

Revista Médica del IMSS

Volumen **42**
Volume

Número **6**
Number

Noviembre-Diciembre **2004**
Noviembre-Diciembre

Artículo:

Medicina transfusional.

TRALI: daño pulmonar agudo por
transfusión

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Instituto Mexicano del Seguro Social

Otras secciones de
este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Medicina transfusional. **TRALI: daño pulmonar agudo por transfusión**

RESUMEN

El cuadro clínico de TRALI (*transfusion-related acute lung injury*) consiste en insuficiencia respiratoria aguda durante las seis horas siguientes a una transfusión; se acompaña de infiltración pulmonar, secreción bronquial e hipoxia y está atribuido a anticuerpos antileucocitos o a lípidos en el plasma almacenado; su incidencia es de 1 entre 7900 transfusiones de plasma, con una mortalidad de 6 a 10 %. Según la *Food and Drug Administration*, entre 1976 y 1998 fue la tercera causa de muerte por transfusión. La mayoría de las veces se observa en pacientes con cirugía de corazón abierto o en tratamiento por hemopatía maligna. Su sintomatología se confunde con la de otros cuadros graves que afectan al paciente transfundido. Es importante que los médicos responsables de los servicios de hematología, cirugía de corazón y de unidades de cuidados intensivos, informen al especialista en medicina transfusional la presencia del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda para aclarar su relación con la transfusión. Ante pacientes propensos es recomendable prevenirla con la transfusión de componentes leucorreducidos de la sangre irradiados, con tiempo de almacenamiento menor a 72 horas, además de lavar los paquetes globulares.

SUMMARY

Clinical symptoms of TRALI (transfusion-related lung injury) are observed during transfusion or in the six hours after transfusion. Lung infiltrates, bronchial secretions, and hypoxia are part of the syndrome. The cause has been attributed to leucocyte antibodies and to lipids from stored plasma of blood components. Frequency is 1 in 7900 plasma transfusions, with 6 to 10 % mortality. According to the U.S. FDA (U.S. Food and Drug Administration), during 1976-1998 TRALI was considered the third cause of blood transfusion death. Most affected patients are those being treated for malignant hemopathies and those who have undergone open-heart surgery. Its diagnosis is frequently overlooked because symptoms are often disguised by other symptoms affecting these patients. Physicians from hematology, open-heart surgery and intensive care units must report to the transfusion medicine service physician any acute respiratory distress observed in order to investigate the possible transfusion relation. In accordance with prevention of TRALI for patients, the following are recommended: employing blood transfusion components, leukocyte-reduced, with less than 72 hr of storage and irradiated; for red blood cells, washed units are recommended.

El término TRALI es el acrónimo de *transfusion related acute lung injury*. Es una complicación que ha sido motivo de numerosas publicaciones en los últimos 20 años.¹⁻⁶ En 1978 y en 1988 se publicaron dos estadísticas de las causas de muerte por transfusión en Estados Unidos.⁷ En la primera, cinco de 70 casos probablemente correspondieron a TRALI (9.2 %); en la segunda, 12 de 87 (19.7 %).

TRALI ha sido identificada como una causa importante de morbilidad y mortalidad por transfusión. Los reportes de la *Food and Drug Administration* de 1976 a 1998 la colocan como la tercera causa de muerte por transfusión (13 %), después de la hemólisis y la contaminación bacteriana.⁷

El diagnóstico no se hace frecuentemente porque los especialistas en medicina transfusional no llevan a cabo un seguimiento clínico rutinario de los pacientes transfundidos;⁸ además, en algunos pacientes y situaciones clínicas el diagnóstico se enmascara por la complejidad del padecimiento y de su evolución.

El síndrome es un cuadro respiratorio que aparece durante las primeras seis horas siguientes a una transfusión; se caracteriza por súbita disnea acompañada de secreción bronquial que puede llegar a ser muy abundante y signos de hipoxia (cianosis). En la radiografía de tórax se observa imagen de infiltrado pulmonar. También cursa con hipoxemia

Director del Banco
Central de Sangre,
(1962 a 1997),
Centro Médico Nacional
Siglo XXI,
Instituto Mexicano del
Seguro Social

Comunicación con:
Héctor
Rodríguez Moyado.
Tel.: 5544 5709.
Dirección electrónica:
elisahec@prodigy.net.mx

Palabras clave

- ✓ medicina transfusional
- ✓ daño pulmonar
- ✓ complicaciones de la transfusión

