de aprobación “PC20-00004”

De acuerdo con los principios establecidos la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial adaptada por 52ª Asamblea General, en Edimburgo, Escocia en el año 2000 en su Artículo 11, considerándose también el artículo 13, el 15 y las últimas enmiendas de la declaración; que señalan que la investigación debe basarse en un conocimiento cuidadoso del campo científico, se revisó cuidadosamente la literatura científica para desarrollar los antecedentes y la metodología del proyecto.

Esta investigación, de acuerdo con el "Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud" en su Título 2º, Capítulo 1º, Artículo 17, Fracción II, se considera como Investigación SIN RIESGO, dado que solamente se analizará información obtenida a partir del expediente clínico.

El proyecto es congruente con la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, título quinto “Investigación para la salud”, capítulo único, Artículo 100, dado que su realización no expondrá a ninguna persona a riesgos y daños innecesarios (Artículo 100, Fracción III) y se apega a los principios científicos y éticos que justifican su realización, con la que se pretende producir nuevo conocimiento (Artículo 100, Fracción I y II).

El proyecto se ajusta a las Normas Institucionales en Materia de Investigación Científica, se someterá a su evaluación y registro correspondiente previo a su desarrollo. La información obtenida de los expedientes clínicos se manejará bajo las más estrictas consideraciones de confidencialidad.

Capítulo VII

Análisis Estadístico

Análisis Estadístico

En el periodo estudiado se obtuvo un total de 77 reportes, de los cuales fueron excluidos 22 debido a no contar con un expediente completo, posteriormente se clasificaron los reportes de acuerdo con las categorías SHOT en una base de datos en Excel y se recabaron los datos provenientes del expediente clínico y de la base de datos de banco de sangre.

Estadística descriptiva

Se obtuvieron 50 reportes, en los cuales se vieron involucrados 154 hemocomponentes. Mediante el paquete de análisis estadístico (SPSS) se realizó el cálculo de frecuencias simples y medidas de tendencia central, así como la comparación de las variables mediante la prueba de chi cuadrada.

Estadística Inferencial

Para establecer un análisis adecuado de la información y poder realizar la asociación de factores estudiados, se optó por analizar sólo los reportes de RAT en los cuales se identificó el hemocomponente (29 reportes) asociado para ser comparado con los controles.

Se realizó un análisis exploratorio mediante el Análisis Factorial de Datos Mixtos (FAMD) y posteriormente se compararon los factores estudiados para ausencia/presencia de RAT mediante una Regresión Logística Binaria, así como una Regresión Logística Multinomial para el tipo de RAT, mediante el software "RStudio" versión 1.2.5033 y "R" versión 4.0.2.

Capítulo VIII

Resultados

Resultados

Estadística descriptiva

Durante el periodo comprendido del 1 de Enero del 2015 al 31 de Diciembre del 2019 se administraron 126,371 componentes sanguíneos, cerca de 25,000 unidades por año (Gráfico 1).

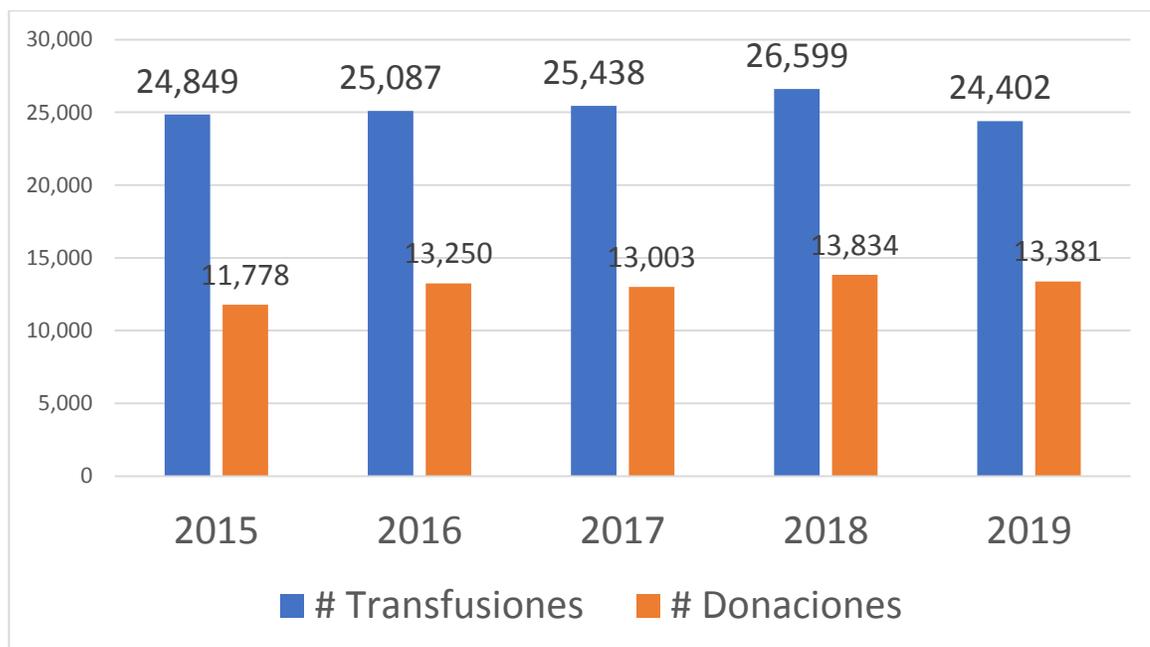


Gráfico 1 Transfusiones por año

Además, se observa un aumento de la tasa de reporte por año (Tabla 1), con una tasa de reporte de RAT de 3.95 x 10,000 en los 5 años del análisis.

AÑO	RAT	TASA X10,000
2015	2	0.80
2016	1	0.40
2017	9	3.54
2018	21	7.90
2019	17	6.97
5 años	50	3.95

Tabla 1 Tasa de Reporte de RAT por año

El tipo de reacción más frecuente fue la reacción alérgica, seguida de la reacción febril no hemolítica (FNH) (Gráfico 2).

