

Lesión pulmonar aguda postransfusión: Revisión de un caso y literatura

Raúl Carrillo Esper,* José Carlos Herrera García,** Daniela Morales Espinoza**

Resumen

El término lesión pulmonar aguda postransfusión (LPAPT) fue descrito desde 1983 por Popovsky y es la principal causa de muerte relacionada a la transfusión sanguínea. Se define como un síndrome clínico caracterizado por hipoxemia aguda con edema pulmonar no cardiogénico posterior a la administración de algún producto sanguíneo. Su fisiopatología, aunque es aún desconocida, está basada en dos teorías principales: daño celular directo y actividad citotóxica (polimorfonucleares y macrófagos) al epitelio pulmonar provocando edema agudo pulmonar. El diagnóstico es de exclusión y se debe relacionar como un subtipo de lesión pulmonar aguda. Su tratamiento está basado principalmente en la utilización de oxígeno suplementario y la remoción de anticuerpos anti-HLA por hemofiltración disminuyendo la inflamación y permitiendo la recuperación epitelial; típicamente los síntomas se resuelven en las primeras 24 a 96 horas.

Palabras clave. Lesión pulmonar aguda postransfusión (LPAPT). Diagnóstico. Tratamiento.

INTRODUCCIÓN

La lesión pulmonar aguda postransfusión (LPAPT) es la mayor causa de mortalidad relacionada a transfusión sanguínea; se define como una hipoxemia aguda con edema pulmonar no cardiogénico posterior a la transfusión de un producto sanguíneo (paquete globular, paquete leucocotario, plasma fresco congelado, concentrados plaquetarios, crioprecipitados, así como la inmunoglobulina intravenosa).

La definición de LPAPT se estandarizó por consenso a través de EHN (*European Haemovigilance Network*), *The Canadian Consensus Conference* y la *NHLBI Working* describiendo los siguientes criterios:

- Transfusión de al menos una unidad de producto sanguíneo.
- Signos y síntomas de lesión pulmonar aguda durante o al término de seis horas postransfusión:

Abstract

The term Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI) –condition described in 1983 by Popovsky– is the main cause of death related to blood transfusion. It is defined as a clinical syndrome characterized by acute hypoxemia with non-cardiogenic pulmonary edema after the transfusion of any blood products. Though its pathophysiology remains unknown, there are two main theories: direct cellular damage and cytotoxic activity mainly by neutrophils and macrophages to the pulmonary epithelium provoking acute pulmonary edema. It is an exclusion diagnosis and should be considered as an acute lung injury subtype. Its treatment is based on supplementary oxygen and withdrawal of anti-HLA antibodies by hemofiltration thus diminishing inflammation and allowing epithelial repair. Symptoms typically resolve within the first 24 to 96 hours.

Key words. *Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI). Diagnosis. Treatment.*

- a) Inicio abrupto.
- b) Disnea de predominio distrés respiratorio.
- c) PCVP > 18 mmHg o sin evidencia de hipertensión.
- d) Radiografía de tórax con infiltrados bilaterales.
- e) Hipoxemia con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$ o $\text{SaO}_2 < 90\%$.
- f) Hipotensión o hipertensión.
- g) Fiebre.
- e) Leucopenia.
- Haber descartado otra causa subyacente de lesión pulmonar aguda (tromboembolia pulmonar, insuficiencia cardíaca global, hipertensión pulmonar).
- Haber descartado factores de riesgo para lesión pulmonar aguda (tabaquismo, exposición a humo de leña, infecciones).¹

* Jefe UTI, Fundación Clínica Médica Sur. Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Presidente de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva.

