

ARTÍCULO DE REVISIÓN

## TRALI, una amenaza enmascarada: biología y fisiopatología

### TRALI, a masked menace: biology and pathophysiology

**Dr. Roy Rmán Torres, Dra. Norma D. Fernández Delgado, Dra. Hany Janet Trujillo Puentes**

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

El daño pulmonar agudo ocasionado por la transfusión o TRALI (por sus siglas en inglés), definido como la aparición de un distrés respiratorio agudo en un paciente recién transfundido, pasó de ser considerado una complicación infrecuente de la terapia transfusional a ser actualmente la principal causa de mortalidad por transfusión, según sistemas de hemovigilancia de Europa y Norteamérica. Su desarrollo en forma clínicamente reconocible se atribuye a la interacción entre factores dependientes de la unidad transfundida (tipo de componente, presencia de sustancias biológicamente activas, etc.) y el estado de las respuestas celulares en el receptor. La heterogeneidad en cuanto al cuadro clínico de los pacientes afectados, la variación en el volumen infundido, el tipo de componente implicado y el tiempo desde el inicio de la transfusión hasta la aparición de los síntomas, ha hecho evolucionar la explicación a la génesis de este evento adverso, en el afán de incluir los casos sin explicación mediante las distintas hipótesis. Dos interesantes acercamientos patogénicos resultan la teoría de "dos golpes" y el modelo basado en el umbral que impone la relación entre los distintos factores de riesgo. La naturaleza multicausal del TRALI y el sinnúmero de variables que pueden influir en su aparición y reconocimiento, continúan haciendo de este un reto médico importante en el contexto de la medicina transfusional, donde su mejor enfoque terapéutico sigue siendo el preventivo.

**Palabras clave:** TRALI, fisiopatología, factor de riesgo, HNA-3a, componentes sanguíneos, neutrófilos, sCD40L.

## ABSTRACT

Transfusion-related acute lung injury (TRALI) defined as the onset of an acute respiratory distress in a recently transfused patient, has passed from been considered a rare complication of transfusion therapy to be the leading cause of transfusion-associated death, as reported by hemovigilance systems in Europe and America. In a previous paper definition, epidemiology and some clinical aspects of TRALI are reviewed. Now we focused our efforts in reviewing the incompletely understood world of its pathogenesis. Clinically recognizable TRALI's development depends on the interaction between risk factors from both the transfused component unit (as the kind of component and substances within it) and receiver patient's cellular response. Heterogeneity of clinical features, transfused volumes, component type and time elapsed from the beginning of transfusion to the onset of symptoms have pushed the explanations for its genesis to evolve in an effort to include as much cases as the different hypotheses allowed. Two interesting approaches to TRALI's pathogenesis are the "*two hit*" theory and the "*threshold*" model imposed by risk factors interactions. The large diversity of variables and causes which can influence its onset and clinical recognition continue to make it a real challenge for clinicians, mainly within transfusion medicine, where the best therapeutic approach available is prevention.

**Keywords:** TRALI, pathophysiology, risk factors, HNA-3a, blood components, neutrophils, SCD40L.

---

## INTRODUCCIÓN

El daño pulmonar agudo ocasionado por la transfusión o TRALI (por sus siglas en inglés), básicamente definido como la aparición de un distres respiratorio agudo en un paciente recién transfundido, pasó de ser considerado como una complicación infrecuente de la terapia transfusional<sup>1</sup> a ser identificado actualmente como la principal causa de mortalidad imputable a la transfusión, según experimentados sistemas de hemovigilancia de Europa y Norteamérica<sup>2-6</sup> El subdiagnóstico del TRALI que existió en las décadas pasadas se debió, principalmente, a la heterogeneidad en los elementos tomados para la definición de casos entre los distintos grupos de investigadores y al bajo nivel de alerta que preponderaba entre los médicos a cargo de los pacientes más susceptibles, lo que hacía pasar por alto su diagnóstico.<sup>7-9</sup> Esto se ha superado progresivamente luego de la consecución de consensos internacionales de donde emergen los criterios más utilizados globalmente hoy en día.<sup>10,11</sup>

Según el consenso canadiense, el planteamiento de TRALI sobreviene de la aparición de un síndrome de distres respiratorio agudo del adulto/daño pulmonar agudo (SDRA/DPA) con una relación temporal estrecha (no más de seis horas) al inicio del acto transfusional.<sup>9,12</sup> No obstante, en ciertos pacientes pueden identificarse signos característicos de este tipo de DPA más allá de dicho límite temporal, lo que llevó al planteamiento de la existencia del TRALI diferido o tardío, con límite de 72 horas posteriores al inicio de la transfusión,<sup>8,12,13</sup> pero este criterio está lejos de ser unánime.