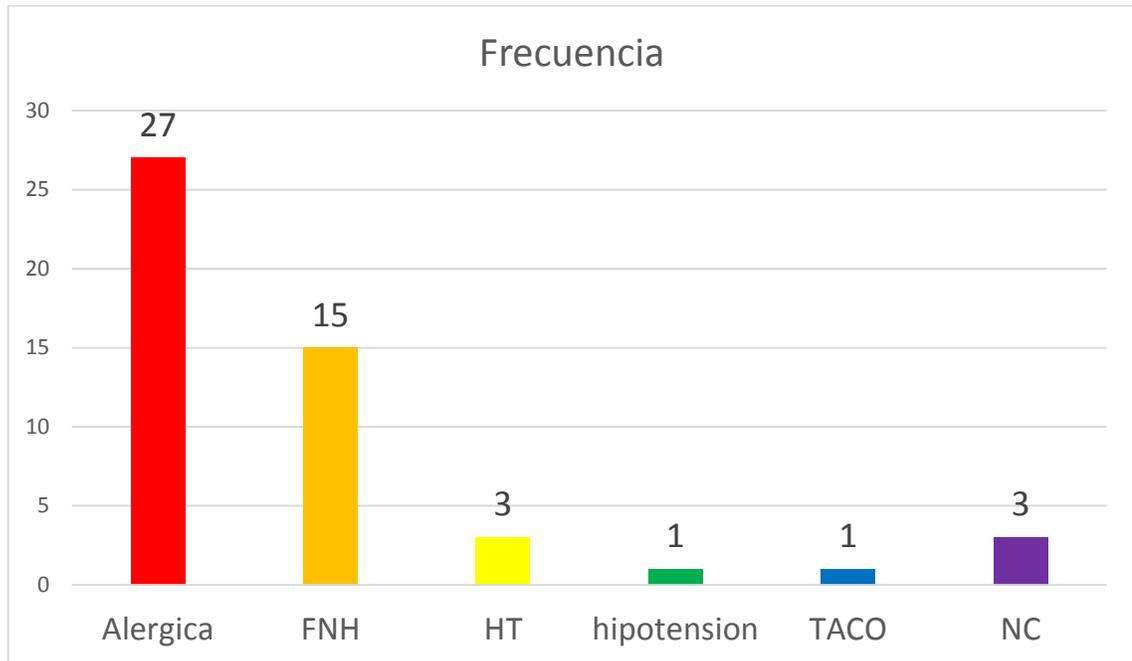


Gráfico 2 Frecuencia de RAT

Los servicios con mayor número de reporte de RAT son Medicina Interna, Cirugía y urgencias (Gráfico 3).

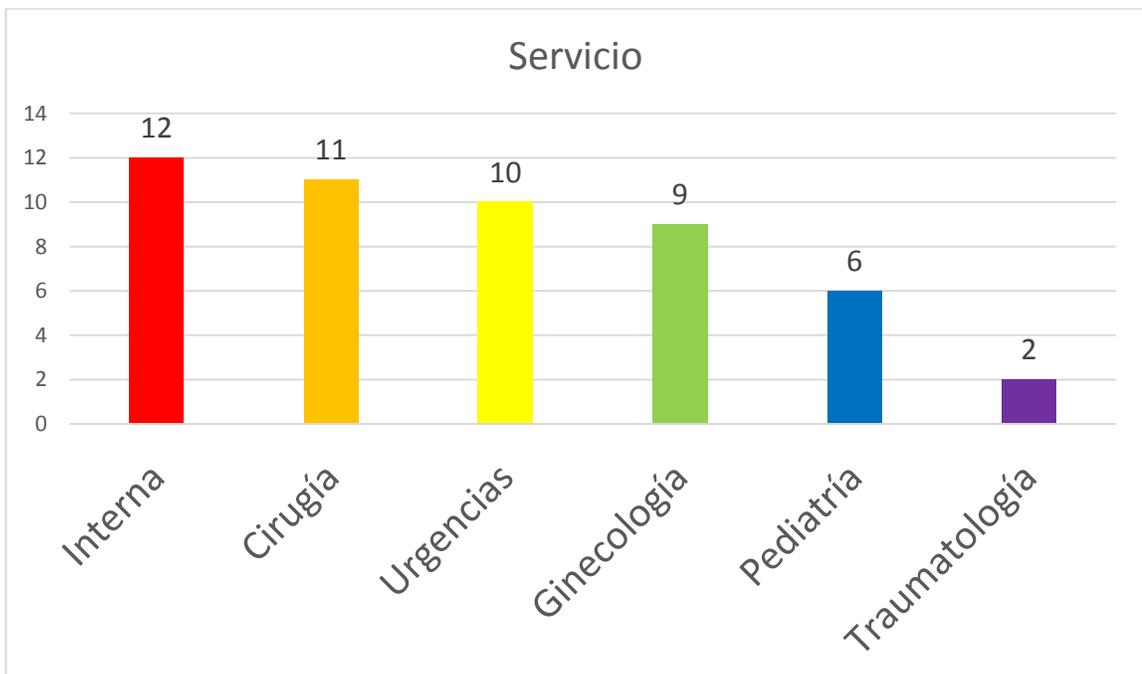


Gráfico 3 Reporte de RAT por Servicio

El Concentrado eritrocitario fue el componente sanguíneo mayormente involucrado en los reportes de RAT (Gráfico 4)

