

## Associazione della trasfusione di emazie con la mortalità in pazienti con danno polmonare acuto\*

Giora Netzer, MD, MSCE, FCCP; Chirag V. Shah, MD;  
Theodore J. Iwashyna, MD, PhD; Paul N. Lanken, MD, FCCP;  
Barbara Finkel, MSN; Barry Fuchs, MD, FCCP; Wensheng Guo, PhD;  
Jason D. Christie, MD, MSCE

**Background:** La trasfusione di emazie (GR) è stata associata ad un'umentata morbilità e mortalità in diversi scenari clinici. Abbiamo valutato gli effetti della trasfusione di GR sulla mortalità intraospedaliera nei pazienti con danno polmonare acuto (ALI, acute lung injury).

**Metodi:** Studio di coorte su 284 pazienti con ALI arruolati consecutivamente. La trasfusione con GR è stata considerata sia come variabile dicotomica che continua, correggendo la mortalità intraospedaliera per fattori di confondimento clinici e per la durata totale della degenza in ospedale.

**Risultati:** La mortalità intraospedaliera complessiva è risultata essere del 39,5%. Di questi soggetti, 207 su 248 (83,5%) aveva ricevuto più di una unità di GR. La trasfusione di ciascuna unità di GR è risultata associata ad un aumentato rischio di decesso [odds ratio (OR) corretto, 3,12; intervallo di confidenza (IC) al 95%, da 1,28 a 7,58;  $p < 0,001$ ]. Nel modello multivariato completo l'OR complessivo per unità è stato di 1,06 (IC al 95%, da 1,04 a 1,09;  $p < 0,001$ ). L'emotrasfusione dopo comparsa di ALI è risultata essere associata ad un OR corretto di 1,13 (IC al 95% da 1,07 a 1,20;  $p < 0,001$ ), mentre la trasfusione prima della comparsa di ALI non è risultata essere associata ad un rischio superiore. L'odds ratio corretto per unità trasfusa di GR non leucodepleta è stata di 1,14 (IC al 95% da 1,07 a 1,21;  $p < 0,001$ ), mentre l'OR per ogni unità trasfusa leucodepleta è stata di 1,06 (IC al 95% da 1,03 a 1,09;  $p < 0,001$ ).

**Conclusioni:** La trasfusione con GR nei pazienti affetti da ALI è associata ad un'umentata mortalità intraospedaliera. Questo rischio si realizza con la trasfusione di GR dopo l'insorgenza di ALI, ed è stato maggiore per le unità non leucodeplete piuttosto che per quelle leucodeplete. Le strategie di trasfusione aggressiva nei pazienti con diagnosi di ALI dovrebbero essere ridiscusse, in attesa di studi ulteriori.

(CHEST Edizione Italiana 2007; 4:39-46)

**Parole chiave:** trasfusione di emocomponenti; emotrasfusione; sindrome da stress respiratorio, adulto

**Abbreviazioni:** ALI = danno polmonare acuto (acute lung injury); APACHE = acute physiology and chronic health evaluation; ARMA = Acute Respiratory Distress Syndrome Network Low Tidal Volume; IC = intervallo di confidenza; OR = odds ratio; TRALI = danno polmonare indotto da trasfusione (transfusion-related lung injury)

L'ALI (acute lung injury) e la sua forma più grave, l'ARDS, sono forme devastanti e comuni di insufficienza respiratoria acuta ipossiémica. Sebbene l'incidenza di ALI/ARDS sia stata inizialmente stimata approssimativamente in da 1,5 a 8,3 casi per 100.000, la letteratura più recente<sup>1-4</sup> suggerisce che l'incidenza di questa sindrome sia di 306 su 100.000 individui l'anno nel gruppo più anziano. Nonostante la mortalità si sia ridotta negli ultimi anni, grazie in parte a strategie ventilatorie protettive, essa resta tuttavia

alta al 40%.<sup>5</sup> L'ALI renderebbe quindi conto di 74.500 decessi e di 3,6 milioni di giorni di degenza nei soli Stati Uniti.<sup>4</sup>

L'emotrasfusione è stata implicata nel peggioramento del danno polmonare, e quindi potrebbe condurre ad una mortalità più elevata. L'emotrasfusione è stata descritta più di vent'anni fa come un potenziale fattore di rischio per lo sviluppo di ALI/ARDS.<sup>6,7</sup> Inoltre, l'emotrasfusione è stata posta in relazione ad un'umentata mortalità dopo interventi di bypass delle

arterie coronarie, ad un'aumentata incidenza di polmoniti associate a ventilatore e infezioni nosocomiali, a una ridotta funzione d'organo e ad un'aumentata mortalità nei pazienti critici d'area medica; infine, peggiora la prognosi dei pazienti ustionati e dei traumatizzati.<sup>8-23</sup> La letteratura più recente<sup>24-26</sup> evidenzia che il rischio di ALI/ARDS aumenta con la trasfusione in popolazioni medico-chirurgiche, così come nei pazienti traumatizzati e in quelli sottoposti a cardiocirurgia. Oltre ad aumentare i rischi di sviluppare ALI/ARDS, l'emotrasfusione potrebbe aumentare la mortalità di questa sindrome.<sup>27</sup>

L'utilizzo di strategie trasfusionali permissive rimane largamente diffuso, a dispetto di numerosi studi che mostrano come l'emotrasfusione non migliori la prognosi dei pazienti ventilati meccanicamente, e come la prognosi sia tutto sommato simile e possa essere migliorata nei pazienti critici considerando la trasfusione di un numero ridotto di GR come parte di una strategia più conservativa.<sup>28-30</sup> In effetti, né la frequenza né la soglia per la trasfusione sono cambiate in modo significativo negli ultimi 10 anni.<sup>31</sup>

Il nostro gruppo ha ipotizzato che l'emotrasfusione sia associata a una prognosi peggiore nei pazienti affetti da ALI/ARDS. L'intenzione di questo studio di coorte è stata di appurare l'associazione tra la trasfusione di emazie concentrate e la mortalità in tali pazienti.