Su categoría de mayor certeza (TRALI o sospecha de TRALI) implica que el fenómeno se presenta en un paciente en el que no se identifican otros factores de riesgo que puedan explicar la aparición del DPA.<sup>9,12,13</sup> Como "posible TRALI" se clasifican aquellos casos en los que sí existen condiciones predisponentes al DPA independientemente de su relación con la transfusión.<sup>5,9,12,13</sup>

En una revisión anterior se abordaron elementos de la definición, epidemiología y algunos aspectos clínicos del TRALI<sup>14</sup> por lo que en esta ocasión el trabajo se centró en su patogénesis.

## PATOGÉNESIS DEL TRALI

El TRALI es una respuesta inflamatoria que se atribuye a la interacción entre factores dependientes de la unidad transfundida (y de su donante) y las respuestas celulares en el receptor. La heterogeneidad en cuanto al estado premórbido, la gravedad del cuadro clínico de los pacientes afectados,<sup>15</sup> la variación en el volumen infundido, el tipo de componente implicado y el tiempo transcurrido desde el inicio de la transfusión hasta la aparición de los síntomas, ha hecho que la explicación teórica de la génesis de este evento adverso haya evolucionado en el afán de incluir los casos que quedan sin explicación a medida que surgen las distintas hipótesis.<sup>2,3,5,9,13</sup> Así se han integrado distintas ideas, de manera que actualmente es muy aceptada la teoría de los "dos golpes" (*two hit o two event model*),<sup>8</sup> al tiempo que se reconoce que incluso en presencia de algunos elementos que pudieran originar esos golpes, existe un umbral particular para cada paciente, que debe sobrepasarse antes de que se desarrolle un TRALI clínicamente reconocible. Este umbral quedará establecido, tanto por los factores de riesgo del receptor, como por los que porta el componente en sí (modelo de umbral o *Threshold model*).<sup>5,16-20</sup>

La hipótesis de los daños consecutivos alberga en una sola teoría la posibilidad de que, mecanismos inmunológicos como no inmunológicos, desarrollen el TRALI.

### I. Hipótesis de daños consecutivos o teoría de los "dos golpes"

Históricamente, la primera teoría en demostrarse respecto al desarrollo del TRALI implicaba un origen netamente inmunológico.<sup>21</sup> Luego, se reconoció que en aproximadamente el 15 % de los casos no podía demostrarse la presencia de anticuerpos, lo que sugirió otro tipo de origen.<sup>14</sup> A partir de observaciones posteriores fue surgiendo paulatinamente el modelo de "dos golpes",<sup>8,17</sup> que no solo intenta explicar los casos no inmunológicos del TRALI, sino que incluye también aquellos de naturaleza inmune en los que la potencia del anticuerpo no es suficiente en sí misma para desencadenar el daño pulmonar sin que existan condiciones previas que así lo predispongan.<sup>13</sup>

La preexistencia de un estado de activación de los neutrófilos y del endotelio microvascular a nivel pulmonar, tiene una acción central en este modo de explicar el TRALI.<sup>5,13,22</sup> Esta hipótesis implica la existencia de grupos de pacientes con elementos de riesgo que los convierten en susceptibles de padecer un TRALI con mayor facilidad; algunas de estas poblaciones han sido bien identificadas.<sup>13,14,16,17</sup>

### I.1. Contexto inflamatorio y la función de los neutrófilos (PMN)

Los PMN son células efectoras esenciales en la inmunidad innata. En individuos sanos, la mayoría de ellas culmina su corto ciclo de vida sin haber ejecutado nunca la función para la que fueron diseñadas; sin embargo, están entre los primeros tipos celulares en ser reclutados hacia los sitios de infección o inflamación.<sup>23</sup> Dicho reclutamiento se inicia con señales quimiotácticas ejercidas por sustancias secretadas a la luz vascular, mayormente desde las células endoteliales activadas (*CEa*). Estas células llegan hasta ese estado debido a la acción de: mediadores inflamatorios, como el factor alfa de necrosis tisular (TNF $\alpha$ ), la interleucina (IL)-1 $\beta$ , lipopolisacáridos y endotoxinas bacterianas;<sup>23,24</sup> también debido a un ambiente deficitario de óxido nítrico<sup>25</sup> o a daño físico directo.<sup>23,25</sup>