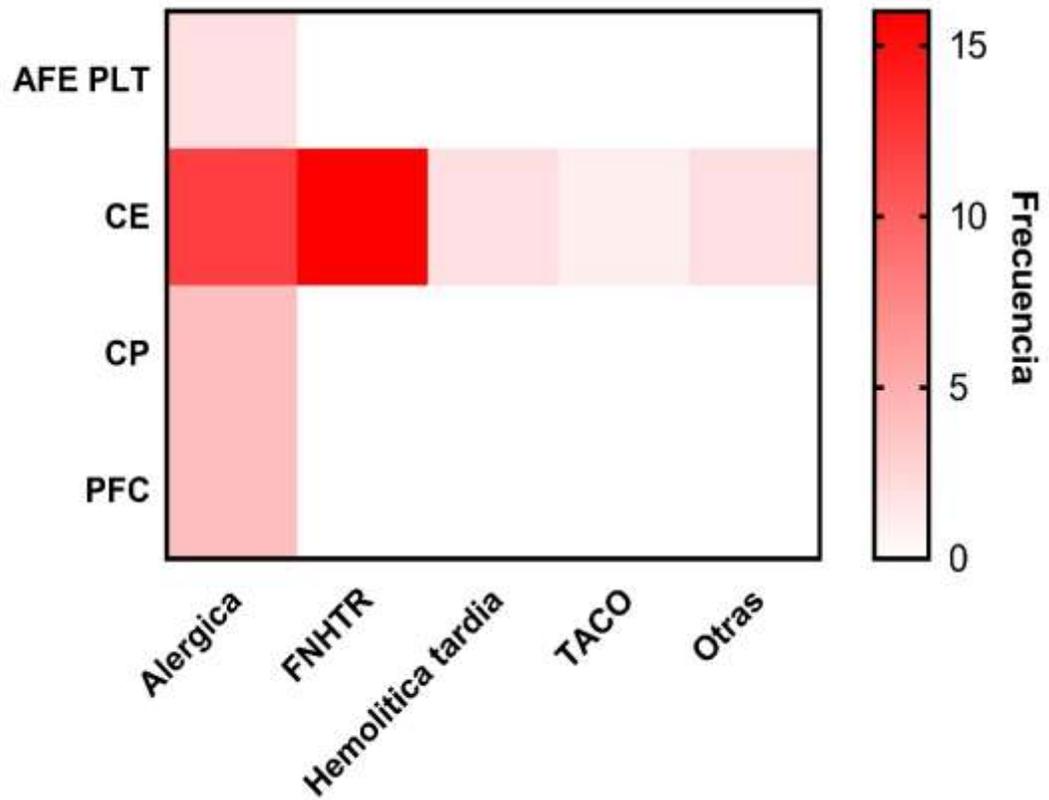


Gráfico 4 Frecuencia de RAT por componente

Datos Demográficos

Características de los Receptores.

Variable	Valor
N	50
Sexo	
Masculino (%)	23 (46%)
Femenino (%)	27 (53%)
Gestas (media)	2 (0- 2)
Edad (años)	38.98 ± SD 20.38
Hombres	38.52 ± SD 23.08
Mujeres	39.38 ± SD18.13

Tabla 2 Características de los Receptores

Características de los Controles.

Variable	Valor
N	50
Sexo	
Masculino (%)	21 (42%)
Femenino (%)	29 (58%)
Gestas (media)	2 (0 – 2)
Edad (años)	38.67 ± SD 19.98
Hombres	38.95 ± SD 22.74
Mujeres	33.82 ± SD 18.55

Tabla 3 Características de los Controles

Estadística inferencial

Se realiza un análisis exploratorio inicial, incluyendo variables cuantitativas y cualitativas, para la probable identificación de factores (entendiendo el mismo como un conjunto de covariables que conforman un conjunto de variables de menor número que las variables originales). Debido a la complejidad de los datos, el diseño de tipo retrospectivo y la inclusión de los sujetos de investigación, se realiza un análisis de regresión logística, tanto binaria (para presencia o ausencia de RAT), como multinomial (tipo de RAT), para ajustar con datos confusores.

Análisis Factorial de Datos Mixtos entre Donador y Receptor para Reacción Transfusional

Variables Cuantitativas

En este análisis exploratorio se puede apreciar que, dentro de las variables cuantitativas evaluadas, el número de transfusiones previas tiene mayor grado de contribución para el componente 1, así como el tiempo de conservación del hemocomponente lo hace para el componente 2 (Gráfico 5).

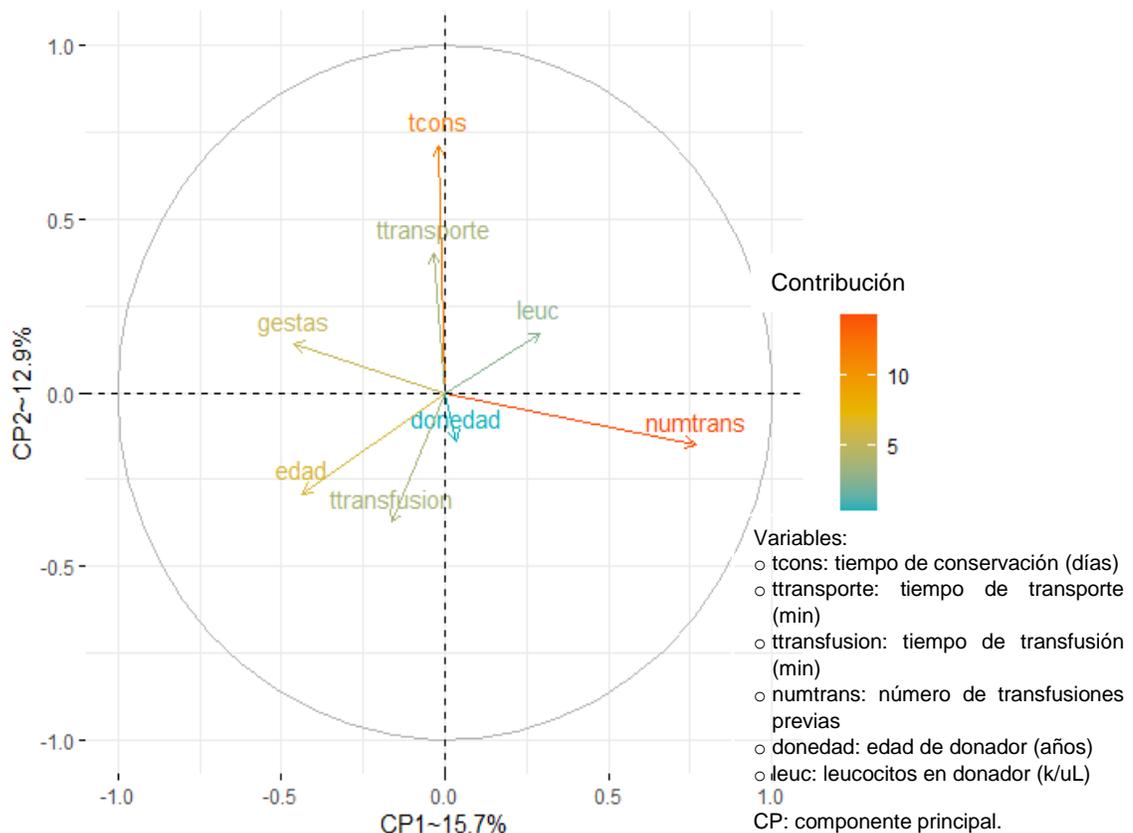
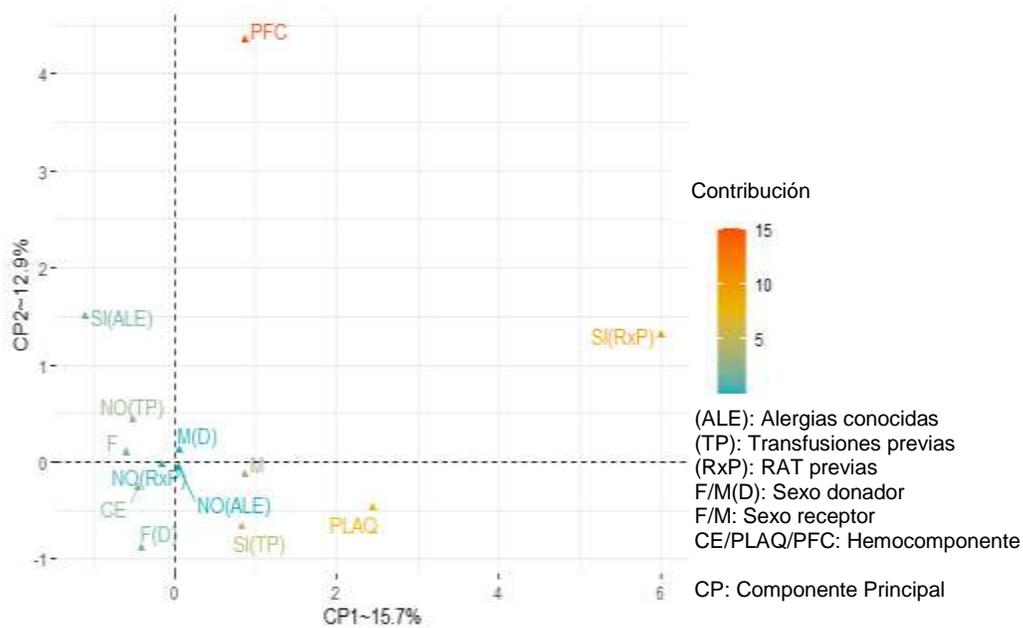