## MATERIALI E METODI

È stato realizzato uno studio monocentrico, prospettico, di coorte su 248 soggetti affetti da ALI/ARDS ricoverati tra il 1999 e il 2002 e seguiti fino al decesso o alla dimissione dall'ospedale. I dati sono stati raccolti come parte di uno studio precedente sull'ALI/ARDS dei National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute Specialized Centers of Research. Le registrazioni complete dell'emoteca sono state raccolte consecutivamente senza conoscere la prognosi dei soggetti colpiti da

\*Dalla Division of Pulmonary and Critical Care (Dr. Netzer), University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD; Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care (Drs. Shah, Iwashyna, Lanken, Finkel, Fuchs, and Christie), Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; and Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics (Dr. Guo), University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA.

Questa ricerca è stata sostenuta in parte dai National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute concessione P01-HL79063.

Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare.

Manoscritto ricevuto il 23 gennaio 2007; revisione accettata il 15 aprile 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: Giora Netzer, MD, MSCE, FCCP, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Maryland School of Medicine, MSTF Bldg, Room 800, 685 W Baltimore St, Baltimore, MD 21201; e-mail: [gnetzer@medicine.umaryland.edu](mailto:gnetzer@medicine.umaryland.edu)

(CHEST 2007; 132:1116-1123)

ALI/ARDS. Tutti i pazienti con più di 13 anni ricoverati nelle UTI medica e chirurgica dell'Ospedale dell'Università della Pennsylvania sono stati indagati per ALI/ARDS. Quelli in cui si riscontravano i criteri dell'American European Consensus Conference<sup>32</sup> sono stati arruolati in questo studio entro 48 ore dalla diagnosi. Sono stati esclusi i soggetti con insufficienza cardiaca in corso o pregressa, con malattie respiratorie o condizioni che mimassero l'ALI/ARDS, incluse le vasculiti con alveolite emorragica diffusa; sono stati inoltre esclusi i pazienti ustionati con lesioni su più del 30% della superficie corporea e i riceventi di trapianto di midollo osseo e polmone. Questo studio è stato esaminato ed approvato dal Comitato Etico dell'Università della Pennsylvania con dispensa dal consenso informato.

La variabile primaria di esposizione, cioè le unità di GR, sono state valutate sia come variabile dicotomica (ogni singola trasfusione) sia come variabile continua (numero totale di unità trasfuse). Per correggere il grande bias temporale, il numero totale di emazie concentrate trasfuse è stato corretto per la durata della degenza in tutte le analisi.<sup>33-34</sup> L'outcome primario è stato considerato la mortalità intraospedaliera perché la mortalità, come esito dicotomico, è l'outcome standard nello studio della patologia critica.<sup>35</sup>

Durante il periodo dello studio di coorte, si sono verificati diversi cambiamenti nella pratica clinica. In particolare, la banca del sangue del nostro Istituto ha cominciato a somministrare emocomponenti leucodepleti; inoltre, sono stati pubblicati i risultati dello studio dei National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trial Network sulle strategie di ventilazione con volumi correnti bassi contro quelli tradizionali (4 maggio 2000). Per valutare gli effetti del tempo, abbiamo testato i nostri modelli per data di calendario, utilizzando una correzione lineare di tempo, periodi di 365 giorni, spline marginali, moduli temporali cubici e quadratici. Quasi tutti i pazienti politrasfusi di questo studio hanno ricevuto unità sia leucodeplete che non leucodeplete. Inoltre, la proporzione di unità leucodeplete trasfuse è aumentata durante il periodo di studio. Per valutare gli effetti delle unità leucodeplete e non leucodeplete, entrambi i tipi sono stati valutati separatamente come fattore di rischio, ed entrambe le variabili sono state incluse contemporaneamente nello stesso modello di regressione logistica.

Inoltre, abbiamo cercato di accertare se le trasfusioni di emocomponenti avvenute prima dell'esordio di ALI/ARDS abbiano avuto un effetto diverso rispetto a quelli trasfusi dopo l'insorgenza di questa sindrome. Nel confrontare l'associazione tra la mortalità e l'emotrasfusione avvenuta prima e dopo l'esordio di ALI/ARDS, ciascuna è stata valutata separatamente e, contemporaneamente, è stata inserita nei modelli di regressione logistica. Inoltre, l'effetto della trasfusione massiva come elemento eziologico dell'ALI/ARDS è stato valutato come potenziale fattore di confondimento di questa correlazione.

**Tabella 1—Caratteristiche di base della coorte ALI\***

Caratteristiche	Vivi (n = 150)	Morti (n = 98)	Valore di p
Età, anni	45,2 ± 19,0	53,9 ± 17,1	< 0,001
Sesso maschile	92 (61)	64 (65)	0,527
Trauma	51 (34)	16 (16)	0,002
Punteggio APACHE III	59,5 ± 20,7	80,5 ± 28,0	< 0,001
Durata degenza in UTI (giorni)	20,3 ± 17,3	12,6 ± 12,9	< 0,001
Durata totale degenza (giorni)	35,6 ± 25,8	17,2 ± 17,5	< 0,001
Abuso alcolico	17 (11)	25 (26)	0,004
Diabete	16 (11)	21 (22)	0,020

\*I dati sono riportati come media ± DS o N. (%).

