

Daño cardiopulmonar inducido por transfusión sanguínea en pacientes postoperados de corazón

Santillano Gómez E,* Reyna Santes JL,† Villalobos Silva JA‡

RESUMEN

El uso profiláctico de la transfusión de productos sanguíneos no está indicado en la cirugía cardiaca moderna. El sangrado posterior a la cirugía cardiaca es muy común, de hecho del 10 al 25% de los productos sanguíneos transfundidos anualmente en Estados Unidos son en cirugía cardiaca. El reducir la transfusión sanguínea por sus efectos secundarios y el riesgo que pueden desarrollar los pacientes posterior a la misma, se ha vuelto prioritario en las Unidades de Cuidados Intensivos Postquirúrgicos. Por otro lado, la lesión pulmonar aguda en el postoperatorio de cirugía de corazón relacionada con la transfusión (LPART) es una forma de lesión pulmonar asociado a la transfusión y constituye una de las reacciones transfusionales de mayor gravedad, así como la segunda causa de muerte por transfusión. El daño cardiopulmonar secundario a transfusiones es cada vez más reportada en nuestras Unidades, la lesión pulmonar aguda o «edema alveolar de bajas presiones» asociada a la transfusión es una de las principales causas de morbilidad y estancia prolongada.

Palabras clave: Transfusión, cirugía cardiaca.

SUMMARY

Prophylactic use of transfusion of blood products is not indicated in modern cardiac surgery. Bleeding after cardiac surgery is very common, 10-25% of transfusion of blood products annually in the United States are in heart surgery. Reducing blood transfusion for their side effects and the risk that patients may develop after it has become a priority in Intensive Care Units Post-surgical. The acute lung injury in post-heart surgery related to transfusion (LPART) is a form of lung injury associated with the transfusion and is one of the most serious transfusion reactions and the second cause of death for transfusion. The damage cardiopulmonary secondary to transfusion is increasingly reported in our Units, acute lung injury or «alveolar edema low pressure» associated with the transfusion is one of the principal causes of morbility and prolonged stay.

Key words: *Transfusion, heart surgery.*

INTRODUCCIÓN

El uso profiláctico de la transfusión de productos sanguíneos no está indicado en la cirugía cardiaca moderna. En Estados Unidos se realizan más de 600,000 cirugías cardíacas al año, este suceso sigue teniendo un papel fundamental en el arsenal terapéutico de muchas cardiopatías, ello es así a pesar de los avances espectaculares que determinados fármacos o distintas formas de cardiología intervencionista han experimentado durante los últimos años, una de las principales complicaciones de los pacientes que se someten a cirugía cardíaca es el sangrado perioperatorio, este sangrado y los efectos de la hemodilución por la circulación extracorpórea lle-

* Residente de segundo grado de la Especialidad de Cardiología en UMAE «Cardiología» Centro Médico Siglo XXI.

† Médico adscrito a la Unidad de Medicina Crítica Postquirúrgica Cardiovascular en UMAE «Cardiología» Centro Médico Siglo XXI.

‡ Médico adscrito a la Unidad de Medicina Crítica Postquirúrgica Cardiovascular en UMAE «Cardiología» Centro Médico Siglo XXI y del Departamento de Medicina Crítica «Dr. Mario Shapiro» Centro Médico ABC (The American British Cowdray Medical Center IAP).

van al uso necesario de la transfusión sanguínea, dependiendo de la técnica quirúrgica, duración de la cirugía y enfermedades preexistentes; usualmente una pequeña proporción de pacientes sangran excesivamente y requieren reexploración del mediastino después de una cirugía cardiaca electiva, la mitad de estos pacientes tiene coagulopatías y la otra mitad tiene que ser corregido quirúrgicamente. El sangrado posterior a la cirugía cardiaca ocurre frecuentemente, de hecho de 10 a 25% de los productos sanguíneos transfundidos anualmente en Estados Unidos son en cirugía cardiaca, esto equivale a más de 14 millones de unidades de sangre. El reducir la transfusión sanguínea por sus efectos secundarios y el riesgo que pueden desarrollar los pacientes posterior a la misma, se ha vuelto prioritario en las Unidades de Cuidados Intensivos postquirúrgicos. Por otro lado, la lesión pulmonar aguda en el postoperatorio de cirugía de corazón relacionada con la transfusión (LPART) es una forma de lesión pulmonar asociado a la transfusión de derivados sanguíneos contenedores de plasma y constituye una de las reacciones transfusionales de mayor gravedad, así como la segunda causa de muerte por transfusión, ésta puede presentarse posterior a la administración de sangre entera, paquetes globulares, plasma fresco congelado, aféresis plaquetarias, crioprecipitados, granulocitos e inmunoglobulina intravenosa. A través de los años se ha incrementado su identificación en las Unidades Críticas, tal como lo demuestra la siguiente gráfica¹⁻⁵ (figura 1).

La LPART se caracteriza por la aparición entre la 1^a y la 6^a horas de una transfusión de insuficiencia respiratoria, con hipoxemia, disnea, cianosis y edema pulmonar bilateral no cardiogénico, como resultado de un exudado pulmonar rico en albúmina secundario a una alteración en la permeabilidad del capilar pulmonar. La LPART tiene una base inmuno-lógica (reacción antígeno-anticuerpo), en 15% de los casos no es posible confirmarla por estudio inmunohematológico. La incidencia de LPART se cifra en 1/5,000 unidades transfundidas y su mortalidad es de 6-10% de los casos.⁶⁻⁸