** Residente de Tercer año de la Especialidad de Medicina Interna. Fundación Clínica Médica Sur.

Las manifestaciones clínicas que se han descrito añadidos a los criterios son: tos, disnea súbita, fiebre y en ocasiones hipertensión o hipotensión, los cuales ocurren durante o después de 6 h de administrar el producto sanguíneo. Estos pacientes típicamente requieren de oxígeno suplementario. Existe una gran serie de casos donde se encontró que 72% de los pacientes requieren ventilación mecánica y que 81% se resolvían en las primeras 96 h con una mortalidad de 5-8%; la prevalencia reportada fue de 0.08-0.16% por paciente transfundido y 0.014-0.02% por unidad transfundida. La mortalidad oscila entre 6-10%, no está documentado en la literatura daño pulmonar crónico (fibrosis, enfisema) posterior al evento, los pacientes presentan recuperación del daño al término de pocos meses.²

Su fisiopatología es aún desconocida pero existen dos teorías fuertemente vinculadas, las cuales consisten en dos diferentes eventos:

- Aumento de actividad de leucocitos particularmente neutrófilos pulmonares por medio de la vía del complemento por estimulación de anticuerpos del donador causando daño microvascular.
- Actividad leucocitaria y eritrocitaria con producción de radicales libres que ocasionan lesión cito-

tóxica del epitelio pulmonar desarrollando edema pulmonar por infusión de anticuerpos anti-HLA (clase I y II).

La prevalencia de anticuerpos anti-HLA está relacionada con pacientes multodonadores ya que tienen mayor prevalencia de lesión pulmonar como son: anti-Na2, antiNB1, antiNB2 y el más común reportado el anti-5b.^{3,4} Existen estrategias sobre el manejo de las trasfusiones para prevenir la lesión pulmonar aguda. Muchos donadores asociados a LPAPT son mujeres multiparas, ya que el número de anticuerpos anti-HLA está relacionado con los embarazos, se han aislado hasta 14.6% en mujeres con uno a dos embarazos y 26.3% en las mujeres con tres o más embarazos.⁵ En modelos animales experimentales se ha documentado el rol de los neutrófilos en la fisiopatogenia. Hay suficiente evidencia actualmente de la existencia de anticuerpos anti-HLA en los productos sanguíneos, lo cuales están implicados junto con anticuerpos anti-neutrófilos.⁶

Existe aún controversia en que si la formación del edema pulmonar es secundario a aumento de la presión hidrostática o de la permeabilidad capilar posterior a la transfusión, la cual es difícil de determinar, en parte porque las dos condiciones coexisten; se han

Cuadro 1. Diagnóstico diferencial.

	Distrés respiratorio	Presión arterial	Temperatura	Manifestaciones cutáneas	Utilidad de diurético	Componentes implicados
Lesión pulmonar aguda postransfusión	Secundario a daño celular, microvascular e hipoxemia severa	Hipotensión en las primeras 1-6 horas (existe hipertensión en 15% de los casos)	Incremento de 1 a 2°	Ausente	Contraindicado	Anticuerpos anti-HLA
Anafilaxia	Predomina el broncoespasmo y edema laríngeo.	Hipotensión en los primeros 1-45 minutos	No fiebre	Eritema y rash generalizado	No requerido	Inflamación aguda: hiperreactividad
Sobrecarga de volumen	Edema agudo pulmonar secundario a congestión vascular e hipertensión venocapilar	Hipertensión en pocas horas, venas del cuello ingurgitadas	No fiebre	Edema pretibial	Indicado	Ningún derivado de componente sanguíneo
Contaminación bacteriana	Raro	Hipotensión, secundaria a sepsis	Fiebre > 2°	Flushing generalizado	No requerido	Ninguno

Lesión pulmonar aguda postransfusión

desarrollado técnicas diagnósticas para determinar la probable etiología en las que se mencionan: presión a la oclusión de la arteria pulmonar, concentración de proteínas en el líquido, radiografía de tórax, ecocardiografía, péptido natriurético cerebral, medicina nuclear, valores séricos de reactantes de fase aguda, que de alguna manera determinen la etiología del edema, que hasta el momento no se ha determinado concretamente. Estos productos sanguíneos han sido descritos como contenedores de anticuerpos contra el HLA (*Human Leukocyte Antigen*) en las células leucocitarias. Otra teoría ha asociado a la infusión pasiva de lípidos acumulados en las células de los productos sanguíneos.⁷