Gráfico 5 Variables Cuantitativas (FAMD)

Variables Cualitativas

De la misma manera podemos notar que para las variables cualitativas, el antecedente de reacciones transfusionales previas y el plasma fresco congelado tienen mayor contribución para la explicación de variabilidad de los componentes 1 y 2, respectivamente (Gráfico 6).



El análisis comparativo mostró que no existe diferencia entre las características poblacionales de aquellos que presentaron RAT en comparativa con los que no presentaron ningún tipo de reacción (Gráfico7). Por lo que no se puede hablar, por inspección gráfica de algún componente (baja variabilidad y patrones indistintos), motivo por el cual no se hace un análisis factorial confirmatorio. Cabe mencionar que se excluyeron algunos tipos de RAT (TACO, reacción hemolítica tardía) por su baja representación en la muestra total.

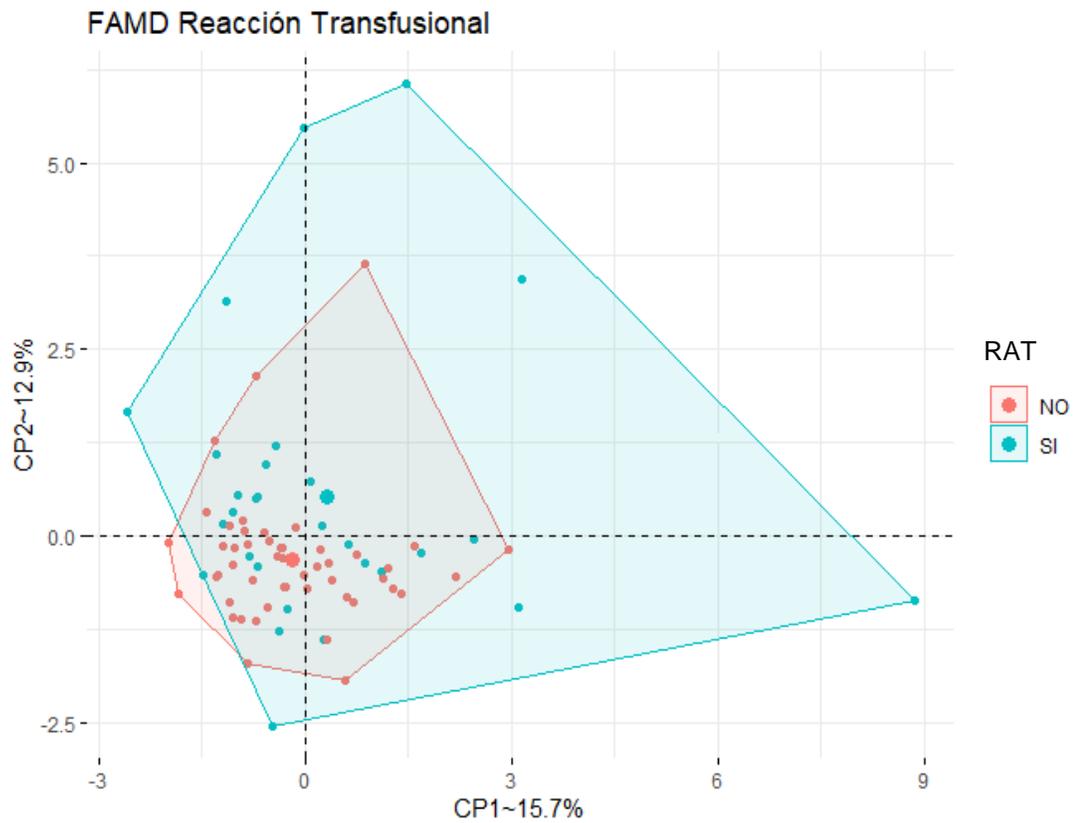


Gráfico 7 FAMD Reacción Transfusional

De la misma forma podemos apreciar que no existen diferencias entre las características poblacionales de acuerdo con el tipo de reacción presentada, tal como se muestra a continuación (Gráfico 8). Por lo que no se puede hablar, por inspección gráfica de algún factor (baja variabilidad y patrones indistintos), tanto para presencia o ausencia de RAT, como para tipo de RAT, motivo por el cual no se hace un análisis factorial confirmatorio.