Key words

- ✓ transfusion medicine
- ✓ lung injury
- ✓ transfusion-related complications

(descenso de la presión parcial de O_2 y de CO_2). La mayoría de los pacientes se recupera en un lapso de 48 a 72 horas con oxigenoterapia y apoyo a la ventilación pulmonar. Se ha reportado una incidencia de 0.02 por unidad transfundida, 0.16 por paciente y 0.2 bajo anestesia, y entre 6 a 10 % de mortalidad.⁹

Cuadro I
Prevalencia porcentual y relativa de TRALI según el número de unidades transfundidas (90 transfusiones)⁶

Componente	Número de casos	Total de unidades transfundidas	Prevalencia %	Relativa
Concentrado plaquetas (sangre)	72	31 074	0.23	1/432
Concentrado plaquetas (aféresis)	2	2447	0.082	1/1224
Concentrado de glóbulos rojos	15	66 161	0.023	1/4410
Plasma fresco congelado	1	19 411	0.0052	1/19411
Sólo componente celular	89	99 682	0.089	1/1120

Mecanismo de producción

Se ha indicado que el daño pulmonar es producido por anticuerpos antileucocitos HLA de clase I o II, o antigranulocitos específicos contenidos en el componente de la sangre transfundida contra antígenos de las células del paciente receptor.^{2,10} También se ha atribuido a lípidos acumulados en el plasma del componente sanguíneo durante el almacenamiento; estos lípidos han sido identificados como una mezcla de lisofosfatidilcolinas;⁶ en ambos casos se produce activación de los polimorfonucleares (PMN). El daño tisular se produce por activación del endotelio vascular pulmonar, liberación de citosinas, aumento de moléculas de adhesión en la superficie endotelial, hay atracción y fijación de los PMN a la superficie endotelial y liberación de las lisozimas.⁶ Aunque en todos los casos hay relación directa con la transfusión, la importancia de la reacción varía y en ello influyen factores predisponentes en el paciente y la concentración de los anticuerpos anti-HLA o de los lípidos activadores de los PMN.

Los enfermos con hemopatías malignas y en periodo de inducción de la quimioterapia ($p = 0.004$), así como con cardiopatía que requiere

cirugía con circulación extracorpórea ($p = 0.006$), son más frecuentemente afectados.⁶ La concentración de activadores en el plasma modifica la respuesta biológica del paciente en grado variable. Davoren y colaboradores señalan que tres de cuatro casos tuvieron una caída importante de la concentración sérica de albúmina; en cuatro de seis observaron elevación constante de la concentración de hemoglobina; en nueve el componente transfundido fue plasma fresco congelado; al identificar a los donadores todos eran del sexo femenino y habían parido incluso 10 años antes.¹¹ Otra observación fue que no todos los componentes transfundidos dan lugar a la reacción, si bien ésta es más común cuando el almacenamiento del componente es de dos a cinco días ($p > 0.05$).⁶

En la mayoría de las investigaciones se considera al plasma como el principal componente que origina complicaciones de esta naturaleza (1 por cada 7900 transfusiones);¹² en un estudio prospectivo se analizó la frecuencia relativa según el componente transfundido (cuadro I).

Win al estudiar la transfusión de componentes de la sangre provenientes de seis mujeres donadoras, encontró relación en seis casos confirmados de TRALI.⁹ Anteriormente 141 componentes de dichas donadoras fueron suministrados sin reporte de reacción. Entre éstos, 43 fueron evaluados durante un periodo de cinco años y 16 correspondieron a concentrados de glóbulos rojos; 17 a concentrados plaquetarios (cinco en *pool* y 12 de aféresis); 10 a plasmas frescos congelados. En 38 la nota del hematólogo no indicó reacción transfusional.

La hipoalbuminemia¹² no es explicable sólo por el edema pulmonar y puede evidenciar que el daño vascular afecta otros tejidos,⁹ lo cual puede guardar relación con la falla orgánica múltiple (incluyendo la pulmonar) en pacientes politraumatizados transfundidos con componentes “viejos” de sangre.¹³

Diagnóstico

Las características del síndrome pueden variar según la condición clínica del paciente y la presencia de anticuerpos anti-HLA o lipoproteínas activadoras del mecanismo de la lesión tisular en el componente transfundido. En las primeras seis horas de la transfusión el paciente puede presentar:

- Disnea de aparición súbita.
- Taquipnea, taquicardia, diaforesis.
- Hipotensión arterial, fiebre y escalofrío.
- Alteración de la conciencia.
- Esputo sonrosado espumoso.
- Estertores (ocasionalmente audibles a distancia).
- Imagen de infiltrado pulmonar bilateral en la radiografía de tórax.