El diagnóstico de LPAPT es de exclusión ya que debe diferenciarse las lesiones y patologías en las que se encuentra: distres respiratorio agudo, anafilaxia, insuficiencia cardiaca, tromboembolia pulmonar e incompatibilidad a grupo sanguíneo (Cuadro 1). Actualmente se considera un subtipo del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Su manejo es de soporte con uso de ventilación mecánica y uso de oxígeno suplementario, manejo de la hipotensión con cristaloides y coloides si así lo requiriera, el uso de esteroides es controversial, ya que se han reportado casos de neumonías nosocomiales, dentro del tratamiento intensivo se encuentra la remoción de anticuerpos por medio de hemofiltración, permitiendo la resolución de la inflamación y desarrollar epitelización del tejido pulmonar, ya que típicamente los síntomas se resuelven en las primeras 24 a 96 horas; los diuréticos están contraindicados.^{8,9}

Una de las formas de reducir el riesgo es llevar a cabo una leucorreducción en cada paquete globular transfundido. El uso de la citometría de flujo por microesferas recubiertas es el método diagnóstico para detectar anticuerpos anti-HLA en paquetes sanguíneos donados, combinados con exámenes por aglutinación e inmunofluorescencia granulocítica para detectar anticuerpos específicos contra neutrófilos. El estudio genotípico de la clase HLA tipo 1 y 2 para antígenos puede ayudar a establecer la concordancia antígeno-anticuerpo.¹⁰⁻¹¹ En la práctica las evaluaciones del laboratorio deben incluir la detección oportuna de anticuerpos anti-HLA específicos e inespecíficos antes de manejar un hemoderivado. Actualmente estudios revelan la participación de IgG, Fc_γRIII, granulocitos, macrófagos, PAF, histamina y leucotrienos como causantes de daño al endotelio microvascular.¹²

Existe un estudio retrospectivo multicéntrico donde reclutan desde noviembre de 2000 a abril de 2001 50 pacientes que recibieron un componente sanguíneo por

diferentes indicaciones entre 1998-2000 de un mismo donador y determinar su fatalidad (5-10% de los casos tiene desenlace fatal), ya que la severidad del TRALI no es relacionado con la cantidad de plasma infundido, pero se correlaciona con el grado de hipoxemia. El donador hizo 73 donaciones a un total de 63 pacientes, en 15 de ellos estuvieron relacionados con TRALI (23%).¹³

CASO CLÍNICO

Hombre de 40 años de edad, tabaquismo intenso, practica motociclismo tres veces por semana desde hace tres años, trastorno bipolar diagnosticado hace cinco años con tratamiento a base de fluoxetina y ácido valproico. Inició su padecimiento el día de su ingreso al transitar en autopista a bordo de su motocicleta a una velocidad de 80 km/h, perdiendo el control e impactándose sobre su hemicuerpo izquierdo y cráneo (portaba casco protector). Acude al Servicio de Urgencias de la Fundación Clínica Médica Sur en donde se diagnostican: fractura supracondilea fémur izquierda expuesta, fractura rótula izquierda expuesta multifragmentada, fractura tibia proximal multifragmentada tipo flotante, fractura tobillo tipo b de Weber, traumatismo craneoencefálico leve con TC de cráneo y Rx. de tórax normal (Figura 1).