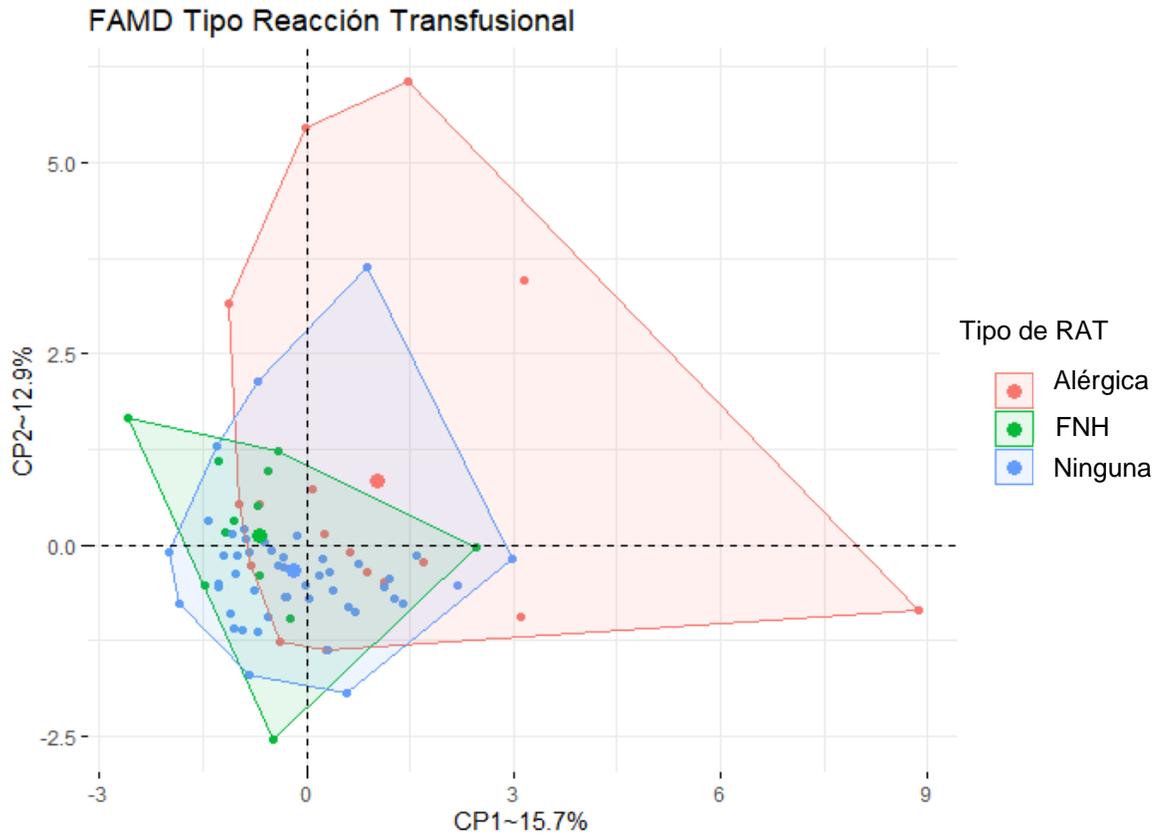


Gráfico 8 FAMD por Tipo de RAT

Regresión Logística Binaria para Reacción Transfusional.

Para la regresión logística binaria y multinomial se excluyen RAT de tipo TACO, hemolítica tardía; esto debido a su baja representatividad en la muestra, así como para evitar fenómeno de sobreajuste. En la regresión logística podemos apreciar que de todas las variables estudiadas el tiempo de conservación de los hemocomponentes fue el único que alcanzó significancia estadística (OR 1.095, IC95% 1.026-1.169, p=0.005) (Tabla 4).

Variable	OR	OR (IC 95%)	p
Sexo (M) (F=ref.)	0.97	0.227-4.167	0.971
Edad (receptor)	1.01	0.979-1.037	0.613
Número Transfusiones	1.08	0.968-1.196	0.167
RAT previa (+) ('-' =ref.)	7.8x10 ⁶	0-inf	0.990
Alergia Conocida (+) ('-' =ref.)	0.31	0.011-8.672	0.481
Gestas	1.26	0.852-1.871	0.236
CE (referencia)			
PFC	0.19	0.006-5.931	0.337
PLAQ	1.76	0.253-12.165	0.562
Tiempo de conservación	1.10	1.026-1.169	0.005
Tiempo de transporte	1.01	0.992-1.021	0.378
Tiempo de transfusión	1.00	0.988-1.007	0.615
Edad(donador)	1.00	0.936-1.056	0.863
Sexo donador (M) (F=ref.)	4.25	0.534-33.885	0.163

Tabla 4 Regresión Logística Binaria para RAT

La vigencia o caducidad, es diferente para cada componente sanguíneo, hasta 5 días para concentrado plaquetario, 42 días para concentrado eritrocitario y 36 meses para plasma fresco congelado, haciendo más difícil la comparación directa entre estos, por lo que se optó por realizar una regresión logística donde solo se contemplara al concentrado eritrocitario y así realizar una mejor evaluación del tiempo de conservación (Tabla 5). Observando que la significancia estadística se conserva. Además, se presenta un diagrama de cajas (Grafico 9); se realiza un análisis bivariado para el tiempo de conservación de CE entre receptores con RAT y los controles: se obtiene prueba de Shapiro-Wilk $p < 0.001$ (se rechaza normalidad) y se realiza prueba de Mann-Whitney, con $p < 0.001$, rechazando igualdad en tiempo de conservación entre receptores con RAT y sin RAT.

Variable	OR	OR (IC 95%)	p
Sexo (M) (F=ref.)	1.54	0.275-8.615	0.615
Edad (receptor)	0.99	0.959-1.028	0.700
Número de transfusiones	1.09	0.951-1.254	0.200
Alergia conocida	0.15	0.003-7.168	0.326
Gestas	1.34	0.879-2.045	0.163
Tiempo conservación	1.13	1.044-1.221	0.002
Tiempo de transporte	1.00	0.990-1.019	0.514
Tiempo de transfusión	0.99	0.987-1.007	0.588
Edad(donador)	0.95	0.890-1.029	0.232
Sexo (donador)	5.75	0.621-53.248	0.114