Le variabili di confondimento cliniche sono elencate nella Tabella 1. I potenziali fattori di confondimento sono stati scelti in base alla revisione di studi rilevanti sulla mortalità per ALI,<sup>37-39</sup> nonché in base alle ipotesi riguardanti l'effetto di questa sindrome sulla necessità di trasfusioni. L'esito di questi elementi sulle correlazioni dell'emotrasfusione è stato valutato in due fasi. In primo luogo, l'effetto di ognuna di queste variabili sull'associazione tra emotrasfusione e mortalità è stato valutato singolarmente in modelli di regressione logistica. In secondo luogo, le variabili che modificavano la probabilità (OR) di essere emotrasfusi di più del 15% sono state incluse in un modello finale di regressione multivariata.<sup>40</sup> Tutte le analisi statistiche sono state condotte utilizzando un software statistico (STATA v.9; StataCorp LP; College Station, TX).

## RISULTATI

Tra il 1999 e il 2002, 262 pazienti sono risultati soddisfare i criteri di inclusione e sono stati arruolati consecutivamente nello studio. L'esito intraospedaliero non è stato documentato in sette pazienti, la documentazione completa sulle trasfusioni non è stata disponibile per sei pazienti ed entrambe non sono state disponibili per un paziente. Questo ha reso disponibili 248 pazienti per l'analisi di coorte.

Le caratteristiche di base della coorte in studio sono presentate in Tabella 1. La mortalità complessiva è stata del 39,5%. I pazienti deceduti erano più anziani (53,9 vs 45,2 anni,  $p < 0,001$ ), avevano un punteggio APACHE III peggiore (80,5 vs 59,2,  $p < 0,001$ ), avevano una maggior probabilità di avere una storia di abuso alcolico (26% vs 11%,  $p = 0,004$ ) o diabete (22% vs 11%,  $p = 0,020$ ) e avevano una minor probabilità di avere come causa scatenante della loro ALI un trauma (16% vs 34%,  $p = 0,002$ ). I pazienti deceduti inoltre avevano ricevuto più spesso emotrasfusioni (92% vs 78%,  $p = 0,004$ ) e piastrine (56% vs 41%,  $p = 0,017$ ).

Il diabete, il trauma come eziologia e una storia di abuso alcolico sono fattori che sono risultati cambiare la soglia stimata dell'Odds Ratio per la trasfusione di emazie e il decesso, e sono stati quindi inclusi nel modello esplicativo multivariato. Storia di ipertensione e di fumo di sigaretta non hanno dimostrato alcun effetto sul modello; anche il punteggio di danno polmonare e il rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  non sono risultati essere statisticamente significativi come fattori di confondimento, non influenzando l'OR in modo uguale o superiore al 15%. Sono state inoltre valutate altre condizioni patologiche croniche, incluse quelle neoplastiche maligne, cirrosi e insufficienza renale, e il risultato di queste sul modello completo multivariato è stato un OR simile a quello del punteggio APACHE III (Tabella 2). A causa di alcune riserve sulla co-linearità, nel modello multivariato finale è stato incluso soltanto il punteggio APACHE III.

L'emotrasfusione è stata valutata come fattore di rischio utilizzando diverse metodiche, e tutte hanno

**Tabella 2—OR di mortalità intraospedaliera per unità di GR concentrati trasfusi per comorbidità selezionate**

Modello di regressione logistica	OR (IC al 95%)	Valore di p
Corretto per durata totale di ospedalizzazione, età, sesso, leucemia (mielocitica acuta, mielocitica cronica, linfocitica acuta, linfocitica cronica, mieloma multiplo), trauma, abuso alcolico, diabete	1,06 (1,04–1,09)	< 0,001
Corretto per durata totale di ospedalizzazione, età, sesso, linfoma non Hodgkin, trauma, abuso alcolico, diabete	1,06 (1,04–1,09)	< 0,001
Corretto per durata totale di ospedalizzazione, età, sesso, tumore solido metastatizzato, trauma, abuso alcolico, diabete	1,06 (1,04–1,09)	< 0,001
Corretto per durata totale di ospedalizzazione, età, sesso, cirrosi, trauma, abuso alcolico, diabete	1,07 (1,04–1,10)	< 0,001
Corretto per durata totale di ospedalizzazione, età, sesso, dializzazione cronica, trauma, abuso alcolico, diabete	1,06 (1,04–1,09)	< 0,001
Corretto per durata totale di ospedalizzazione, età, sesso, tutti i tipi di neoplasie maligne, cirrosi, trauma, dialisi, abuso alcolico, diabete	1,06 (1,03–1,09)	< 0,001
Corretto per durata totale di ospedalizzazione, età, sesso, punteggio APACHE III, trauma, abuso alcolico, diabete	1,06 (1,04–1,09)	< 0,001

mostrato un'associazione di questa con la mortalità. Come variabile dicotomica, la trasfusione di qualsiasi unità di GR è risultata associata ad un OR per la mortalità di 2,90 (IC al 95% da 1,32 a 6,35;  $p = 0,008$ ) in confronto ai soggetti non trasfusi. Questo aumento