TRANSFUSIÓN EN CIRUGÍA CARDIACA

Considerable evidencia sugiere que la transfusión sanguínea incrementa el riesgo de complicaciones serias y muertes en pacientes críticamente enfermos que son sometidos a cirugía cardiaca. Algunos estudios han sugerido que el riesgo de complicacio-

nes después de la transfusión, incrementa cuando se transfunde sangre que ha sido almacenada por varios períodos (> 14 días), observándose más cuando los paquetes globulares permanecen mayor tiempo almacenados, la cirugía cardiaca en adultos utiliza una proporción significativa de transfusión de células sanguíneas en los Estados Unidos. Aproximadamente entre 25 y 95% de los pacientes sometidos a cirugía cardiaca reciben transfusión sanguínea, sin embargo no en todos los pacientes está justificada la transfusión, ya que en seguimientos a largo plazo se aprecia incremento de la morbilidad asociada a ésta. Aunque ciertamente tenemos ya conocimiento de medidas farmacológicas que se pueden utilizar para disminuir el riesgo de sangrado postcirugía de corazón, tales como incrementar los niveles de hemoglobina preoperatoria administrándose eritropoyetina semanas antes, el uso de agentes antifibrinolíticos (ácido aminocaproico y ácido tranexámico) antes y después de la cirugía, el uso de desmopresina para pacientes con disfunción plaquetaria, entre otras; así pues, el riesgo de sangrado mayor al habitual, definido como más de 500 mL en la primera hora también conocido como sangrado crítico o mayor de un litro en la primera hora llamado sangrado excesivo, sigue siendo un peligro latente. En este momento se conocen ya predictores como de alto riesgo del paciente para un sangrado excesivo postcirugía cardiaca, como son: pacientes sépticos, disfunción hepática, disección aórtica, reoperación de cirugía cardiaca congénita, coagulopatías preoperatorias, tiempo de circulación extra-

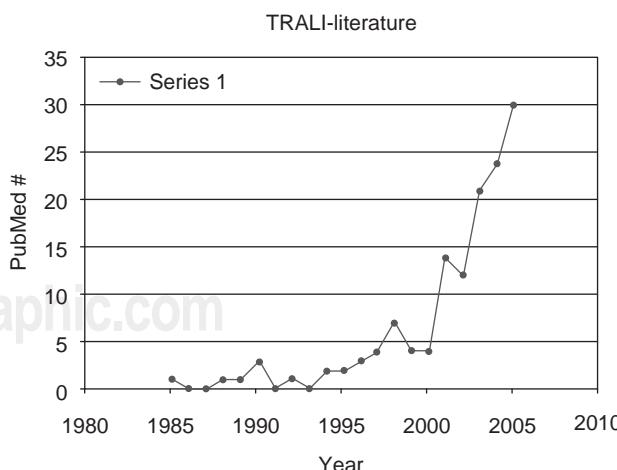


Figura 1. Incremento paulatino del número de artículos indexados en PubMed usando el acrónimo TRALI – LPART en los últimos 10 años.

corpórea mayor a 120 minutos, falla renal ya conocida y terapia previa con aspirina, entre otros. Otros factores encontrados asociados a mayor riesgo de sangrado en pacientes sometidos a cirugía cardiaca fueron: *el índice de masa corporal < 26.4, niveles bajos de PAI-I (inhibidor del plasminógeno activado), hipotermia durante y postderivación cardiopulmonar, ser homocigotos 5 g para PAI-I.*⁶

La primera prioridad en pacientes postoperados de corazón es establecer la normovolemia con administración parenteral de soluciones cristaloïdes y coloides, reservando los concentrados de hematíes para cuando la Hb sea < 8 g/dL o el Hto < 25% salvo que se produzca una seria inestabilidad hemodinámica, isquemia miocárdica o sangrado activo, esto optimiza la función cardiovascular, disminuye la morbilidad postoperatoria y acorta la duración de hospitalización; la transfusión de sangre incrementará los niveles de hemoglobina y hematocrito, sin embargo no corrige la hipovolemia (*Cuadro I*).

Para disminuir la frecuencia de las transfusiones, se puede recurrir a técnicas de autotransfusión como la donación autóloga preoperatoria y la retransfusión del drenado y a la hemodilución normovolémica durante la cirugía. La transfusión se ha asociado a efectos adversos, incrementando la morbimortalidad en pacientes tratados en Unidades de Terapia Intensiva, la decisión de transfundir al paciente es invariablemente para promover la he-

mostasia o mejorar la capacidad de transporte de oxígeno en la sangre, así como su disponibilidad y favorecer el cociente de extracción. Actualmente se tienen ya establecidos los lineamientos para la administración de hemoderivados y la conducta a seguir⁹⁻¹² (*figura 2*).

Fisiopatología cardiopulmonar inducida por transfusión

La coagulopatía postoperatoria resulta de una activación de la fibrinólisis y disfunción plaquetaria, la fibrinólisis debida a la formación de trombina, productos de fibrina y activación del factor XII; la disfunción plaquetaria es debida a fibrinólisis y a la formación de plasmina con redistribución de receptores plaquetarios y esto ocasiona un sangrado excesivo por daño plaquetario, esta coagulopatía puede persistir hasta 24 horas postcirugía.

Las concentraciones bajas de hemoglobina postcirugía cardiaca son asociadas a disfunción orgánica que pueda ser atribuida a insuficiente entrega de oxígeno, estas alteraciones incluyen daño miocárdico, incremento de los requerimientos inotrópicos, disfunción neurológica, eventos vasculares cerebrales, disfunción renal con diálisis postoperatoria, ventilación prolongada, e incremento en general de la mortalidad. La cirugía cardiopulmonar altera los mecanismos autorreguladores locales, produce un

Cuadro I. Resultados de transfusión en PO de CRVC.

Autor	Año	Diseño	Resultados primarios
Spiess	1998	Retrospectivo	Incremento IM, disfunción VI con transfusión
Bracey	1999	Prospectivo	Sin diferencia en los resultados. Duración más corta de la ventilación mecánica postoperatoria en un grupo con transfusión restringida
Leal-Noval	2001	Retrospectivo	Incremento en las infecciones postoperatorias
Engoren	2002	Retrospectivo	Incremento en la mortalidad a 5 años
Vamvakas	2002	Retrospectivo	Incremento en el tiempo con ventilador postoperatorio
Ali	2004	Retrospectivo	No se asoció con infección
Kuduvali	2005	Retrospectivo	Incremento en la mortalidad con transfusión
Sreeram	2005	Retrospectivo	Incremento en las infecciones postoperatorias
Habib	2005	Retrospectivo	Incremento en el daño renal
Banbury	2006	Retrospectivo	Incremento en las infecciones postoperatorias
Koch	2006	Retrospectivo	Incremento en la mortalidad, falla renal, infecciones, tiempo con ventilador, complicaciones cardíacas y eventos neurológicos con transfusión
Koch	2006	Retrospectivo	Incremento del riesgo de fibrilación atrial con transfusión
Koch	2006	Prospectivo ^a	Calificación baja en calidad de vida evaluada a 6 y 12 meses con transfusión
Surgenor	2006	Retrospectivo	Falla de más bajo gasto cardíaco con transfusión