Las *CEa* secretan, a su vez, sustancias con actividad autocrina, propiciadoras de un aumento en la expresión de E- y P-selectinas que van a favorecer también la movilización o *priming* de los PMN hacia el sitio diana de la inflamación vascular, donde estos responden expresando mayor cantidad de moléculas adhesivas (L-selectinas y distintas mucinas) en su superficie.<sup>23,24</sup>

Esta secuencia permite la adhesión y el rodamiento de los PMN sobre el endotelio hacia el sitio lesionado donde, en presencia de altas concentraciones de sustancias activadoras (anticuerpos, péptidos bacterianos, IL-8, IL-6, fracción C5a del complemento, complejo elastasa- $\alpha$ 1antitripsina, etc.),<sup>13</sup> abandonan su estado de reposo y detienen el rodamiento para reafirmar la adhesión endotelial a través de integrinas leucocitarias ( $\beta$ 2-integrina, LFA-1), las moléculas I-CAM1 sobreexpresadas en las *CEa*<sup>13,23,26</sup> y la P-selectina derivada de plaquetas, las cuales tienen una importante función en su interacción con los PMN durante el proceso de inflamación.<sup>26</sup>

Una vez allí, los PMN transmigrarán a través del endotelio inflamado. Llegado a este punto, el elemento crucial lo constituye el arsenal microbicida de estas células, que se manifiesta por el aumento del potencial fagocítico, un "estallido respiratorio" generador de potentes especies reactivas del oxígeno (peróxido de hidrógeno e hipoclorito), la liberación de enzimas y proteasas independientes de oxígeno y la formación de trampas extracelulares (*NETs* por sus siglas en inglés), muy recientemente descrita, que conlleva un tipo de muerte celular defensiva que se ha dado en llamar "NETosis".<sup>13,23,27,28</sup>

La potencia combinada de las "armas" de los PMN no solo es eficaz en la lucha contra patógenos bacterianos y fúngicos, sino que puede causar daño tisular (ejemplo ilustrativo de ello son la celulitis y los abscesos piógenos), por lo que una vez cumplido su cometido, los PMN entrarán en apoptosis y serán removidos por los macrófagos para prevenir la liberación excesiva, tanto de sustancias de los patógenos fagocitados, como de proteínas celulares potencialmente dañinas al tejido circundante.

Esta compleja serie de eventos funciona, de manera regulada, a nivel sistémico en todo el organismo.<sup>23</sup>

Pero cuando los estímulos activadores, tanto del endotelio como de los neutrófilos, tienen su principal origen en el espacio intravascular con la acumulación de sustancias proactivadoras de distintos orígenes (toxico-infeccioso, inmunológico, etc.), más que en algún tejido extravascular, los PMN no encuentran un gradiente quimiotáctico a seguir para su diapédesis

y, por el contrario, se favorece el secuestro de dichas células en la superficie de un endotelio sensible, con la posterior liberación del arsenal tóxico *in situ*<sup>29</sup> ante cualquier *segundo golpe* estimulador.

Esta teoría plantea que el resultado común, sin importar la naturaleza del segundo evento (inmunológico o no), es el daño oxidativo directo al endotelio de la membrana alveolo-capilar, con la consecuente fuga de exudados ricos en proteínas y otros mediadores biológicos y constituye la lesión tipo del TRALI.<sup>12,13,29</sup>

Si se considera la complejidad de la entramada red capilar pulmonar,<sup>12</sup> la presencia a ese nivel de concentraciones importantes de plaquetas (con acción activadora),<sup>26</sup> la frecuente colonización pulmonar por diversos gérmenes generadores de sustancias que disparan la inflamación y el tamaño medio de los PMN, cuyo diámetro puede superar el de los capilares y obligarlos a detenerse, plegarse y cambiar de forma hasta lograr un tránsito que puede prolongarse más allá de los 20 min,<sup>12</sup> veremos que existen las condiciones propicias para que se produzca allí un éctasis de neutrófilos, formación de microagregados neutrófilo-plaquetarios e incremento de la expresión de moléculas de interacción neutrófilo-endoteliales.<sup>9,12,30</sup>

En resumen, la red capilar pulmonar es un sitio muy propicio para que las distintas células y sus efectos predestinados fisiológicamente a la protección, se conviertan en generadores de daño orgánico.