**Tabella 3—OR di la mortalità intraospedaliera per unità di GR concentrati trasfusi**

Modello di regressione logistica	OR (IC al 95%)	Valore di p
Modello di base corretto per durata totale di ospedalizzazione	1,05 (1,02–1,07)	< 0,001
Corretto per durata totale di ospedalizzazione, età	1,05 (1,03–1,08)	< 0,001
Corretto per durata totale di ospedalizzazione, età, sesso	1,05 (1,03–1,08)	< 0,001
Corretto per durata totale di ospedalizzazione, età, sesso, punteggio APACHE III	1,05 (1,03–1,08)	< 0,001
Corretto per durata totale di ospedalizzazione, età, sesso, punteggio APACHE III, trauma	1,06 (1,03, 1,09)	< 0,001
Corretto per durata totale di ospedalizzazione, età, sesso, punteggio APACHE III, trauma, abuso alcolico, diabete	1,06 (1,04–1,09)	< 0,001

**Tabella 4—OR di mortalità intraospedaliera per unità di GR concentrati**

Modello di regressione logistica	OR (IC al 95%)	Valore di p
Prima dell'esordio di ALI		
Modello di base corretto per durata totale di ospedalizzazione	1,02 (0,98–1,06)	0,430
Corretto per durata totale di ospedalizzazione, GR trasfusi dopo l'esordio di ALI	1,00 (0,96–1,04)	0,899
Corretto per durata totale di ospedalizzazione, GR trasfusi dopo l'esordio di ALI, sesso, punteggio APACHE III, trauma, abuso alcolico, diabete	1,01 (0,97–1,06)	0,615
Dopo esordio di ALI		
Modello di base corretto per durata totale di ospedalizzazione	1,10 (1,05–1,16)	< 0,001
Corretto per durata totale di ospedalizzazione, GR trasfusi dopo l'esordio di ALI	1,11 (1,05–1,16)	< 0,001
Corretto per durata totale di ospedalizzazione, GR trasfusi dopo l'esordio di ALI, sesso, punteggio APACHE III, trauma, abuso alcolico, diabete	1,13 (1,07–1,20)	< 0,001

dell'OR è rimasto significativo (3,12; IC al 95% da 1,28 a 7,58;  $p = 0,012$ ) anche quando corretto in un modello di regressione logistica per età, sesso, punteggio APACHE III ed eventi precipitanti.

La quantità di emazie concentrate trasfuse è stata corretta per la durata di ospedalizzazione normalizzando per le unità trasfuse nei giorni di degenza. In entrambi i modelli univariati e multivariati è stata rilevata un'associazione tra mortalità e trasfusione di GR. Il rischio di mortalità per unità di GR corretta per la durata della degenza era di 1,05 (IC al 95%, 1,02–1,07;  $p < 0,001$ ) nel modello bivariato e aumentava fino a 1,06 (IC al 95%, 1,04–1,09;  $p < 0,001$ ) nel modello multivariato interpretativo (Tabella 3). Inoltre, per quanto riguarda la somministrazione di emazie concentrate, l'OR per unità trasfusa rimaneva invariato anche dopo la correzione per tempo di degenza, per tempo lineare, per periodi di 365 giorni a partire dalla pubblicazione dell'ARMA (Acute Respiratory Distress Syndrome Network Low Tidal Volume) e dopo correzione per spline, spline marginali, moduli temporali cubici e quadratici per tenere conto di ogni possibile cambiamento nella pratica clinica dalla pubblicazione dello studio ARMA (cioè, l'aumento dell'utilizzo di bassi volumi correnti) o l'aumento dell'utilizzo di emocomponenti leucodepleti durante il periodo dello studio.

L'associazione con la mortalità per i GR somministrati prima e dopo l'esordio dell'ALI è stata valutata sia in un modello di base normalizzato per la durata complessiva del ricovero sia in modelli logistici mul-

**Tabella 5—OR di mortalità intraospedaliera per unità di GR concentrati**

Modello di regressione logistica	OR (IC al 95%)	Valore di p
Non leucodeplete		
Corretto per durata totale di ospedalizzazione	1,09 (1,04–1,14)	0,001
Corretto per durata totale di ospedalizzazione e GR trasfusi leucodepleti	1,10 (1,05–1,16)	< 0,001
Corretto per durata totale di ospedalizzazione e GR trasfusi leucodepleti, età, sesso, punteggio APACHE III, trauma, abuso alcolico, diabete	1,14 (1,07–1,21)	< 0,001
Leucodeplete		
Corretto per durata totale di ospedalizzazione	1,03 (1,00–1,05)	0,039
Corretto per durata totale di ospedalizzazione e GR trasfusi non leucodepleti	1,04 (1,01–1,07)	0,007
Corretto per durata totale di ospedalizzazione e GR trasfusi non leucodepleti, età, sesso, punteggio APACHE III, trauma, abuso alcolico, diabete	1,06 (1,03–1,09)	< 0,001

tivati per tutti i fattori di confondimento. Nel modello multivariato, l'emotrasfusione dopo la comparazione dell'ALI è risultata essere associata con un'OR di mortalità di 1,13 (IC al 95% da 1,07 a 1,29;  $p < 0,001$ ) per ogni unità trasfusa, mentre la trasfusione prima dell'ALI non è risultata essere un fattore di rischio per la mortalità (Tabella 4). L'aumento del rischio di mortalità associata all'emotrasfusione post-ALI e la mancanza di associazione con quella pre-ALI sono rimasti altresì significativi anche dopo correzione per la durata del ricovero.