IM: Infarto de miocardio; VI: Ventrículo izquierdo

^aCalidad de vida recopilada prospectivamente

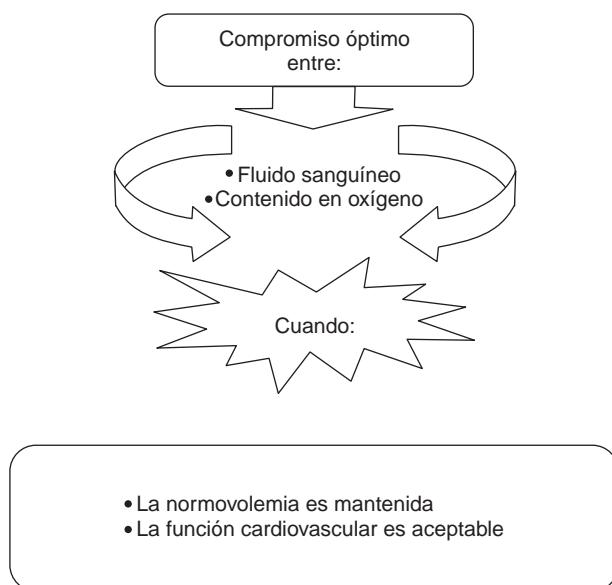


Figura 2. Monitoreo hemodinámico temprano en el PO.

desequilibrio entre la entrega de oxígeno y la demanda del mismo, así mismo dentro de los principales efectos clínicos patológicos de la transfusión, se encuentran: hipoxia tisular, inflamación sistémica, daño pulmonar agudo asociado a transfusión.

La anemia cardiaca en pacientes quirúrgicos definida como hemoglobina (Hb) entre 7.5 y 8.5 g/dL raramente ocasiona un estado de dependencia de oxígeno suplementario, ya que el incremento en la entrega de oxígeno, no necesariamente resulta en un incremento en la captura de oxígeno, apreciándose que los pacientes anémicos no exhiben signos de hipoxia tisular, a menos que exista falla circulatoria.¹³⁻¹⁵

Los mecanismos fisiopatológicos del LPART aún no han sido bien entendidos. En la última década se han estudiado múltiples mecanismos, éstos han sido descritos como mediados por anticuerpos y no mediados por anticuerpos. En ambos casos la activación de los neutrófilos desempeña un papel causal, y estas células activadas se cree que a nivel local median la lesión pulmonar. En 1985, Popovsky y Moore describieron el primer caso de LPART como una entidad clínica distinta, ellos reportaron granulocitos reactivos y anticuerpos linfocitóticos en el suero de 89 y 72% de la sangre de donadores implicados en 36 casos de LPART, respectivamente. Subsecuentemente, otros investigadores también encontraron granulocitos específicos y anti-HLA (human leukocyte antigen) en el plasma de la sangre de

los donadores implicados en la LPART, sin embargo, los anticuerpos leucocitarios en el receptor reaccionan con leucocitos del producto sanguíneo en una menor proporción, aproximadamente en 10% de los casos de LPART. Por este motivo la mayoría de los estudios se han enfocado a investigar a los anticuerpos leucocitarios del donador (*cuadro II*).

Anticuerpos antileucocitarios en LPART

Los *HLA clase I* y *clase II*, son un grupo altamente polimorfo de glicoproteínas presentes en la superficie de varias células y tejidos, ellos también son llamados antígenos de histocompatibilidad, y se refiere a la compatibilidad HLA entre los tejidos del donador y receptor, lo que es de vital importancia para asegurar la compatibilidad de órganos y tejidos trasplantados.

Los *HLA clase I* cargan antígenos A, B y C, se encuentran en la superficie de las plaquetas y en la mayoría de las células nucleadas del cuerpo, incluyendo linfocitos, granulocitos, monocitos y constituyentes de tejidos sólidos. Los *HLA clase II* cargan antígenos D, DR y DQ y están más restringidos en su distribución, estando presentes en los linfocitos B, en el sistema monocito – macrófago, linfocitos T y otras células después de estimulación adecuada. En los estudios de Popovsky y Moore, los anticuerpos HLA I específicos fueron detectados en 59% en el suero de la sangre de donadores de los 36 casos implicados en LPART, en reportes subsecuentes, la

Cuadro II. Criterios diagnósticos.

Criterios de lesión pulmonar aguda

1. Clínico: aparición aguda
2. Oclusión de la arteria pulmonar a presión 18 mmHg cuando se mide, o la falta de evidencia clínica de hipertensión auricular izquierda
3. Radiografía de tórax: infiltrados bilaterales visto en la delantera radiografía de tórax
4. Hipoxemia: $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ proporción de 300 mmHg, independientemente de positiva al final de la inspiración, nivel de presión, o la saturación de oxígeno de 90% en la habitación LPART
1. Aparición dentro de las 6 primeras horas de la transfusión de sangre o productos sanguíneos
2. Lesión pulmonar no pre-existente antes de la transfusión
3. Empeoramiento de lesión pulmonar secundario a TRALI como factor de riesgo agregado
4. Transfusión masiva no debe excluir la posibilidad de TRALI

frecuencia de los anticuerpos HLA I en el plasma de los donadores implicados fue muy amplia, va de 3 a 100% de los casos dependiendo de la serie. Esto soporta la hipótesis de que los anticuerpos juegan un rol significativo en la patogénesis de la enfermedad. Conjuntamente, con la alta prevalencia de anticuerpos HLA en los productos sanguíneos implicados en la LPART, es la observación de que la mayoría de los donadores sanguíneos implicados en estas reacciones son mujeres, quienes han estado sensibilizadas por antígenos fetales derivados de múltiples embarazos, por este motivo en Inglaterra ya hay restricciones para el uso de PFC derivado de mujeres sensibilizadas. Ellos demostraron que efectivamente la mayor incidencia de LPART se relacionaba con el género, aproximadamente en 15% de los casos con LPART no se detectan anticuerpos HLA, los resultados de los estudios sugieren que no sólo la concordancia antígeno – anticuerpo podría ser requerida en la patogénesis de la LPART, sino también que sólo ciertos anticuerpos específicos entre las combinaciones de complejos antígeno - anticuerpo concordantes pueden ser capaces de causar la reacción.¹⁶⁻²⁰