Estos síntomas y signos deben hacer sospechar el síndrome, cuya etiología se confirma con el hallazgo de anticuerpos anti-HLA clase I o II, o antigranulocitos específicos contra las células del paciente.^{14,11} Si se cuenta con los recursos, debe investigarse la presencia de lípidos acumulados en el plasma de los componentes almacenados.⁶

Los síntomas y signos mencionados pueden presentarse en otras entidades:

- Insuficiencia respiratoria aguda del adulto.^{10,14}
- Síndrome pulmonar poscirculación extracorpórea.¹²
- Neumonía atribuible a ventilación pulmonar mecánica prolongada.¹⁵
- Pulmón de choque (sepsis).¹⁶
- Neumonía intersticial aguda.^{17,18}
- Sobreexposición de líquidos.
- Edema agudo pulmonar.

El diagnóstico diferencial se vuelve complicado para algunas de estas entidades; el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda del adulto se observa con frecuencia en pacientes que tenían pulmones normales, pero que sufrieron infección grave, trauma o enfermedad sistémica.¹⁴ En Estados Unidos anualmente cerca de 150 mil personas lo presentan; la mortalidad es de 50 % a pesar de la terapia de soporte de ventilación respiratoria.¹⁴

La neumonía asociada con la ventilación pulmonar mecánica prolongada (NAVPM) se observa en pacientes de las unidades de cuidados intensivos que han requerido ventilación pulmonar continua por más de 48 horas.¹⁵ En un grupo de 1518 de estos pacientes, 311 (20.5 %) desarrollaron el síndrome, 58.2 % de ellos recibieron transfusiones de paquete de glóbulos rojos. En 125 que desarrollaron tardíamente la complicación pulmonar (≥ 5 días después de la ventilación pulmonar mecánica), 70 % había recibido transfusión de paquete de glóbulos rojos ($p = 0.01$ al hacer la com-

paración con quienes recibieron transfusión de este componente pero no desarrollaron NAVPM).

El análisis multivariado ubica la transfusión de paquete de glóbulos rojos como un factor de riesgo independiente en la producción de NAVPM. Hay una tendencia hacia la asociación de la frecuencia de NAVPM y el número de transfusiones de paquete de glóbulos rojos, más pronunciada en quienes la presentan tardíamente; entre otros factores no transfusionales, el tipo de apoyo nutricional y el trauma como motivo de ingreso también correlacionaron con NAVPM tardía.¹⁵

La sintomatología de la neumonía intersticial aguda es otro cuadro similar en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea.^{17,18} El edema pulmonar atribuible a la insuficiencia cardiaca congestiva o a sobreexposición del volumen sanguíneo por lo general cursa con hipertensión arterial, presión venosa central elevada y presión pulmonar capilar también elevada, y pueden mostrar cardiomegalía en la radiografía de tórax. En el pulmón de choque, en el que los síntomas respiratorios suelen ser menos prominentes, el diagnóstico puede definirse por fiebre elevada, escalofrío intenso e hipotensión arterial grave.¹⁶

Para distinguir el síndrome como no cardíogeno se deben considerar los siguientes signos:

- Ausencia de ingurgitación yugular.
- Ausencia de galope y murmullos.
- Silueta cardiaca normal.
- Ausencia de congestión vascular pulmonar.
- Presión capilar pulmonar normal.
- Presión normal en la arterial pulmonar.
- Ausencia de signos de infarto del miocardio (electroencefalograma, enzimas del suero).

Cuadro II
Daño inmunológico por transfusión.
Trasplante de células mononucleares del donador

- Hemólisis: implante transitorio de linfocitos del donador.²²
- TRALI leve: Acs anti-HLA en el paciente. Activación leve de células mononucleares del paciente.²³
- TRALI grave: condición propicia del paciente + activadores acumulados en el componente.⁶
- EICH por transfusión (falla orgánica múltiple).²⁴
- EICH por trasplante de médula ósea.²⁵

EICH = enfermedad de injerto contra hospedero

Héctor Rodríguez Moyado.
TRALI: daño agudo por transfusión

Tratamiento

Dado que TRALI no se debe a sobrecarga de líquidos o a disfunción cardiaca sino a permeabilidad vascular pulmonar alterada, se toman medidas para mantener un volumen circulante adecuado y para apoyar la ventilación pulmonar y la circulación.⁶

El soporte ventilatorio y la administración de oxígeno favorecen la recuperación de los pacientes en 48 a 72 horas; en los casos graves puede emplearse corticosteroides y adrenérgicos.⁶ Los diuréticos pueden ser perjudiciales en tanto producen hipotensión y disminución del gasto cardíaco.