**Tabella 6—OR di mortalità intraospedaliera per unità di piastrine trasfuse**

Modello di regressione logistica	OR (IC al 95%)	Valore di p
Corretto per durata totale di ospedalizzazione	1,10 (1,04–1,16)	0,001
Corretto per durata totale di ospedalizzazione, età, sesso	1,10 (1,04–1,16)	0,002
Corretto per durata totale di ospedalizzazione, età, sesso, punteggio APACHE III	1,06 (1,00–1,13)	0,037
Corretto per durata totale di ospedalizzazione, età, sesso, punteggio APACHE III, trauma, abuso alcolico, diabete	1,07 (1,01–1,14)	0,022
Corretto per durata totale di ospedalizzazione, età, sesso, punteggio APACHE III, trauma, abuso alcolico, diabete, totale di unità di GR trasfusi	1,01 (0,95–1,07)	0,782

In questo studio, per 21 soggetti la trasfusione multipla è risultata essere il fattore di rischio principale per lo sviluppo di ALI/ARDS, mentre per 45 ulteriori soggetti l'emotrasfusione massiva è risultata essere un fattore di rischio secondario. La presenza di questo fattore di rischio non ha cambiato l'OR fra trasfusione di emazie e mortalità di più del 15%; quindi non è risultata essere un fattore di confondimento. Inoltre, dopo inclusione in una regressione logistica con la quantità totale di GR somministrati, la trasfusione massiva come fattore di rischio sia primario che secondario non è risultata incidere in modo significativo sull'OR per la mortalità.

Le unità non leucodeplete sono risultate avere un OR per la mortalità più elevato di quelle leucodeplete. L'OR nel modello di base corretto per la lunghezza totale del ricovero e trasfusioni di unità leucodeplete è stato di 1,10 (IC al 95% da 1,05 a 1,16;  $p < 0,001$ ) ed è stato di 1,14 (IC al 95%, da 1,07 a 1,21;  $p < 0,001$ ) nel modello completo multivariato. L'OR per le emazie concentrate leucodeplete per unità trasfusa normalizzata per la durata della degenza e trasfusioni di GR non leucodepleti è stato di 1,04 (IC al 95%, da 1,01 a 1,07;  $p = 0,007$ ) ed è stato di 1,06 nel modello completo multivariato (IC al 95% da 1,03 a 1,09;  $p < 0,001$ ) [Tabella 5]. Il test di eterogeneità ha evidenziato che la differenza era statisticamente significativa.

È stato analizzato inoltre l'effetto della trasfusione piastrinica sulla mortalità per ALI, sia indipendentemente sia dopo correzione per emotrasfusione. Benché la trasfusione di piastrine fosse associata ad un aumentato rischio di mortalità nell'analisi non corretta, questo non è risultato essere statisticamente significativo nell'analisi normalizzata per emotrasfusione (Tabella 6).

## DISCUSSIONE

In questo studio di coorte su pazienti affetti da ALI/ARDS, ciascuna emotrasfusione è risultata aumentare il rischio di mortalità, e questo rischio è stato maggiore col crescere delle unità trasfuse. Questa associazione con un aumentato di rischio di mortalità si è realizzata prevalentemente con le emotrasfusioni somministrate dopo l'esordio di ALI. La somministrazione di GR leucodepleti è risultata associata ad un rischio di mortalità superiore rispetto al rischio dei soggetti non trasfusi, ma con un'OR inferiore alla trasfusione di GR non leucodepleti. La trasfusione di piastrine non è risultata essere indipendentemente associata alla mortalità.

I nostri riscontri riguardo la relazione tra emotrasfusione e mortalità nei pazienti critici sono in linea con quelli dei precedenti studi.<sup>8,11,12,21,22,27</sup> È necessario considerare che il nostro dato è un OR di 1,6

per ogni unità trasfusa; dunque, un paziente trasfuso con quattro unità di emazie concentrate dovrebbe avere un OR aumentato del 24% rispetto a chi non abbia mai ricevuto trasfusioni. I nostri risultati confermano quelli ottenuti nello studio su pazienti affetti da ALI/ARDS di Gong e coll.<sup>27</sup> e si sommano a questi correggendo il bias causato dal fattore tempo e suggeriscono che questo rischio si verifichi dopo l'esordio di ALI/ARDS. Inoltre, questo studio confronta il rischio della trasfusione di unità leucodeplete e non leucodeplete, ed è il primo nel suo genere.

La somministrazione di sangue allogeneo potrebbe aumentare la mortalità durante ALI/ARDS in due modi: tramite immunomodulazione e tramite amplificazione del danno polmonare. L'effetto immunosoppressore dell'emotrasfusione era già noto da una decina d'anni,<sup>41</sup> e probabilmente si esplica tramite diversi meccanismi, inclusi microchimerismi, variazioni nella secrezione di citochine, alterazioni nella funzione delle cellule natural killer e riduzione della quantità dei CD4, del TNF- $\alpha$ , interleuchina 2 e interferone- $\gamma$ .<sup>42-49</sup> L'emotrasfusione potrebbe amplificare il danno polmonare aumentando la permeabilità microvascolare riducendo la prostaglandina E<sub>1</sub> e a causa dei lipidi presenti nelle trasfusioni che provocano danno polmonare diretto.<sup>50-53</sup> Inoltre, i globuli rossi concentrati, essendo meno deformabili, potrebbero impigliarsi nel microcircolo, peggiorando l'ischemia tissutale.