Reportaron Kopko y colegas una asociación entre la presencia de anticuerpos *HLA clase II* en el plasma del donador implicado en 11 de 17 casos de LPART. La mayoría de los mecanismos propuestos para la patogénesis de la LPART sostienen que los neutrófilos son las células efectoras, requiriendo entonces de que estas células expresen los antígenos diana para los anticuerpos implicados en la reacción. Sin embargo los neutrófilos expresan antígenos HLA clase I, aunque a niveles reducidos comparados con los linfocitos, los neutrófilos no cargan HLA II, lo que conlleva a preguntarnos acerca del rol de los anticuerpos HLA II en la patogénesis del LPART. Una hipótesis propone que los monocitos, los cuales expresan antígenos clase II, sirven como efectores celulares en al menos algunas reacciones de la LPART. Kopko y cols. mostraron que la incubación de los anticuerpos HLA II en el plasma de donadores implicados en LPART con monocitos del receptor causó activación de éstos e indujo una producción intracelular incrementada de interleucina 1 beta, factor de necrosis tumoral alfa y factor tisular. Estos autores propusieron que la liberación de estas citocinas podría resultar en la activación secundaria de los neutrófilos y/o células endoteliales, ocasionando el daño endotelial, fuga capilar y LPART , sin embargo se necesitan trabajos adicionales para confirmar esta hipótesis.

Anticuerpos antineutrófilos específicos

Como los glóbulos rojos y las plaquetas, los neutrófilos tienen sus propios antígenos de superficie únicos, hasta la fecha siete antígenos de neutrófilos cargados sobre 5 diferentes glicoproteínas han sido completamente caracterizados y se designan como «Human Neutrophil Antigen» o (HNA). Los estudios de Popovsky y Moore mostraron que 89% del suero de la sangre de los donadores implicados en 36 casos de LPART contenían anticuerpos reactivos a granulocitos, sin embargo muchos de los anticuerpos detectados fueron probablemente no específicos para granulocitos, sino más bien fueron dirigidos hacia antígenos HLA clase I, estudios en mujeres muestran que los anticuerpos granulocito – reactivos están presentes en la sangre en un 1-20%, mientras que los anticuerpos granulocito-específicos son encontrados en sólo 0.2 a 2%. En la LPART se involucran anticuerpos contra antígenos HNA-1a, HNA 1b, HNA 2a y 3a. Los anticuerpos contra HNA 3a o 5b parecen ser especialmente importantes como causantes de casos severos de LPART, como lo refieren por lo menos dos estudios.

Muy poco se sabe de la estructura molecular del antígeno HNA-3a, varios estudios de población indican que cerca de 3 a 6% de los individuos son negativos para HNA-3a y por lo tanto tienen riesgo de inmunizarse contra este antígeno. La aparente alta tasa de letalidad entre los casos de HNA-3a relacionados con LPART pone de manifiesto la necesidad de caracterizar con más detalle este malentendido sistema de antígenos. Uno de los temas relacionado con anticuerpos y su rol en la LPART que ha recibido poca atención es la importancia de la IgM en neutrófilos. Existen pocos reportes de LPART que hacen mención específica del examen IgM anticuerpo leucocitario. En algunos estudios, por un periodo de 5 años, la IgM sola o con IgG se ha corroborado en 16.4% de los casos en el suero del donador implicado, la importancia de la IgM en la etiología de la LPART probablemente requiera de un estudio más a fondo.

MECANISMOS INMUNOPATOGENICOS

La vía común y final de todos los mecánicos patogénicos propuestos de la LPART es el aumento de la permeabilidad capilar pulmonar, esto conlleva el paso de plasma dentro del espacio alveolar, causando edema pulmonar, el líquido en los alvéolos se diferencia del trasudado secundario a sobrecar-

ga de volumen en la falla cardiaca por el alto contenido de proteínas. La presión de oclusión de la arteria pulmonar en la LPART es típicamente normal en la LPART, sin embargo la LPART puede ocurrir superpuesta junto con sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo, con lo que la presión de oclusión de arteria pulmonar puede estar elevada. Otras características típicas de la LPART son la hipoxemia, taquicardia, hipotensión que no responde a la administración de líquidos y fiebre. Otras características que están menos definidas son la leucopenia y la hipocomplementemia. La LPART y el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRPA) tiene algunas características en común y pueden compartir algunos mecanismos patogénicos. Sin embargo en contraste con el SIRA, en la LPART, si el paciente sobrevive al evento agudo, el síndrome típicamente se resuelve dentro de las siguientes 72 h y raramente resulta en daño pulmonar a largo tiempo.

Dos mecanismos patogénicos propuestos para la LPART que han tenido mayor atención son: los mecanismos mediados por anticuerpos y los no mediados por éstos o «two event» hipótesis que a continuación se describe.

Mediados por anticuerpos

Este mecanismo sugiere que los aloanticuerpos dirigidos hacia los antígenos de leucocitos humanos (HLA I y II) o al sistema de antígenos de neutrófilos (HNA) en los leucocitos o tejido pulmonar deriva en la activación de granulocitos y lesión pulmonar, usualmente estos aloanticuerpos están presentes en los productos transfundidos de origen del donador y reaccionan con los granulocitos del receptor, sin embargo en aproximadamente 10% de los casos de LPART son los anticuerpos del receptor que reaccionan con los neutrófilos del donador. En 1985, Popovsky y Moore reportaron 36 casos de LPART, los autores tomaron muestras procedentes de los donantes cuya sangre fue implicada como causa de LPART, se identificaron anticuerpos específicos para granulocitos y linfocitos en 32 (89%) y 26 (72%) de los casos respectivamente, en 17 de los 26 casos donde se identificaron anticuerpos para linfocitos, los antígenos HLA potenciales fueron investigados, en 11 de estos 17 casos (65%) por lo menos un antígeno HLA se identificó y en 10 de estos 11 casos, el anticuerpo específico correspondió a uno de los antígenos HLA específicos del receptor (*figura 3*).