Tabla 5 Regresión Logística Binaria de Concentrado Eritrocitario para RAT

Tiempo de conservación de Concentrado Eritrocitario

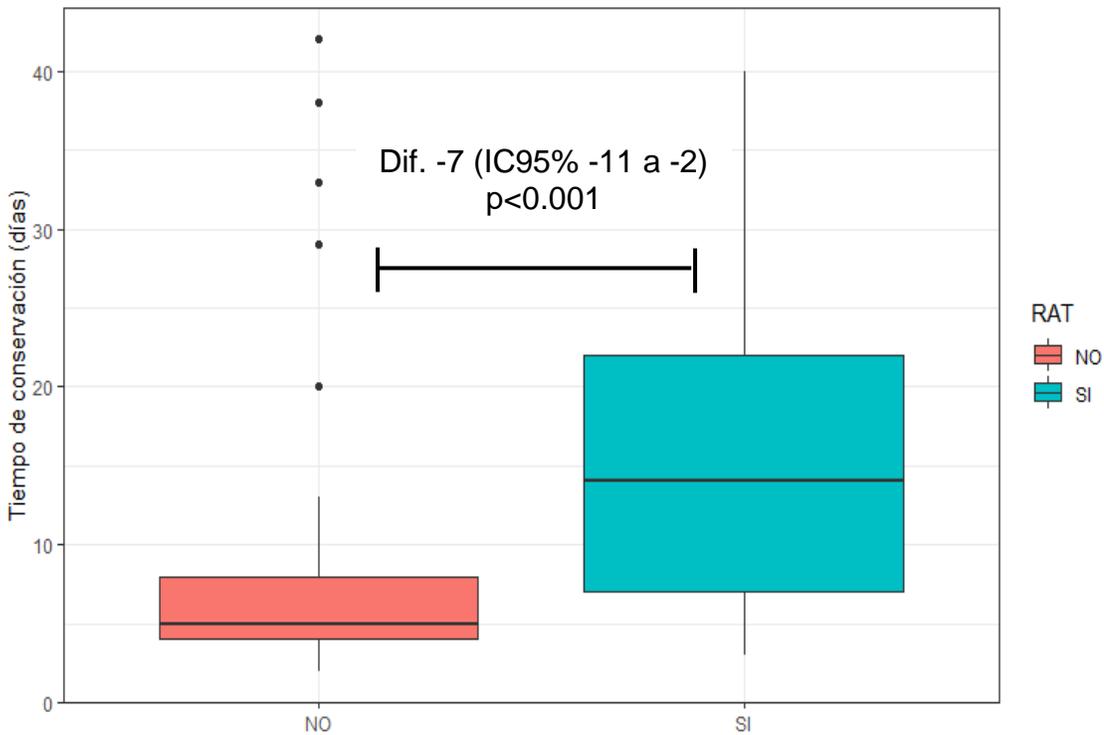


Gráfico 9 Tiempo de Conservación de Concentrado Eritrocitario

En la regresión logística multinomial para los distintos tipos de RAT, el tiempo de conservación se mantiene significativamente estadístico para la variable de tiempo de conservación (Tabla 6), y es significativa la diferencia para ambos tipos de RAT al ser comparado con los receptores que no desarrollaron ningún tipo de reacción (Tabla 7).

Variable	LR χ^2	p
Sexo (receptor)	3.59	0.165
Edad (receptor)	0.2	0.904
Número de transfusiones	5.47	0.064
Gestas	2.58	0.273
Tiempo conservación	12.12	0.002
Tiempo de transporte	0.51	0.771
Tiempo de transfusión	0.27	0.871
Edad(donador)	2.60	0.272
Sexo (donador)	2.43	0.296

Tabla 6 Regresión Logística Multinomial de acuerdo con el tipo de Reacción (LR χ^2 = likelehood ratio-chi cuadrada).

Tipo de RAT	OR	OR (IC95%)	p
Alérgica	1.12	1.025-1.226	0.012
FNH	1.13	1.025-1.239	0.013

Tabla 7 Regresión Logística Multinomial, OR para el tiempo de conservación para reacción alérgica y FNH [RAT(-)= Referencia].

Capítulo IX

Discusión

Discusión

Dentro de nuestro estudio se apreció que el reporte de RAT ha ido en aumento en los últimos 3 años, pero esto no quiere decir que el número de reacciones esté en aumento, sino que gracias a los esfuerzos de capacitación del personal involucrado en la cadena transfusional, cada vez se reporta un mayor número de incidentes sin temor a ser inculpados o de que esto pueda tener un carácter punitivo, sin embargo de acuerdo con el SHOT¹⁷, por el nivel de unidades transfundidas por año (aproximadamente 25,000), este se considera un hospital con un alto volumen de transfusión, y nuestra tasa de eventos por 10,000 componentes (6.97 en 2019), se encuentra muy por debajo de lo que ellos reportan anualmente (15.5 en promedio), lo que se puede interpretar como la posible existencia de un subreporte de incidentes.

Para las reacciones transfusionales, la reacción de tipo alérgica fue la mayormente reportada, y a diferencia de la literatura que reporta una mayor frecuencia con el uso de concentrados plaquetarios³⁸ y plasma²⁰, en nuestro medio se apreció con mayor relación al uso de concentrado eritrocitario, así mismo la mayoría de la reacciones reportadas se clasificaron con una severidad leve, y como era de esperarse los servicios que tienen pacientes con mayor demanda de transfusión, fueron los principales servicios que reportan las reacciones transfusionales.

Las reacciones de tipo alérgico generalmente son detectadas en las primeras horas de la transfusión, y son causadas por la liberación de histamina, derivada de la actividad de mastocitos y basófilos en el hemocomponente durante su almacenamiento³⁹. A pesar de que la mayoría de las reacciones se presentan con severidad leve a moderada y responden de manera adecuada con la administración de antihistamínicos, existen estudios que sugieren posibles asociaciones de condiciones predisponentes en el paciente (antecedente de reacción previa, leucopenia, hipertensión) que pudieran tener relación con el desarrollo de reacciones con mayor grado de severidad⁴⁰, así mismo, con la finalidad de disminuir la presentación de este tipo de reacciones, se han estudiado como medidas de prevención la administración de unidades lavadas⁴¹, utilización de soluciones aditivas en los hemocomponentes⁴², así como la premedicación con esteroides y antihistamínicos⁴³, sin embargo, al momento no existe la evidencia suficiente para adoptar estas medidas a manera de prevención rutinaria.