Se ingresa para tratamiento quirúrgico para fijación externa e interna de todas las fracturas. En el postoperatorio presentó Hb en 5 g/dL, habiéndose trans-

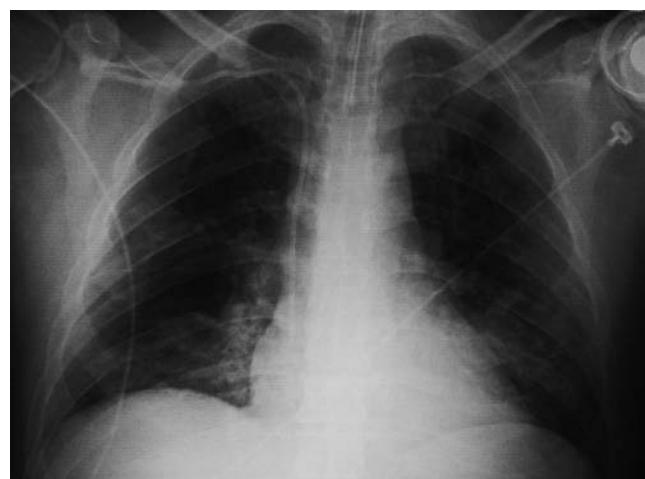


Figura 1. Se observa silueta cardiaca con ligero crecimiento de cavidades derechas, izquierda normal, con ángulos libres, sin defectos en el parénquima pulmonar.

fundido durante el procedimiento cuatro productos sanguíneos totales, hemodinámicamente estable. Al día siguiente de su ingreso presentó palidez de tegumentos generalizada, taquicardia, disnea de pequeños esfuerzos y Hb de 7.6 g/dL, se transfundieron dos productos sanguíneos más y en un lapso de seis horas presentó cuadro súbito de disnea, taquipnea, desaturación de 85% por monitor y 87% por gasometría arterial con FiO₂ de 100%, Rx. de tórax con infiltrado pulmonar bilateral (Figuras 2-3) y Hb de 7.2 g/dL. Se ingresa a la Unidad de Terapia Intensiva y se inicia manejo con ventilación mecánica invasiva mejorando satura-

ción en 89%, y se realizó TC de tórax (Figuras 4-5). A las 24 horas muestra mejoría de la saturación 92% y se observa disminución de infiltrados en la radiografía de tórax (Figura 6). Egresó hemodinámicamente estable con Hb final de 9.5 g/dL para continuar rehabilitación en casa.

DISCUSIÓN

El daño pulmonar agudo por transfusión es una complicación que ha motivado numerosas publicaciones en los últimos 20 años. La FDA actualmente la coloca

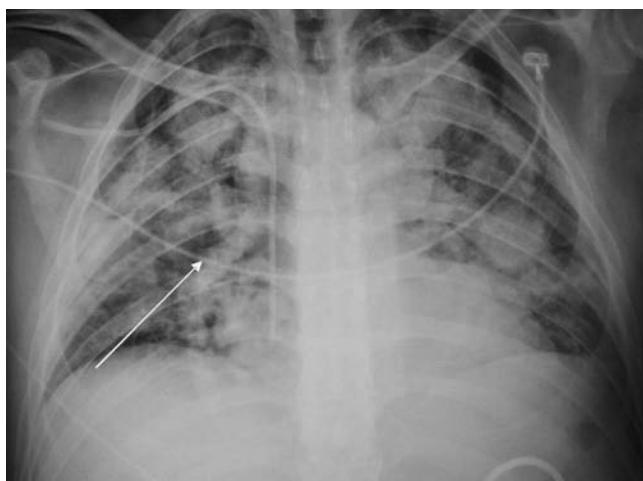


Figura 2. Se observa infiltrado pulmonar bilateral imagen "blanca" característico de lesión pulmonar aguda (flecha).



Figura 3. Radiografía a las 96 horas: Se observa disminución del patrón infiltrativo y se visualiza el patrón vascular normal.