Otros han encontrado asociaciones similares con una serie de diferentes leucocitos, las especificidades del anticuerpo, en la mayoría anticuerpos para HLA clase I y clase II o para granulocitos, un caso convincente de LPART mediada por anticuerpos fue la de un paciente postoperatorio de trasplante pulmonar que ameritó la transfusión de paquete globular, el paciente desarrolló LPART sólo en el pulmón transplantado al recibir anticuerpos anti-HLA de clase I. Existen controversias con el mecanismo mediado por anticuerpos, ya que hay múltiples factores que sugieren que la interacción antígeno-anticuerpo en la superficie de los neutrófilos puede ocurrir, pero puede no ser suficiente para causar LPART. Por ejemplo, productos sanguíneos de donadores que han sido implicados en el desarrollo de LPART, no siempre causan LPART en el siguiente receptor aun si los leucocitos y el tejido pulmonar de éste ofrecen el antígeno afín. Por lo tanto existen numerosos casos de LPART en los que la interacción antígeno – anticuerpo podría no ser identificada, lo cual indica que puede haber otros factores en el desarrollo de LPART. Silliman y cols. encontraron que los pacientes que desarrollaron LPART tenían más probabilidad de tener enfermedades hematológicas malignas y enfermedad cardiaca, algunos de estos pacientes tuvieron episodios de LPART recurrentes después de recibir unidades de diferentes donadores. Estos hallazgos enfatizan la importancia de la condición subyacente del paciente para el desarrollo de LPART. Finalmente, hubo una asociación significativa entre la edad de las unidades transfundidas y la incidencia de LPART, lo cual sugiere que los mediadores implicados en la LPART pueden acumularse durante el proceso de almacenamiento y esto puede ser necesario para que la reacción ocurra.²¹⁻²³

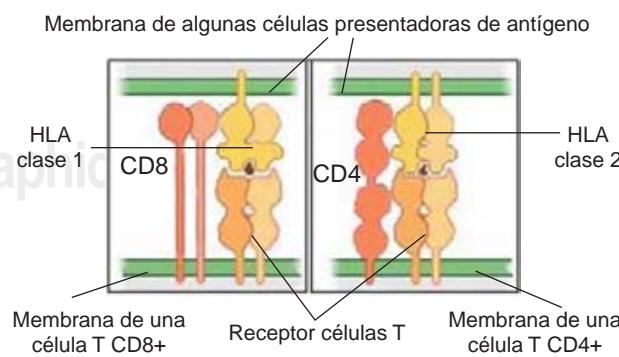


Figura 3 Participación de los HLA en la respuesta inmunológica.

No mediados por anticuerpos «Two Hit Models»

«Two hit models» o modelos en los cuales eventos múltiples son requeridos para el desarrollo de LPART, han sido postulados para explicar los casos en los cuales no hay una causa clara. El «first hit», es usualmente descrito como una enfermedad subyacente que predispone a las células endoteliales pulmonares y a los leucocitos al desarrollo de LPART, mientras que el «second hit» es dado por la transfusión. Los factores implicados en el «primer evento» pueden ser modificadores biológicos no anticuerpos, tales como citocinas y ciertos lípidos que se acumulan en la sangre almacenada y en el «segundo evento» podrían ser anticuerpos. Así, el two hit model puede ser aplicado para LPART si la fisiopatología es o no mediada por anticuerpos. En realidad el primero y el segundo evento pueden ser multifactoriales y contribuir ambos al proceso de activación de neutrófilos y/o secuestro en el pulmón. El último proceso es claramente mediado por activación del endotelio pulmonar y una sobreregulación de las moléculas de adhesión celular.

Acondicionamiento celular y LPART

En el simple mecanismo del «Two event model» el acondicionamiento celular es inducido por el primer evento, tal como se aplica a la LPART la condición clínica del paciente puede ser asociada con la activación celular del endotelio pulmonar, sobreregulación de la superficie de moléculas de adhesión, liberación de citocinas y reclutamiento de neutrófilos cebados. En este primer estadio, la transfusión de componentes sanguíneos (segundo evento), contiene factores capaces de inducir la activación completa de los neutrófilos cebados presecuestrados, que en el pulmón inducen la liberación de agentes citotóxicos en la vasculatura pulmonar. El daño endotelial resultante produce fuga capilar y edema pulmonar no cardiogénico.

También es posible que los productos transfundidos actúen como primer evento, proporcionando estímulos que puedan inducir el cebado de neutrófilos o de células endoteliales pulmonares. Actualmente, el two event model es sobresimplificado, y las manifestaciones de la LPART probablemente representen una compleja interacción de estímulos primarios múltiples y señales de activación adicionales derivados de ambos, del producto sanguíneo y del receptor, operando sobre tipos celulares múltiples implicados en la respuesta inflamatoria.

EXÁMENES DE LABORATORIO PARA ANTICUERPOS EN LA LPART

Exámenes para anticuerpos HLA

El examen de la antiglobulina aumentada linfocitotoxicidad, la valoración de la HLA enzima – vinculada inmunoabsorbente y la valoración de anticuerpos flujo panel – reactivo han sido usados para la detección de anticuerpos HLA clase I y II en la LPART. El desarrollo del panel – reactivo anticuerpo ha incrementado significativamente la detección de clase I y específicamente anticuerpos HLA clase II y es considerado hoy como el estándar de las pruebas para la detección de anticuerpos HLA en el plasma tanto del donador como del receptor con sospecha de LPART.

Exámenes para anticuerpos de neutrófilos

La valoración de la aglutinación de granulocitos y el examen de inmunofluorescencia granulocítica por citometría de flujo son dos de las pruebas más utilizadas para la detección e identificación de anticuerpos de neutrófilos HNA 1a, 1b, 2a y 3a. Estas técnicas son complejas, requieren de una labor intensiva y son caras.

Se concluye que la patogénesis de la LPART es de tipo multifactorial, en donde los anticuerpos HLA clase I y clase II, así como los anticuerpos específicos para neutrófilos tanto en el plasma del donador y el receptor juegan un papel preponderante, en donde el contacto de los anticuerpos con neutrófilos, monocitos y células endoteliales, deriva en la activación de las mismas, de forma directa o indirectamente, con el consecuente daño endotelial, fuga capilar y edema pulmonar de la LPART. Cabe mencionar que aún faltan estudios más profundos en humanos para dilucidar de forma completa la etiología de esta entidad nosológica.