De la misma manera las reacciones febriles no hemolíticas son causadas por la actividad de citocinas proinflamatorias o de la interacción de anticuerpos en el receptor con un antígeno proveniente del donador contenido en el hemocomponente⁴⁴, de acuerdo con la literatura generalmente se presentan con un grado de severidad leve, sin embargo es muy importante realizar un análisis adecuado, y realizar los estudios correspondientes para descartar una

reacción febril hemolítica, de acuerdo con la literatura, en los últimos 30 años se ha evidenciado que la leucodepleción y leucorreducción prealmacenamiento representa la medida de implementación más importante para su prevención⁴⁵, sin embargo al ser de las reacciones más frecuentes (1 a 3% por unidad transfundida⁴⁴), se ha estudiado la existencia de factores predisponentes para su presentación (antecedente de reacción previa⁴⁶, diferentes practicas transfusionales³⁶, tiempo de almacenamiento de los hemocomponentes³⁷), así como medidas para su prevención (administración de unidades tratadas con detergentes³¹, utilización de soluciones aditivas⁴⁷, premedicación con acetaminofen³⁵), sin embargo los estudios no son concluyentes y pone en evidencia la necesidad de replantear el uso rutinario de estas medidas de prevención.

Es importante mencionar, que existen múltiples estudios enfocados a la identificación de TRALI y TACO, debido a que son las reacciones con mayor grado de mortalidad, y que para algunos autores, pudieran llegar a ser prevenibles, en estos estudios se tienen identificadas aquellas características del paciente que representan en mayor grado el riesgo de presentación, tales como el antecedente de enfermedad cardiaca congestiva, enfermedad coronaria, hipertensión y enfermedad renal³², así mismo se aprecia que existen diferencias respecto a las practicas transfusionales, en aquellos pacientes que son sometidos a terapia de transfusión restrictiva, o que son tratados con estricto control de líquidos o diuréticos, son menos propensos al desarrollo de TRALI y TACO³².

De acuerdo con la fisiopatología de TRALI, esta se produce tras la transfusión pasiva de anticuerpos contra el antígeno humano leucocitario (HLA), pero en años recientes se ha observado que aproximadamente en el 25% de los casos no es posible la identificación de algún anticuerpo³², lo que se conoce como TRALI no mediado por anticuerpos, y que ha teorizado acerca de la existencia de factores que pudieran estar relacionados con las características de los hemocomponentes, formulándose así la hipótesis de los 2 eventos, que en los modelos in vivo muestran que se requieren de lipopolisacáridos u otros estímulos inflamatorios (primer evento) como la transfusión pasiva de citocinas como interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8) y proteína c reactiva (PCR)⁴⁸, que juegan un rol importante para que las interacciones antígeno anticuerpo HLA (segundo evento) induzcan daño pulmonar.

Limitaciones del estudio

Debido al diseño retrospectivo del estudio este dependió totalmente de la calidad de la información recabada en el expediente clínico, por lo que un número considerable de reportes tuvieron que ser excluidos, por no contar con la información requerida, así mismo existe la posibilidad que en nuestro hospital exista un subreporte de reacciones transfusionales, ya que dentro de los hallazgos del estudio, nos encontramos con un alto reporte de eventos adversos asociados a la transfusión cometidos por personal en etapas de formación que de la misma manera al no contar con la suficiente capacitación para la identificación de las RAT o ya sea por temor a represalias, prefieren omitir el reporte a banco de sangre.

Así mismo, debido a que en el banco de sangre de nuestro hospital se obtienen mayormente hemocomponentes provenientes de donantes del sexo masculino, algunas de las variables no pudieron ser evaluadas, limitando la comparativa respecto con los hemocomponentes provenientes del sexo femenino.

Es importante mencionar que el grupo control fue recabado de manera aleatoria, y con la finalidad de evitar el sesgo de memoria, este se recabó durante el año del estudio (2020), y que debido a la pandemia por COVID-19, el banco de sangre mantuvo una baja disponibilidad de los hemocomponentes, haciendo posible que las unidades obtenidas de donantes, pudieran tener un ciclo de almacenamiento más corto, hecho que podría evidenciar de mayor manera que entre menor sea el tiempo de conservación de las unidades existe un menor riesgo de desarrollar una reacción transfusional, o por lo contrario, este hecho pudo tener un efecto indeseado en los resultados obtenidos.

Capítulo X

Conclusiones

Conclusiones

Existe la suficiente evidencia que sustenta la presencia de factores asociados al desarrollo de reacciones transfusionales.

Dentro de las variables evaluadas el Tiempo de Conservación de hemocomponentes resultó con significancia estadística. Sin embargo, es difícil hacer una asociación debido a que pudiera llegar a ser un reflejo de los efectos de la pandemia COVID-19, por lo que es necesario desarrollar más investigación respecto al tema.

Bibliografía

1. Marrón-Peña, G. M. Historia de la transfusión sanguínea. *Rev. Mex. Anesthesiol.* **40**, 233–238 (2017).
2. Murillo-godínez, G. Breve historia de la transfusión sanguínea Brief history of blood transfusion . *Rev. Hematol. Mex.* **20**, 1–3 (2019).
3. Flores, O. Principios de la Práctica Transfusional. in *Medicina Transfusional en el Perioperatorio Clínicas Mexicanas de Anestesiología* 1–12 (2016).
4. Izaguirre, A. & De Michelli, A. En torno a la Historia de las Transfusiones sanguíneas. *Rev Invest clin* 552–558 (2002).
5. Muñiz-díaz, E., León, G. & Torres, O. Manual Iberoamericano de Hemovigilancia. *Organ. Panam. la Salud* 1–130 (2015) doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.asr.2003.08.068>.
6. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. <https://www.shotuk.org/> (2016).
7. Stainsby, D. Serious hazards of transfusion. *Care of the Critically Ill* vol. 19 142–143 (2003).
8. Organización Panamericana de la Salud. *Guía para establecer un sistema nacional de hemovigilancia.* (2017).
9. *Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012: Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos. Diario Oficial de la Federación* 1–144 (2012).
10. OMS. Uso Clínico de la Sangre. *Organ. Mund. la Salud* 381 (2001).
11. *NOM-253-SSA1-2012: Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos. Diario Oficial de la Federación* 1–144 (2012).
12. INCyTU. Donación de sangre en México. *INCyTU* vol. 30 (2018).
13. Secretaría de Salud. *Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación* vol. Secretaría (1992).
14. Bravo-lindoro, A. G. Hemovigilance and transfusion in Mexico . *Rev. Hematol. Mex.* **19**, 105–108 (2018).
15. Hébert, P. C. *et al.* A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N. Engl. J. Med.* **340**, 409–417 (1999).
16. MARTÍNEZ, DRA. ARACELI MALAGÓN, D. A. B. G. Guía para el uso clínico de la sangre. *Asoc. Mex. Med. Transfusional* 175 (2007).
17. Narayan, S. & Poles, D. *The 2018 Annual SHOT Report (2019).* (2019).
18. Delaney, M. *et al.* Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. *Lancet* **388**, 2825–2836 (2016).
19. Ezidiegwu, C. N., Lauenstein, K. J., Rosales, L. C., Kelly, K. C. & Henry, J. B. Febrile nonhemolytic transfusion reactions: Management by premedication and cost implications in adult patients. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **128**, 991–995 (2004).
20. Carman, M., Uhlenbrock, J. S. & McClintock, S. M. CE: A Review of Current Practice in Transfusion Therapy. *AJN, Am. J. Nurs.* **118**, 36–44