#### *¿Células cofactoras?*

Además de la generación de superóxidos, la liberación de citocinas y quimocinas, y la sobreexpresión de moléculas de adhesión por los PMN, se ha demostrado que, a través de distintos mecanismos, otras células pueden mediar la generación del daño pulmonar, independientemente de su origen, pero especialmente en el relacionado con las transfusiones.

Entre las células que pueden colaborar en la generación del TRALI al interactuar con los productos transfundidos, se han mencionado: las plaquetas (liberación de citocinas y quimocinas, expresión de moléculas adhesivas, liberación de mediadores proinflamatorios y protrombóticos),<sup>13,26,28,31</sup> los monocitos (activación indirecta de PMN entre otras),<sup>30</sup> los linfocitos T y B (coestimulación, producción de anticuerpos y cambio en la clase de inmunoglobulinas), así como las propias células del endotelio pulmonar (sobreexpresión de adhesinas, liberación de IL-8, IL-6, proteína quimiotáctica de monocitos o MCP-1, expresión de factor tisular, activación de PMN y plaquetas, incremento de permeabilidad).<sup>13,30,31</sup>

#### *I.2. El evento o "golpe" inmunológico. Desarrollo del TRALI inmune.*

En la década de los años 80s del siglo pasado, se acuñó el término TRALI y se enunció su clara relación con fenómenos de origen inmunológico, así como la función central que en su desarrollo desempeñaba la reacción antígeno-anticuerpo.<sup>21</sup> Aun así, todavía en la actualidad resulta un tema de investigación no concluido.

Hoy en día se considera de mayor relevancia clínica la transfusión pasiva de anticuerpos dirigidos contra antígenos tipo II del sistema mayor de histocompatibilidad (Ac-HLAII), y contra antígenos HLA I (Ac-HLAI) y leucocitarios (principalmente los dirigidos al antígeno 3a(5b) de los

neutrófilos: Ac-HNA3a) que encuentren su debida correspondencia antigenica en el receptor.<sup>5,13,32,33</sup>

También se reconoce la existencia de otras células "diana" para los distintos anticuerpos durante el evento, las cuales pueden convertirse en coefactoras del daño pulmonar y así conformar, junto a los PMN, el contexto de reactividad inmunológica sobre el que se instala el TRALI.<sup>13,31,32</sup>

Se plantea que en relación con los PMN, los Ac-HLA I y II pueden producir su activación de manera indirecta, a través de la acción previa sobre células endoteliales y monocitos, respectivamente, mientras que los Ac-HNA se asocian a una activación potente y directa de los PMN.<sup>13,31-34</sup>

A pesar de que es más común la aloinmunización de los donantes contra antígenos HLA, debido a la implicación de los Ac-HNA3a en los casos más severos de TRALI,<sup>34,35</sup> y por considerarse capaces de burlar la necesidad de un primer golpe e inducir el TRALI directamente en circunstancias que favorecen una reacción potente,<sup>19</sup> decidimos hacer un aparte en la implicación de su reacción con el correspondiente antígeno.

#### *Anticuerpos anti-HNA 3a en el TRALI*

Aunque la presencia de anticuerpos contra los antígenos leucocitarios 1a, 1b y 2a también ha sido reportada al analizar las unidades implicadas en el DPA por transfusiones, son los dirigidos contra el antígeno 3a los que se asocian a casos más severos y fatales.<sup>30</sup>

El sistema antigénico al cual pertenece el antígeno HNA-3a fue descubierto entre los años 70s y 80s del siglo xx, pero no fue hasta hace muy poco que se describió su composición por dos alelos (HNA 3a y 3b) surgidos debido a un polimorfismo de nucleótido único que conduce a una mínima diferencia aminoacídica (arginina para 3a y glutamina para 3b).<sup>36,37</sup> La variación de las frecuencias alélicas de los genes codificantes para ambos se muestra en estudios poblacionales que hallaron un estado de homocigocidad para el antígeno 3b, que varía de entre el 5-6 % en la población blanca de origen europeo y norteamericano, al 16 % en poblaciones asiáticas (China). Sin embargo, el estado homocigótico de ese alelo no fue hallado entre los afro-americanos.<sup>38</sup> Esto último sienta las bases para un interesante abordaje en la investigación causal del TRALI, pues aporta un enfoque demográfico del fenómeno si se tiene en cuenta la potencial probabilidad de que los donantes homocigóticos para 3b desarrollen y porten anticuerpos anti-HNA-3a.