Comentarios

El propósito de esta comunicación es llamar la atención de los médicos responsables de los servicios de cirugía cardiovascular, anestesiología, cuidados intensivos y medicina transfusional, hematólogos y traumatólogos, quienes con frecuencia tienen la necesidad de transfundir a sus pacientes, para que ante un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda consideren la posible relación con la transfusión. El médico del servicio de medicina transfusional debe instaurar un seguimiento de las transfusiones aplicadas en pacientes quirúrgicos y de cuidados intensivos, para identificar qué componente está relacionado con el síndrome de insuficiencia respiratoria, detectar a los donadores involucrados y aclarar si el componente sanguíneo contiene anticuerpos antileucocitos.¹⁹

La importancia de los anticuerpos antileucocitos se apreció desde 1957, cuando un médico quiso comprobar el papel patogénico que tenían, para lo cual se inyectó 50 mL de sangre de un paciente con auto-Acs antiplaquetas y antileucocitos; los síntomas fueron similares a los de TRALI.²⁰

La fisiopatogenia del síndrome es sugestiva de un mecanismo inmunológico que da lugar a daño tisular en órganos como la piel, el tubo digestivo y los pulmones; el tejido blanco es el endotelio microvascular. Este daño es experimentalmente explicable en TRALI,²¹⁻²⁴ aunque no se puede distinguir si los mononucleares del componente transfundido desempeñan un papel en la activación de los polimorfonucleares del paciente, como se observa en la enfermedad de injerto contra hospedero. Si aceptamos esta hipótesis, se pueden identificar situaciones en las que las células mononucleares del donador serían las causales de algunos cuadros observados después de la transfusión (cuadro II). El proceso inmunopatológico descrito por Ferrara²⁵ para la enfermedad de injerto contra hospedero sugiere similitudes en varios de los síndromes mencionados en el cuadro II, cuya sintomatología es distinta según los tejidos y órganos afectados (figuras 1 y 2).

Dado que la transfusión es el factor desencadenante del TRALI, es importante prevenir el síndrome con el empleo de componentes sanguíneos con tiempo de almacenamiento menor a 72 horas, plaquetas obtenidas de preferencia por plaquetoféresis o paquetes globulares leucorreducidos, lavados e irradiados. Esta conducta es recomendable en:

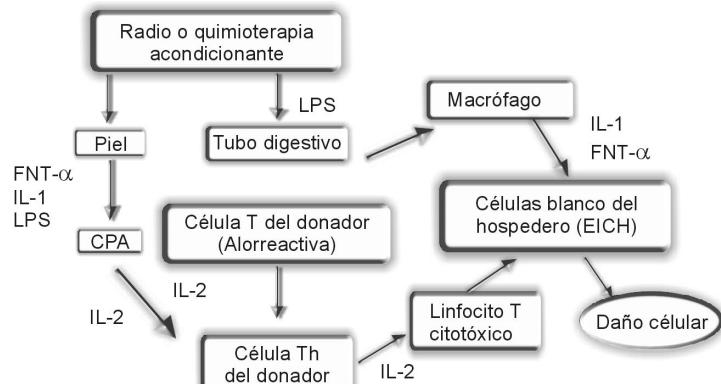


Figura 1. Inmunopatogenia de la enfermedad de injerto contra hospedero.
CPA = célula presentadora de Ag; IL-1 = interleucina 1; FNT- α = factor alfa de necrosis tumoral; LPS = lipopolisacáridos; Th = célula T ayudadora²⁵



Figura 2. Probable inmunopatogenia común del daño tisular por activación de células mononucleares autólogas y alogénicas trasplantadas

- Candidatos a cirugía de corazón.
- Con hemopatías malignas (cuando están recibiendo quimioterapia de inducción o para preparación de trasplante).
- Con afectación de órganos muy vascularizados.
- Ubicados en unidades de cuidados intensivos.¹⁵

La patogenia de TRALI es similar a la de la enfermedad de injerto contra hospedero. Si bien en un número importante de casos se han encontrado anticuerpos antileucocitos como factor causal, no puede considerarse el único en tanto que los lípidos acumulados en el plasma del componente transfundido pueden activar los mononucleares del paciente y probablemente los del donador.⁶ Esto tiene relación con los denominados *linfocitos viajeros*, que pueden estar en la sangre transfundida y producir hemólisis transitoria en el receptor.^{26,27} En la enfermedad de injerto contra hospedero por trasplante de médula ósea o por transfusión, los linfocitos trasplantados y los mononucleares del propio paciente son activados por los lípidos liberados por el daño celular producido por radio o quimioterapia, dando lugar al daño tisular característico del síndrome. Resta esperar la publicación de investigaciones en las que se aclaren los factores generadores del síndrome de NAVPM prolongada en pacientes de las unidades de cuidados intensivos.