- (2018).
21. 11 Adverse Reactions. *Transfus. Med. hemotherapy Off. Organ der Dtsch. Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie* **36**, 465–478 (2009).
 22. Sharma, S., Sharma, P. & Tyler, L. N. Transfusion of blood and blood products: indications and complications. *Am. Fam. Physician* **83**, 719–724 (2011).
 23. March, R. Definitions of Current SHOT Categories & What to Report. *Shot* (2011).
 24. Godínez, L. Z., García, M. M. & Margarita Téllez Morales. Taller: Medicina Transfusional para enfermeras. *Rev. Mex. Med. Transfusional* **2**, 18–25 (2014).
 25. Jacobs, J. F. M. *et al.* Anaphylaxis from Passive Transfer of Peanut Allergen in a Blood Product. *N. Engl. J. Med.* **364**, 1981–1982 (2011).
 26. Terrazas-Rascón J. *et al.* Anticuerpos irregulares eritrocitarios detectados en el Centro Estatal de la Transfusión Sanguinea del Estado de Chihuahua, México. *Rev. Hemotología Mex.* **19**, 109–114 (2018).
 27. Talano, J. A. M., Hillery, C. A., Gottschall, J. L., Baylerian, D. M. & Scott, J. P. Delayed hemolytic transfusion reaction/hyperhemolysis syndrome in children with sickle cell disease. *Pediatrics* **111**, (2003).
 28. Warkentin, T. E., Morin, P. A. & Heddle, N. M. Neutropenia and monocytopenia in recurrent anaphylactoid reactions after red blood cell transfusions in a woman with immunoglobulin A (IgA) deficiency and anti-IgA. *Transfusion* **58**, 2320–2325 (2018).
 29. Kato, H. *et al.* Incidence of transfusion-related adverse reactions per patient reflects the potential risk of transfusion therapy in Japan. *Am. J. Clin. Pathol.* **140**, 219–224 (2013).
 30. Lieberman, L. *et al.* A retrospective review of patient factors, transfusion practices, and outcomes in patients with transfusion-associated circulatory overload. *Transfus. Med. Rev.* **27**, 206–212 (2013).
 31. Saadah, N. H. *et al.* Comparing transfusion reaction rates for various plasma types: a systematic review and meta-analysis/regression. *Transfusion* **57**, 2104–2114 (2017).
 32. Roubinian, N. H. *et al.* Contemporary Risk Factors and Outcomes of Transfusion-Associated Circulatory Overload. *Crit. Care Med.* **46**, 577–585 (2018).
 33. Gao, M. *et al.* The effects of apheresis, storage time, and leukofiltration on microparticle formation in apheresis platelet products. *Transfusion* **58**, 2388–2394 (2018).
 34. Kreuger, A. L. *et al.* Effect of storage time of platelet products on clinical outcomes after transfusion: a systematic review and meta-analyses. *Vox Sang.* **112**, 291–300 (2017).
 35. Geiger, T. L. & Howard, S. C. Acetaminophen and Diphenhydramine Premedication for Allergic and Febrile Nonhemolytic Transfusion Reactions: Good Prophylaxis or Bad Practice? *Transfus. Med. Rev.* **21**, 1–12 (2007).
 36. Malvik, N., Leon, J., Schlueter, A. J., Wu, C. & Knudson, C. M. ABO-

- incompatible platelets are associated with increased transfusion reaction rates. *Transfusion* **60**, 285–293 (2020).
37. McQuilten, Z. K., French, C. J., Nichol, A., Higgins, A. & Cooper, D. J. Effect of age of red cells for transfusion on patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transfus. Med. Rev.* **32**, 77–88 (2018).
 38. Harvey, A. R., Basavaraju, S. V., Chung, K. W. & Kuehnert, M. J. Transfusion-related adverse reactions reported to the National Healthcare Safety Network Hemovigilance Module, United States, 2010 to 2012. *Transfusion* **55**, 709–718 (2015).
 39. Hirayama, F. Current understanding of allergic transfusion reactions: Incidence, pathogenesis, laboratory tests, prevention and treatment. *Br. J. Haematol.* **160**, 434–444 (2013).
 40. Yao, C.-Y., Chien, J.-H., Chuang, H.-Y. & Ho, T.-F. Associated Factors With Acute Transfusion Reaction From Hospital Online Reporting Events. *J. Patient Saf.* **00**, 1 (2018).
 41. Tobian, A. A. R. *et al.* Prevention of allergic transfusion reactions to platelets and red blood cells through plasma reduction. *Transfusion* **51**, 1676–1683 (2011).
 42. Tinegate, H. *et al.* Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force. *Br. J. Haematol.* **159**, 143–153 (2012).
 43. Ning, S., Solh, Z., Arnold, D. M. & Morin, P. A. Premedication for the prevention of nonhemolytic transfusion reactions: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* **59**, 3609–3616 (2019).
 44. Heddle, N. M. Pathophysiology of febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Curr. Opin. Hematol.* **6**, 420–426 (1999).
 45. Heddle, N. M. *et al.* A randomized controlled trial comparing the frequency of acute reactions to plasma-removed platelets and prestorage WBC-reduced platelets. *Transfusion* **42**, 556–566 (2002).
 46. Cohen, R. *et al.* Feeling the burn: the significant burden of febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Transfusion* **57**, 1674–1683 (2017).
 47. Cohn, C. S. *et al.* A comparison of adverse reaction rates for PASC versus plasma platelet units. *Transfusion* **54**, 1927–1934 (2014).
 48. Kapur, R., Kim, M., Rondina, M. T., Porcelijn, L. & Semple, J. W. Elevation of C-reactive protein levels in patients with transfusion-related acute lung injury. *Oncotarget* **7**, 78048–78054 (2016).