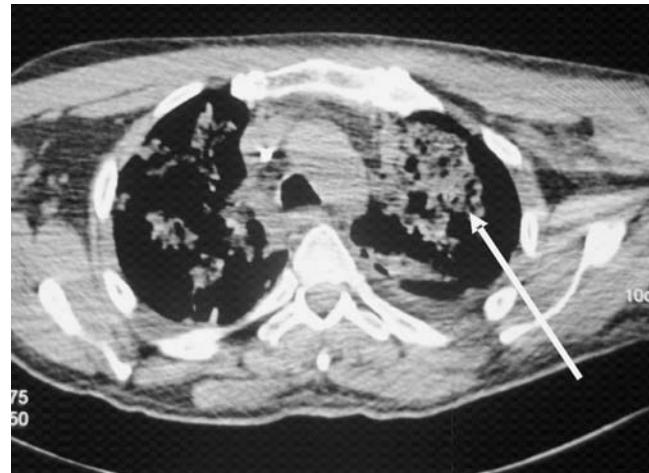


Figura 4. Tomografía de tórax: se observa patrón infiltrativo bilateral con predominio de ápice pulmonar izquierdo (flecha).

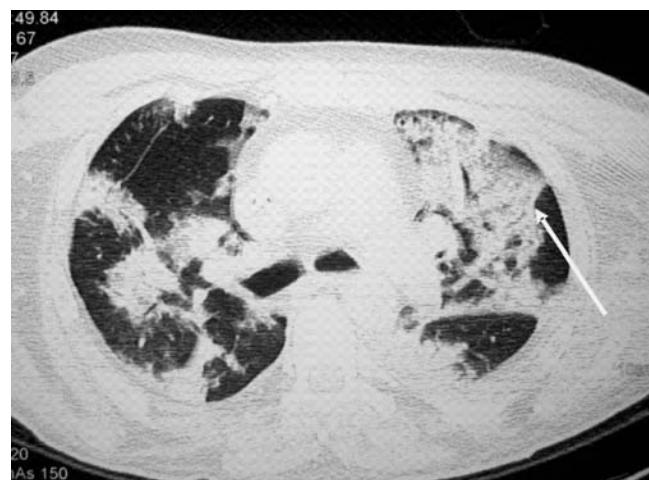


Figura 5. Tomografía de tórax: se observa zona de condensación en lóbulo medio pulmonar izquierdo predominantemente (flecha).

Lesión pulmonar aguda postransfusión

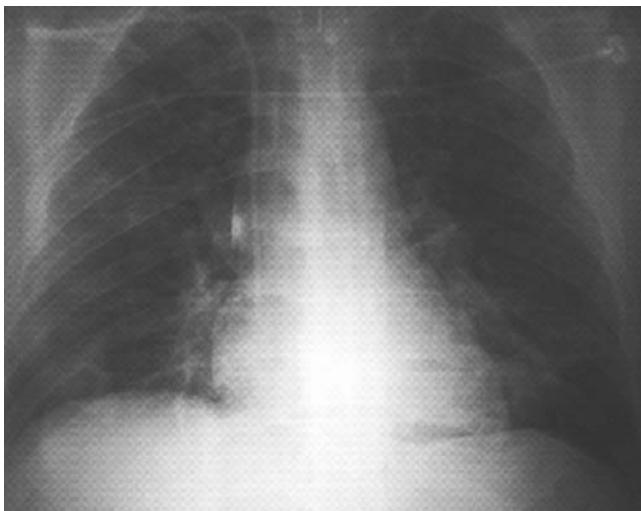


Figura 6. Radiografía de tórax a su egreso: Se observa parénquima pulmonar normal, silueta cardiaca normal.

como la tercera causa de muerte por transfusión (13%), después de la hemólisis y la contaminación bacteriana. El diagnóstico no se hace frecuentemente por no llevar a cabo el seguimiento clínico rutinario de los pacientes transfundidos, aunado a que representa un padecimiento de complejidad y rápida evolución.

El seguimiento de los pacientes debe ir encaminado a identificar cuál componente está relacionado con el síndrome, detectar a los donadores involucrados y aclarar si el hemoderivado contiene anticuerpos anti-HLA. La fisiopatología del síndrome es sugestiva de un mecanismo inmunológico que da lugar a daño tisular en órganos como la piel, tubo digestivo y pulmonar, aunado a que el endotelio microvascular es el tejido blanco (Figura 7).