INFLAMACIÓN SISTÉMICA DESPUÉS DE LA TRANSFUSIÓN

Es la respuesta inflamatoria sistémica una amplia variedad de eventos clínicos graves, sin embargo es también frecuente la activación inmunológica secundaria a transfusiones, la cual es manifestada por 2 o más de las siguientes condiciones:

1. Temperatura > 38 °C ó < 36 °C
2. Frecuencia cardíaca > 90 lpm

3. Frecuencia respiratoria > 20 rpm ó $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$
4. Recuento de blancos > 12,000/ mm^3 ó < 4,000/ mm^3 ó > 10% de bandas.

Las principales complicaciones de la transfusión se pueden subdividir en agudas o tardías: dentro de las principales complicaciones agudas tenemos: desde la más común como la fiebre, hasta hemólisis, daño pulmonar agudo, hipocalcemia, hiperkalemia, acidosis, hipotermia y tardías como inmunomodulación, microquimerismo, púrpura e infecciones (*cuadro III*)

La inmunomodulación secundaria a transfusión ha sido relacionada a incremento del riesgo de infecciones, así como daño pulmonar agudo, síndrome de estrés respiratorio, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y falla orgánica múltiple, el mecanismo para el desarrollo de estas complicaciones es incierto, aunque si bien es cierto se ha relacionado el tiempo de las células rojas almacenadas,抗ígenos, y lípidos biorreactivos. Otra complicación frecuente es la hiperkalemia, la cual está en relación con el tiempo de almacenamiento de las células rojas, es decir, un tiempo de almacenamiento de 7 días tiene una concentración promedio de 7 mEq/

L y en 21 días de 32 mEq/L, esto está en relación directa con la producción de arritmias ventriculares al momento de entrar en contacto la sangre transfundida con el ventrículo derecho. Desde el punto de vista cardiovascular, Koch observó un incremento significativo como factor independiente en el riesgo de fibrilación auricular de reciente inicio en pacientes sometidos a cirugía cardiaca. Fransen y colegas evaluaron prospectivamente la contribución de transfusión de células rojas no leucorreducidas en 114 pacientes sometidos a cirugía cardiaca y observaron que estos pacientes presentaban altos niveles de activación neutrofílica y elevación de niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias derivadas de monocitos, como interleucina 6, así como también la permeabilidad bactericida incrementa los niveles de proteínas plasmáticas, así mismo los pacientes transfundidos presentan mayores índices de infecciones postoperatorias y mayor tiempo en la ventilación. Gavin J. Murphy concluye en que las indicaciones para transfusión en pacientes sometidos a cirugía cardiaca están plenamente justificadas en choque hemorrágico.²⁴⁻²⁶

DAÑO MIOCÁRDICO PRODUCIDO POR CIRUGÍA CARDIACA

El uso de la circulación extracorpórea (CEC) durante la cirugía cardiaca, produce un síndrome caracterizado por activación de diversas vías de coagulación, fibrinólisis e inflamación, que conducen a alteraciones en la hemostasia y activación del sistema fibrinolítico. Debido al efecto de fármacos usados perioperatoriamente en cirugía cardiaca y al efecto de la CEC en la integridad de la membrana de las plaquetas, se produce una disfunción plaquetaria importante que deteriora aún más la hemostasia, conduciendo al mayor uso de hemoderivados sanguíneos. La activación por contacto, causa la activación de kalicreína, la formación de bradicininas e inducción de la vía del complemento, el cual crea una «reacción inflamatoria, denominada síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)», que se caracteriza por activación de leucocitos y plaquetas, que llevan a un daño orgánico múltiple. Todas estas alteraciones hematológicas e inmunitarias llevan a la frecuente necesidad de transfusión de productos sanguíneos alogénicos, situación que se asocia a un daño por sí misma. La transfusión alogénica libera plaquetas viejas, leucocitos y citocinas a la circulación sistémica que contribuyen a un mayor daño miocárdico y de otros órganos.

Cuadro III. Efectos adversos secundarios a la transfusión.

Efectos inmediatos

A - Inmunológicos

1. reacción hemolítica transfusional aguda
2. reacción febril no hemolítica
3. anafilaxia y urticaria
4. edema pulmonar no cardiogénico

B - No inmunológicos

1. reacción febril de causa no inmune (bacteriana, sustancias)
2. sobrecarga circulatoria
3. hemólisis no inmune

Efectos retardados

C - Inmunológicos

1. reacción hemolítica transfusional retardada
2. enfermedad injerto contra huésped
3. púrpura postransfusional
4. aloinmunización a ags (eritrocitarios, leucocitarios, plaquetarios –refractariedad plaquetaria-, o proteínas plasmáticas)