Referencias

- Yostovian R, Kline W, Press C, et al. Severe pulmonary hypersensitivity associated with passive transfusion of a neutrophil-specific antibody. Lancet 1984;1:244-246.
- Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. Transfusion 1985;25:573-577.
- Seeger W, Schneider U, Kreusier B, et al. Reproduction of transfusion-related acute lung injury in an ex vivo lung model. Blood 1990;76:1438-1444.
- Engelfriet CP, Reesink HW. Transfusion-related acute lung injury (TRALI). Vox Sanguinis 2001;81:269.
- Flesch BK, Neppert J. Transfusion-related acute lung injury caused by human leucocyte antigen class II antibody. Br J Haematol 2002;116:673-676.
- Silliman CC, Boshkov L, Mehdizadehkashi Z, Elzi DJ, et al. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. Blood 2003;101:454-462.
- Sazama K. Transfusion 29, Abstract Suppl 42nd. New Orleans, Lo: AABB Ann Meet 1989:S121, S365.
- TRALI. Transfusion related acute lung injury. Transfusion Medicine Bulletin 2000;3:1. www.psbc.org/medical/transfusion/bulletins/bulletinv3nl.htm
- Win N, Ranasinghe E, Lucas G. Transfusion-related acute lung injury: a 5 year look-back. [Letter]. Transfusion Medicine 2002;12:387-389.
- Zoon K. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Food and Drug Administration Rockville; 2001. www.fda.gov/cber/ltr/trali101901.htm
- Davoren A, Curtis BR, Shulman IA, et al. TRALI due to granulocyte-agglutinated human neutrophil antigen-3a (5b) alloantibodies in donor plasma: a report of 2 fatalities. Transfusion 2003;43:641-645.
- Wallis JP, Lubenko A, Wells AW, Chapman CE. Single hospital experience of TRALI. Transfusion 2003; 43:1053-1059.
- Zallen G, Offner PJ, Moore EE, et al. Age of transfused blood is an independent risk factor for postinjury multiple organ failure. Ann J Surg 1999; 178:570-532.
- Simpson MB. Transfusion-related acute lung injury (TRALI). Transfusion Medicine update. The Institute for Transfusion Medicine. December 2001. www.itxm.org/TMU2001/tmu12-2001.htm.
- Shor AF, Dusch MS, Kelly KM, Kollef MH, The CRIT Study Group. Red blood cell transfusion and ventilatory-associated pneumonia: a potential link? Crit Care Med 2004;32:666-674.
- Harrison's. Principles of Internal Medicine. Tenth edition. US: McGraw-Hill; 1982. p. 859-864.
- Wintrobe's Clinical Hematology. Ninth edition. Philadelphia-London: Lea and Febiger; 1993. p. 704.
- Bouros DV, Mocholos AC, Polychromopoulos PM, et al. Acute interstitial pneumonia. Eur Respir J 2000;15:412.
- Transfusion Related Acute Lung Injury. www.fda.gov/cber/ltr/trali101901.htm
- Brittingham TE, Chaplin Hjr. Febrile transfusion reaction caused by sensitivity to donor leucocytes and platelets. JAMA 1957;165:819.
- Silliman CC, Bjornsen AJ, Wyman TH, Kelher M, et al. Plasma and lipids from stored platelets cause acute lung injury in an animal model. Transfusion 2003;43:643-640.
- Garraty G. Autoantibodies induced by blood transfusion. Transfusion 2004;44:5-9.
- Popovski MA, Chaplin HC, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury a neglected, serious, complication of hemotherapy. Transfusion 1992; 32:589-592.
- Anderson K. Broadening the spectrum of patient groups at risk for transfusion associated GVHD: implications for universal irradiation of cellular blood components. Transfusion 2003;43:1652-1654.
- Ferrara J, Mauch P, Murphy G, Burakoff SS. Bone marrow transplantation: the genetic and cellular basis of resistance to engraftment and acute graft-versus-host disease. Surv Immunol Res 1985;4:253-263.
- Petrakis NL, Politis G. Prolonged survival of viable mitotically competent mononuclear leucocytes in stored whole blood. New Engl J Med 1962;267:286.
- Sheiz RG, Montgomery RC. Survival of transfused donor mononuclear leucocytes during open heart surgery. New Engl J Med 1963;269:1236. **rm**

Héctor Rodríguez Moyado.
TRALI: daño agudo por transfusión