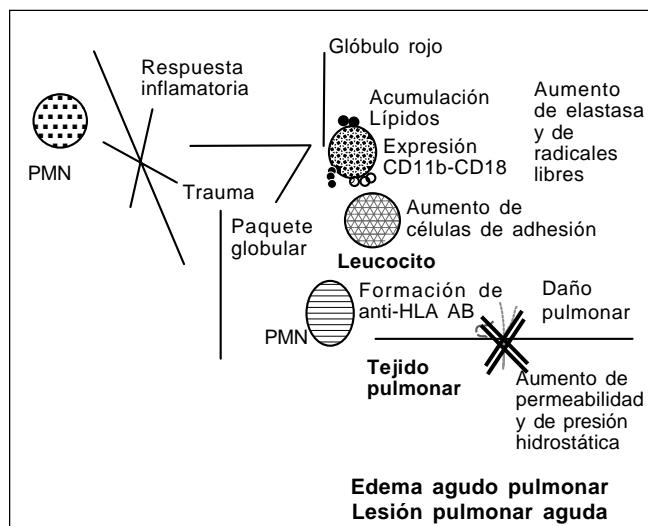


Figura 7. Fisiopatología.

Dado que la transfusión es el factor desencadenante es importante prevenir el síndrome con el empleo cada vez más rutinario a base de hemoderivados almacenados menos de 72 horas, paquetes globulares leucorreducidos, lavados e irradiados.

CONCLUSIÓN

La lesión pulmonar aguda por transfusión es un padecimiento que actualmente ha aumentado su prevalencia y está directamente relacionado con anticuerpos anti-HLA del donador causando alta morbilidad en los pacientes que requieren hemoderivados.

REFERENCIAS

- Breanndan SM. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): Clinical, presentation, treatment, and prognosis. *Crit Care Med* 2006; 34: 114-7.
- Logdberg LO, Zimring JC, Hillyer CD. Transfusion-related Acute Lung Injury. *Hematol Oncol Clin* 2007; 163-76.
- Curtis BR, McFarland G. Mechanisms of transfusion-related acute lung injury (TRALI): Anti-leukocyte antibodies. *Crit Care Med* 2006; 34: 118-23.
- Hicks WA, Strait RT, Finkelman FD, Susskind BM. TRALI (History, Pathophysiology, role of the clinical laboratory). Scientific Communications: Hoxworth Blood Center Cincinnati 2004; 2-5.
- Mair DC, Hirschler N, Eastlund T. Blood donor and component management strategies to prevent transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Crit Care Med* 2006; 34: 137-43.
- Looney MR, Matthay MA. Animal models of transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34: 132-6.
- Ognjen GA, Gropper MA, Hubmayr RD. Pulmonary edema after transfusion: How to differentiate transfusion-associated circulatory overload from transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34: 109-13.
- Nathens AB. Massive transfusion as a risk factor for acute lung injury: Association or causation? *Crit Care Med* 2006; 34: 144-50.

9. Despotis GJ, Zhang L, MD, Lublin DM. Transfusion Risks and Transfusion-related Pro-inflammatory Responses. *Hematol Oncol Clin* 2007; 147-56.
10. Goodnough LT. Risks of Blood Transfusion. *Anesthesiology Clin N Am* 2005; 241-52.
11. Taylor JM, Gropper MA. Critical care challenges in orthopedic surgery patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 191-9.
12. United Blood Services. An Update. Oakland, St. Scottsdale; 2006. Disponible en: www.UnitedBloodservices.org.
13. Popovsky M. Transfusion-related Acute Lung Injury: Report of a clinical look back Investigation. *JAMA* 2002; 287: 1968-71.

Correspondencia:

Dr. Raúl Carrillo Esper
Unidad de Terapia Intensiva
Fundación Clínica Médica Sur
Puente de Piedra No. 150,
Col. Toriello Guerra, Tlalpan
14050, México, D.F.
Correo electrónico: rcarrillo@medicasur.org.mx