D - No inmunológicos

1. sobrecarga de hierro
2. transmisión de gérmenes

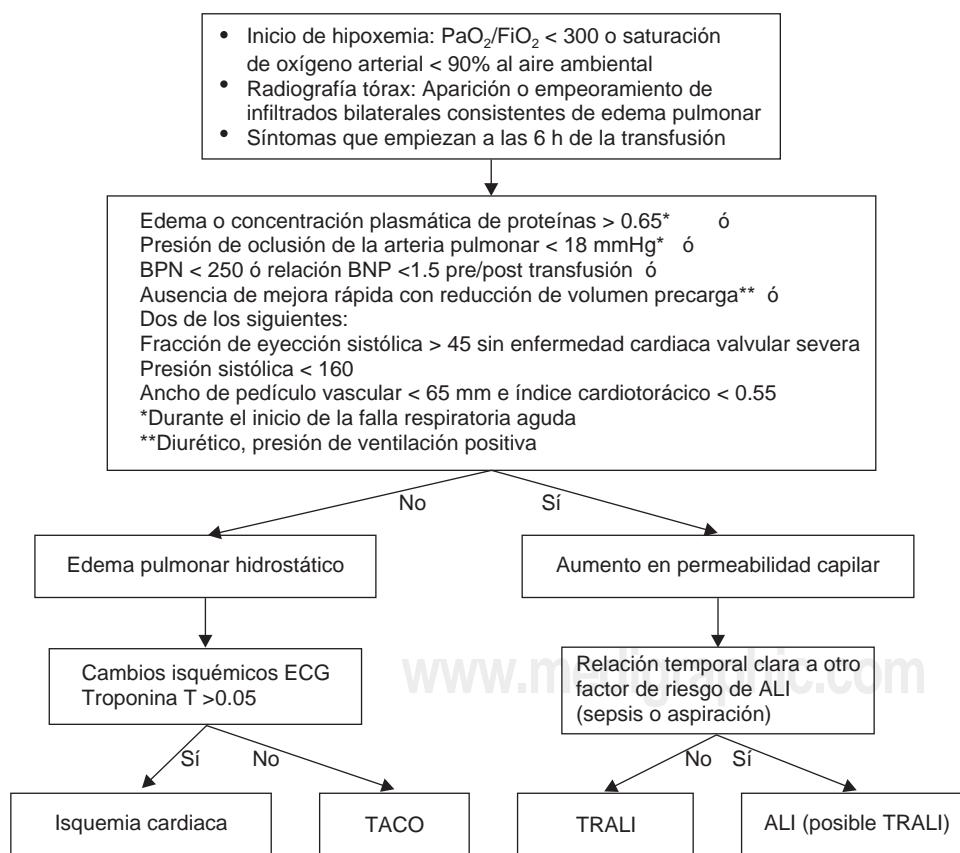
El daño miocárdico que se produce por la respuesta inflamatoria sistémica secundario a CEC, puede ser disminuido por el uso de productos sanguíneos leucorreducidos, minimizando la activación leucocitaria, y/o evitando la transfusión de hemoderivados, para disminuir los niveles totales de citocinas circulantes. Además es conocido que los eritrocitos almacenados más de 2 semanas, pueden producir isquemia visceral y un aumento en la susceptibilidad al desarrollo de infecciones postoperatorias. Leal-Noval et al.

Los efectos **inmunosupresores** de la sangre alogénica de banco de sangre están relacionados a la exposición a leucocitos y la subsiguiente sensibilización que se produce. La inmunosupresión es una condición de suma importancia clínica en los pacientes que se someten a cualquier tipo de trasplante, pero así también en aquellos pacientes con cáncer, e intervenidos de cirugía cardiaca con circulación extracorpórea, un gran número de estudios

observacionales, retrospectivos han reportado la relación entre la exposición de sangre alogénica y el aumento en la ocurrencia de cáncer y un aumento en la incidencia de infecciones postoperatorias. Von de Watering, encontró que la leucorreducción no tuvo efectos en los rangos de infección postoperatoria en pacientes que se sometieron a cirugía cardíaca, aunque sí se demostró que la mortalidad a los 60 días en este grupo fue aproximadamente la mitad que en el grupo control (sin leucorreducción) (3.4 vs 7.8%).²⁷⁻²⁹

EVIDENCIA DE TRANSFUSIÓN EN CIRUGÍA CARDIACA

Un ensayo previo prospectivo aleatorizado «transfusion in critical care trial» comparó dos grupos de pacientes: régimen de transfusión general y restrictivo en 838 pacientes, en el grupo restrictivo los pacientes fueron transfundidos con Hb menor a 7 g/dL y



Abordaje del edema pulmonar agudo post-transfusional. BNP Péptido natriurético tipo B; ECG electrocardiográfico; TACO Sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión; ALI lesión aguda pulmonar, TRALI lesión aguda pulmonar relacionada con la transfusión.

Figura 4. Identificación temprana entre isquemia miocárdica, TACO y TRALI.

en el otro grupo con Hb menor a 10 g/dL, se observó disminución de la morbilidad y la mortalidad hospitalaria en el primer grupo (22 vs 28), este beneficio fue mayor en pacientes menores de 55 años; aquellos pacientes con Hb entre 8 y 9 g/dL postoperatorios de corazón, que no fueron transfundidos, no se observó incremento de la mortalidad y morbilidad, indicando entonces que esos pacientes toleran la anemia moderada y pueden beneficiarse del régimen de transfusión restrictiva.

La seguridad de la transfusión en pacientes postoperatorios de cirugía de revascularización coronaria (CRVC) fue estudiada por Bracey y cols. Estos investigadores no encontraron diferencias en los resultados, en pacientes transfundidos con Hb > 8 g/dL, comparados con aquéllos transfundidos con valores más altos. Incluso se observó una disminución en el tiempo de duración de la ventilación mecánica en aquellos que se transfundieron sólo con Hb > 8 g/dL. La transfusión no mejora el transporte de oxígeno cuando la concentración de hemoglobina es mayor a 10 mg/dL, en años recientes han aparecido publicaciones que documentan peores resultados y mayores complicaciones en pacientes que recibieron transfusión postoperatoria. En 1998 en un estudio observacional prospectivo, Spiess y cols, evaluaron el impacto del hematocrito en tiempo de estancia en la UTI en pacientes postcirugía cardiaca, fue categorizado el hematocrito como bajo (< 24%), medio (25-33%), y alto (> 33%). El riesgo de eventos cardiovasculares adversos fueron encontrados más significativamente en el grupo de hematocrito bajo y alto, así como también se observaron marcadores independientes, como la disfunción ventricular izquierda, así como también la insuficiencia cardiaca.

En el 2002 Engoren reportó una evaluación retrospectiva de más de 48 meses, con más de 1,900 pacientes sometidos a cirugía de revascularización, de los cuales 34% recibieron transfusión, la mortalidad a 15 años fue de 15% en pacientes transfundidos y del 7% en los no transfundidos ($p = 0.01$). Dos estudios recientes confirmaron el incremento de la mortalidad asociado a la transfusión en pacientes sometidos a CRVC. Kuduvali y cols. revisó más de 3,000 pacientes y encontró mayor mortalidad en pacientes transfundidos a 30 días y a 1 año, comparados con los no transfundidos. Koch y cols. reportaron 12,000 pacientes en un periodo de 7 años, y la transfusión no sólo se asoció a incremento de la mortalidad, sino también a falla renal, ventilación mecánica prolongada, in-

fecciones, complicaciones cardíacas y eventos neurológicos.^{30,31}

Así pues, la indicación estricta de hemotransfusión es aceptado bajo los siguientes parámetros: transfusión de paquete globular si el nivel de hematocrito es menor de 20% después de la cirugía, transfundir plaquetas si el nivel es menor a 50,000, apoyo de plasma fresco congelado (PFC) si el nivel de INR es > 1.5 con gastos elevados, crioprecipitados si el fibrinógeno es < 200 mg/dL.