In questo studio, la maggior parte dei pazienti aveva ricevuto sia emocomponenti leucodepleti che non leucodepleti. L'OR per la mortalità è stato superiore con quelli non leucodepleti, in linea con gli studi precedenti<sup>57-60</sup> che suggeriscono un vantaggio con l'utilizzo degli emocomponenti leucodepleti. Una delle più importanti riserve nell'interpretazione di questi dati, è che l'utilizzo di unità leucodeplete è aumentato durante il periodo dello studio, e questo aumento è avvenuto in parte dopo la pubblicazione dello studio ARMA.<sup>36</sup> Abbiamo corretto questo possibile fattore di confondimento di diminuita mortalità utilizzando diverse metodiche, e tutte hanno portato ad un OR di mortalità pressoché invariato.

Abbiamo riscontrato che le emotrasfusioni avvenute dopo l'insorgenza dei sintomi di ALI/ARDS sono state associate ad un aumentato OR per la mortalità. Ciò può essere dovuto ad un impatto diretto sul danno polmonare o, diversamente, perché la causa della maggior parte dei decessi nei pazienti con ALI/ARDS non è dovuta all'ipossia progressiva,<sup>61,62</sup> l'effetto immunomodulatore può essere deleterio in questa popolazione vulnerabile. Rivers e coll.<sup>63</sup> sostengono la necessità di una strategia trasfusionale aggressiva negli stadi precoci della sepsi, strategia che ha guadagnato l'approvazione delle linee guida internazionali per il trattamento di questa sindrome.<sup>64</sup> La sepsi è uno dei maggiori fattori scatenanti dell'ALI/ARDS,

così come è la causa principale della mortalità durante ALI/ARDS consolidata.<sup>46</sup> Il nostro studio dimostra che la somministrazione di GR è un fattore di rischio per la mortalità nei pazienti affetti da ALI/ARDS dopo l'esordio, ma non prima. È quindi ragionevole concludere che una strategia trasfusionale conservativa (ossia mantenere l'emoglobina > 7g/dL), che si è dimostrata efficace nei pazienti critici,<sup>29</sup> dovrebbe essere rivalutata nei soggetti con ALI/ARDS consolidata.

Sebbene un precedente studio<sup>65</sup> abbia mostrato un'associazione fra la trasfusione di piastrine e la mortalità nell'ALI/ARDS, i nostri risultati indicano che la trasfusione di piastrine nella nostra popolazione in studio verosimilmente sia solo un 'marker' per trasfusione di GR, poiché non è stato trovato alcun effetto statisticamente significativo una volta avvenuta la correzione per l'emotrasfusione. Questo è sorprendente, dato che le unità di piastrine contengono leucociti e possiedono probabilmente effetti immunomodulatori simili a quelli dei GR.<sup>66</sup> È possibile che l'effetto sia minore e che, dal momento che le piastrine vengono generalmente somministrate assieme ai GR, non si sia stati in grado di rilevare il loro effetto sulla coorte dopo la correzione per le emotrasfusioni.

Devono essere considerate altri limiti di questo studio. In uno studio di coorte come questo, una delle principali riserve è quella data dal confondimento nell'indicazione; cioè che i pazienti con patologia più grave richiedano una maggior quantità di trasfusioni, e che sia la gravità della malattia ad essere associata ad una mortalità più elevata e non le trasfusioni di emocomponenti. Questo fattore di confondimento può essere in parte compensato includendo i marker di gravità di malattia così come le variabili cliniche note per avere un impatto sulla mortalità nel modello multivariato interpretativo. In quanto tali, le conclusioni sull'associazione con la mortalità erano coerenti con la correzione per punteggio APACHE III,<sup>24</sup> sesso ed età,<sup>24</sup> abuso alcolico<sup>67</sup> e diabete.<sup>68</sup> Inoltre, in maniera coerente con questi studi precedenti, abbiamo evidenziato un'associazione di molte di queste variabili con il rischio di mortalità nell'analisi semplice non corretta, anche se questo non era lo scopo dello studio. Questo studio è limitato dal metodo retrospettivo di raccolta delle documentazioni sulle trasfusioni, così come dalla metodica retrospettiva di analisi dei dati precedentemente raccolti. Oltre a ciò, poiché si tratta di uno studio monocentrico, i risultati ottenuti non possono essere generalizzati ad altri centri.

Un'ulteriore limitazione del disegno di questo studio può spiegare il motivo per cui non è stata trovata un'associazione fra mortalità e trasfusioni avvenute prima dell'esordio di ALI/ARDS. In questo studio sono stati arruolati pazienti affetti da ALI/ARDS conclamato. È possibile che i pazienti a rischio per ALI/ARDS abbiano ricevuto trasfusioni e siano morti pri-

ma della comparsa dei sintomi di questa sindrome, rispecchiando una "censura pilotata" della nostra popolazione. Così, questo studio non è stato concepito per rispondere se la trasfusione di GR sia un fattore di rischio per i soggetti a rischio di ALI/ARDS, ma è volto a valutare il rischio dei pazienti con ALI/ARDS noto. Inoltre, come studio di coorte, i nostri risultati riflettono un'associazione tra emotrasfusione e mortalità, ma non dimostrano alcun nesso causale.