CONCLUSIÓN

La conclusión del daño cardiopulmonar secundario a transfusiones es cada vez más reportada en nuestras unidades, la lesión pulmonar aguda o «edema alveolar de bajas presiones» asociada a la transfusión ha ganado cada vez más importancia como principal causa de morbilidad y estancia prolongada, la diferencia temprana entre sobrecarga hídrica (edema cardiogénico) secundario a hemoderivados y lesión pulmonar postransfusional es importante para su tratamiento adecuado, ya que en LPA es básicamente de soporte y en casos graves se requiere de ventilación mecánica, fluidos, fármacos simpaticomiméticos e inotrópicos. La transfusión por anemia en cirugía de corazón es cada vez más restringida por todos los efectos adversos ya demostrados con mayor morbimortalidad y estancia prolongada (*figura 4*).

BIBLIOGRAFÍA

1. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002;288:1499-1507.
2. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1230-136.
3. DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, Surgenor SD, Fillinger MP, Groom RC et al. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Ann Thorac Surg* 2001;71:769-776.
4. Fang WC, Helm RE, Krieger KH, Rosengart TK, DuBois WJ, Sason C et al. Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation* 1997;96(Suppl 2):194-199.
5. Fillinger MP, Surgenor SD, Clark C, Hartman GS, Paganelli WC. The impact on mortality of managing hemodilutional anemia with RBC transfusion after CABG. *Anesthesiology* 2001;95:A201.
6. Gong MN, Thompson BT, Williams P et al. Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syn-

- drome: Potential role of red cell transfusion. *Crit Care Med* 2005;33:1191-1198.
7. Khan H, Belsher 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.
 8. Zilberberg MD, Carter C, Lefebvre P et al. Red blood cell transfusions and the risk of ARDS amongst critically ill: A cohort study. *Crit Care* 2007;11:R63-doi:10.1186/cc5934.
 9. Hardy JF, Martineau R, Couturier A, Belisle S, Cartier R, Carrier M. Influence of haemoglobin concentration after extracorporeal circulation on mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1998;81(Suppl 1):38-45.
 10. Weiskopf RB. More on the changing indications for transfusion of blood and blood components during anesthesia. *Anesthesiology* 1996;84:498-501.
 11. A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 1996;84:732-747.
 12. Saxena S, Wehrli G, Makarewicz K, Sartorelli J, Shulman IA. Monitoring for underutilization of RBC components and platelets. *Transfusion* 2001;41:587-590.
 13. Spahn DR, Schmid ER, Seifert B, Pasch T. Hemodilution tolerance in patients with coronary artery disease who are receiving chronic beta-adrenergic blocker therapy. *Anesth Analg* 1996;82:687-694.
 14. Spahn DR, Casutt M. Eliminating blood transfusions: New aspects and perspectives. *Anesthesiology* 2000;93: 242-255.
 15. Zollinger A, Hager P, Singer T, Friedl HP, Pasch T, Spahn DR. Extreme hemodilution due to blood loss in tumor surgery. *Anesthesiology* 1997;87:985-987.
 16. Hill SE, van Wermeskerken GK, Lardenoye JW, Phillips-Bute B, Smith PK, Reves JG et al. Intraoperative physiologic variables and outcome in cardiac surgery: part I. In-hospital mortality. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1070-1076.
 17. Silliman CC, Paterson AJ, Dickey WO et al: The association of biologically active lipids with the development of transfusion-related acute lung injury: A retrospective study. *Transfusion* 1997;37:719-726.
 18. Wallis JP, Lubenko A, Wells AW et al. Single hospital experience of TRALI. *Transfusion* 2003;43:1053-1059.
 19. Cajic O, Rana R, Winters JL et al. Transfusion related acute lung injury in the critically ill: Prospective nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176: 886-891.
 20. Fadeyi EA, De Los Angeles MM, Wayne AS et al. The transfusion of neutrophil-specific antibodies causes leukopenia and a broad spectrum of pulmonary reactions. *Transfusion* 2007;47:545-550.
 21. Curtis BR, McFarland JG. Mechanisms of transfusion-related acute lung injury (TRALI): Anti-leukocyte antibodies. *Crit Care Med* 2006;34:S118-S123.
 22. Shander A, Popovsky MA. Understanding the consequences of transfusion-related acute lung injury. *Chest* 2005;128:598S-604S.
 23. Bux J, Sachs UJ. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Br J Haematol* 2007;136: 788-799.
 24. Hebert PC, Yetisir E, Martin C, Blajchman MA, Wells G, Marshall J et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med* 2001;29:227-232.
 25. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP et al. Comparison of two fluid management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564-2575.
 26. Netzer G, Shah CV, Iwashyna TJ et al. Association of red cell transfusion with mortality in patients with acute lung injury. *Chest* 2007;132:1116-1123.
 27. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;1:319-323.
 28. Miller PR, Croce MA, Kilgo PD et al. Acute respiratory distress syndrome in blunt trauma: Identification of independent risk factors. *Am Surg* 2002;68:845-850.
 29. Spahn DR, Schanz U, Pasch T. Perioperative transfusions kriterien. *Anaesthesia* 1998;47:1011-1120.
 30. London MJ, Hollenberg M, Wong MG, Levenson L, Tubau JF, Browner W et al. Intraoperative myocardial ischemia: localization by continuous 12-lead electrocardiography. *Anesthesiology* 1988;69:232-241.
 31. Bak Z, Abildgard L, Lisander B, Janerot-Sjoberg B. Transthoracic echocardiographic hemodynamic monitoring during preoperative acute normovolemic hemodilution. *Anesthesiology* 2000;92:1250-1256.

Correspondencia:

Dr. José Antonio Villalobos Silva
E-mail: umae_abc@yahoo.com.mx