In aggiunta, questo studio non è stato in grado di distinguere l'ALI/ARDS dalla TRALI (ALI indotta da trasfusione). Questo edema polmonare non cardiogeno mima l'ALI/ARDS clinicamente e radiograficamente.<sup>69</sup> La sopravvivenza dei pazienti affetti da TRALI è superiore a quella dei pazienti affetti da ARDS,<sup>70</sup> ed è possibile che la mancanza di associazione fra emotrasfusioni precedenti l'esordio di ALI e il decesso sia dovuta all'errata classificazione dei pazienti con TRALI. Nella nostra analisi, la trasfusione massiva non è risultata statisticamente significativa come fattore di rischio primitivo o secondario, il che suggerisce che la potenziale errata classificazione della TRALI come ALI/ARDS non infici la validità dei nostri risultati. Anche se questo resta un interrogativo, il più recente studio epidemiologico sulla TRALI<sup>53</sup> suggerisce un'incidenza di 1 su 4410 unità di emazie trasfuse; dato il numero di unità trasfuse in questa coorte (3041), l'errata classificazione di TRALI in ALI ha probabilmente un effetto statistico minimo.

Il nostro studio dimostra che l'emotrasfusione è associata con un aumento del rischio di mortalità nell'ALI/ARDS, e che il suo effetto nocivo è prevalente per le trasfusioni avvenute dopo l'esordio di questa sindrome. Tenuto conto di queste constatazioni, e in assenza di prove che suggeriscano diversamente, gli intensivisti non dovrebbero utilizzare una strategia di trasfusione liberale nei pazienti con diagnosi di ALI/ARDS. Dati i nostri risultati, come pure quelli della letteratura precedentemente citata, ivi compresi quelli dello studio prospettico multicentrico Transfusion Requirements in Critical Care,<sup>29</sup> che ha dimostrato che una strategia trasfusionale conservativa si associa ad una minor incidenza di sviluppo di ARDS così come ad equivalenti o migliori risultati come morbilità e mortalità, gli intensivisti dovranno tenere fortemente in considerazione l'utilizzo di una soglia per la trasfusione di 7g/dL di emoglobina nei pazienti con ALI/ARDS conclamato, e nessun'altra indicazione alla trasfusione. Ulteriori studi, compresi studi randomizzati di controllo sulle strategie trasfusionali in soggetti con e a rischio di ALI/ARDS, sono il logico passo successivo.

RINGRAZIAMENTI: Gli autori ringraziano i Dottori Debbie Magee e Donald Siegel dell'Emoteca dell'Ospedale Universitario della Pennsylvania per il loro contributo nella ricerca dei dati trasfusionali.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000 May 4; 342:1334–1349
- 2 Neff MJ. The epidemiology and definition of the acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin N Am* 2003; 9:273–282
- 3 Rubenfeld GD. Epidemiology of acute lung injury. *Crit Care Med* 2003; 31(Suppl):S276–S284
- 4 Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005; 353:1685–1693
- 5 Piantadosi CA, Schwartz DA. The acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 2004; 141:460–470
- 6 Fowler AA, Hamman RF, Good JT, et al. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. *Ann Intern Med* 1983; 98:593–597
- 7 Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, et al. Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Surg* 1982; 144:124–130
- 8 Michalopoulos A, Tzelepis G, Dafni U, et al. Determinants of hospital mortality after coronary artery bypass grafting. *Chest* 1999; 115:1598–1603
- 9 Shorr AF, Duh MS, Kelly KM, et al. Red blood cell transfusion and ventilator-associated pneumonia: a potential link? *Crit Care Med* 2004; 32:666–674
- 10 Taylor RW, Manganaro L, O'Brien J, et al. Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2002; 30:2249–2254
- 11 Malone DL, Dunne J, Tracy JK, et al. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *J Trauma* 2003; 54:898–905
- 12 Dunne JR, Malone DL, Tracy JK, et al. Allogenic blood transfusion in the first 24 hours after trauma is associated with increased systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and death. *Surg Infect (Larchmt)* 2004; 5:395–404
- 13 Moore FA, Moore EE, Sauaia A. Blood transfusion: an independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Arch Surg* 1997; 132:620–624
- 14 Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002; 288:1499–1507
- 15 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
- 16 Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, et al. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:1180–1186
- 17 Chang H, Hall GA, Geerts WH, et al. Allogeneic red blood cell transfusion is an independent risk factor for the development of postoperative bacterial infection. *Vox Sang* 2000; 78:13–18
- 18 Zacharias A, Habib RH. Factors predisposing to median sternotomy complications: deep vs superficial infection. *Chest* 1996; 110:1173–1178
- 19 Triulzi DJ, Vanek K, Ryan DH, et al. A clinical and immunologic study of blood transfusion and postoperative bacterial infection in spinal surgery. *Transfusion* 1992; 32:517–524
- 20 Shorr AF, Jackson WL, Kelly KM, et al. Transfusion practice and blood stream infections in critically ill patients. *Chest* 2005; 127:1722–1728
- 21 Palmieri TL, Caruso DM, Foster KN, et al. Effect of blood transfusion on outcome after major burn injury: a multicenter study. *Crit Care Med* 2006; 34:1602–1607
- 22 Koch CG, Li L, Duncan AI, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 2006; 34:1608–1616
- 23 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
- 24 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
- 25 Milot J, Perron J, Lacasse Y, et al. Incidence and predictors of ARDS after cardiac surgery. *Chest* 2001; 119:884–888
- 26 Silverboard H, Aisiku I, Martin GS, 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
- 27 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
- 28 Hebert PC, Blajchman MA, Cook DJ, et al. Do blood transfusions improve outcomes related to mechanical ventilation? *Chest* 2001; 119:1850–1857
- 29 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
- 30 Hebert PC, Yetisir E, Martin C, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med* 2001; 29:227–234
- 31 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
- 32 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
- 33 Sylvestre MP, Huszti E, Hanley JA. Do OSCAR winners live longer than less successful peers? A reanalysis of the evidence. *Ann Intern Med* 2006; 145:361–363
- 34 van Walraven C, Davis D, Forster AJ, et al. Time-dependent bias was common in survival analyses published in leading clinical journals. *J Clin Epidemiol* 2004; 57:672–682
- 35 Rubenfeld GD, Angus DC, Pinsky MR, et al. Outcomes research in critical care: results of the American Thoracic Society Critical Care Assembly Workshop on Outcomes Research; the Members of the Outcomes Research Workshop. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:358–367
- 36 Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301–1308
- 37 Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, et al. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome: a multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1076–1081
- 38 Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW, et al. Identification of patients with acute lung injury: predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1818–1824
- 39 Zilberberg MD, Epstein SK. Acute lung injury in the medical ICU: comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1159–1164
- 40 Mickey RM, Greenland S. The impact of confounder selection criteria on effect estimation. *Am J Epidemiol* 1989; 129:125–137
- 41 Opelz G, Sengar DP, Mickey MR, et al. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc* 1973; 5:253–259

- 42 Ghio M, Contini P, Mazzei C, et al. Soluble HLA class I, HLA class II, and Fas ligand in blood components: a possible key to explain the immunomodulatory effects of allogeneic blood transfusions. *Blood* 1999; 93:1770–1777
- 43 Jensen LS, Andersen AJ, Christiansen PM, et al. Postoperative infection and natural killer cell function following blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg* 1992; 79:513–516
- 44 Salinas JC, Cabezali R, Torcal J, et al. Immune response and cytokines in septic rats undergoing blood transfusion. *J Surg Res* 1998; 80:295–299
- 45 Brunson ME, Alexander JW. Mechanisms of transfusion-induced immunosuppression. *Transfusion* 1990; 30:651–658
- 46 Biedler AE, Schneider SO, Seyfert U, et al. Impact of alloantigens and storage-associated factors on stimulated cytokine response in an *in vitro* model of blood transfusion. *Anesthesiology* 2002; 97:1102–1109
- 47 Smith DM Jr. Immunosuppressive effects of blood transfusion. *Clin Lab Med* 1992; 12:723–741
- 48 Kalechman Y, Gafter U, Sobelman D, et al. The effect of a single whole-blood transfusion on cytokine secretion. *J Clin Immunol* 1990; 10:99–105
- 49 Raghavan M, Marik PE. Anemia, allogeneic blood transfusion, and immunomodulation in the critically ill. *Chest* 2005; 127:295–307
- 50 Locker GJ, Staudinger T, Knapp S, et al. Prostaglandin E1 inhibits platelet decrease after massive blood transfusions during major surgery: influence on coagulation cascade? *J Trauma* 1997; 42:525–531
- 51 Gee MH, Tahamont MV, Flynn JT, et al. Prostaglandin E1 prevents increased lung microvascular permeability during intravascular complement activation in sheep. *Circ Res* 1987; 61:420–428
- 52 Sibbald WJ, Campbell D, Raper RR, et al. The effects of prostaglandin E1 on lung injury complicating hyperdynamic sepsis in sheep. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:674–681
- 53 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
- 54 Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993; 269:3024–3029
- 55 Fischer DJ, Torrence NJ, Sprung RJ, et al. Determination of erythrocyte deformability and its correlation to cellular ATP release using microbore tubing with diameters that approximate resistance vessels *in vivo*. *Analyst* 2003; 128:1163–1168
- 56 Berezina TL, Zaets SB, Morgan C, et al. Influence of storage on red blood cell rheological properties. *J Surg Res* 2002; 102:6–12
- 57 van Hilten JA, van de Watering LM, van Bockel JH, et al. Effects of transfusion with red cells filtered to remove leucocytes: randomised controlled trial in patients undergoing major surgery. *BMJ* 2004; 328:1281–1288
- 58 Hebert PC, Fergusson D, Blajchman MA, et al. Clinical outcomes following institution of the Canadian universal leukoreduction program for red blood cell transfusions. *JAMA* 2003; 289:1941–1949
- 59 Baron JF, Gourdin M, Bertrand M, et al. The effect of universal leukodepletion of packed red blood cells on post-operative infections in high-risk patients undergoing abdominal aortic surgery. *Anesth Analg* 2002; 94:529–537
- 60 van Hilten JA, Brand A. A multi-center prospective randomized trial of buffy coat depleted- and leukocyte filtered erythrocyte transfusions in vascular and gastrointestinal oncologic surgery. *Vox Sang* 2002; 83(Suppl):453–456
- 61 Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, et al. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:485–489
- 62 Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, et al. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest* 2005; 128:525–532
- 63 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368–1377
- 64 Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:858–873
- 65 Khan H, Belshar J, Yilmaz M, et al. Fresh frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. *Chest* 2007; 131:1308–1314
- 66 Lane TA, Anderson KC, Goodnough LT, et al. Leukocyte reduction in blood component therapy. *Ann Intern Med* 1992; 117:151–162
- 67 Moss M, Bucher B, Moore FA, et al. The role of chronic alcohol abuse in the development of acute respiratory distress syndrome in adults. *JAMA* 1996; 275:50–54
- 68 Moss M, Guidot DM, Steinberg KP, et al. Diabetic patients have a decreased incidence of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2000; 28:2187–2192
- 69 Kopko PM, Holland PV. Transfusion-related acute lung injury. *Br J Haematol* 1999; 105:322–329
- 70 Shander A, Popovsky MA. Understanding the consequences of transfusion-related acute lung injury. *Chest* 2005; 128(Suppl):598S–604S