Cualquiera de los dos alelos (a o b) se encuentra formando parte de uno de los 5 lazos extracelulares de la proteína similar al transportador 2 de colina (*CTL2*, siglas en inglés). Esta es una proteína de entre 70-95 kDa que se encuentra unida a la membrana celular y puede a su vez tener dos isoformas (*CTL2-P1* y *P2*), ambas con capacidad para unirse con anticuerpos anti-HNA-3a, pero solo a través de la *CTL2-P2* se demuestra transporte colinérgico luego de ello.<sup>30</sup> El antígeno HNA-3a se expresa, además de en los PMN, en los monocitos, linfocitos, plaquetas y células del endotelio capilar pulmonar.<sup>39</sup>

No obstante, parece ser que el transporte colinérgico es activador solo para las células endoteliales, pues son las únicas entre las mencionadas en expresar la isoforma *CTL2-P2*, lo que permite una activación directa luego de

la unión a ellas de anticuerpos anti-HNA-3a.<sup>40</sup> Los demás tipos celulares mencionados portan la isoforma P1 que no transporta colina activamente.<sup>30</sup>

De los anticuerpos dirigidos contra antígenos de los PMN, los que tienen especificidad antiHNA-3a se encuentran hasta en el 85 % de los casos de TRALI<sup>30,41</sup> y son capaces de inducir el DPA, incluso con la transfusión de pequeños volúmenes residuales, como los encontrados en los concentrados eritrocitarios, lo que produce una elevada morbilidad.<sup>32,34,36,42</sup>

Estos anticuerpos son clave como segundo evento (desencadenante) en el modelo "dos golpes" inmunológico, lo cual se ha demostrado, además, en varios experimentos en animales,<sup>40</sup> aunque como se ha señalado antes, la unión de este tipo de anticuerpos al endotelio puede conducir a su destrucción directa (golpe único) a través de la generación de sustancias reactivas de oxígeno por la célula endotelial estimulada, induciendo la disminución de la resistencia y la pérdida de la función de barrera.

Esto se apoya en modelos animales que demuestran que la interacción ocurre precisamente a partir de la unión de los antiHNA-3a con el antígeno correspondiente de la *CTL2-P2* transportadora de colina, que no está presente en otras células del sistema inmunológico. Con estos modelos experimentales lograron inducir cuadros histológica y clínicamente compatibles con el TRALI.<sup>30,40</sup> No obstante, la verdadera función del transporte colinérgico y su posible uso como diana terapéutica, todavía están lejos de estar totalmente esclarecidos.

Los efectos de la reacción antiHNA-3a/antígeno HNA3a de la *CTL2-P1* presente en los PMN es más conocida, pues desencadena eventos fisiológicos utilizados por estas células como parte de la respuesta inmunológica.

De manera resumida, podría decirse que dicha interacción resulta en: aglutinación, quimiotaxis (movilización o *primming*), activación e hiperproducción de sustancias diversas y formación de las *NETs*.<sup>13,23,27,28</sup>

Aunque estos son eventos que no son privativos de la activación de los PMN por anticuerpos, se conoce que los antiHNA-3a son capaces de inducir una potente respuesta estimulativa en ellos, incluida una muy activa formación de *NETs*.<sup>30</sup>

Las *NETs* son estructuras reticulares proteicas extracelulares formadas por una mezcla de fibras de cromatina descondensadas, ricas en histonas, y orladas con proteínas citotóxicas de los gránulos. Resultan primordiales en la lucha antimicrobiana (principalmente bactericida) al ser liberadas a través del "suicidio" celular o "Netosis" de los PMN en el sitio donde estos se reclutan y activan luego de recibir las señales tisulares o humorales necesarias.<sup>27,28</sup> En un contexto propicio, estas estructuras se convierten en efectoras de daño tisular, a lo cual no escapa la membrana alveolo-capilar durante la génesis del TRALI.<sup>23,27</sup> Su estructura a base de histonas (que tienen un efecto dañino sobre las membranas biológicas) complementadas con proteasas y especies superoxidativas, las convierten en uno de los principales efectores del daño a la membrana cuando son expulsadas por el conglomerado de PMN que se aglutina en el capilar pulmonar previamente "inflamado" durante el segundo golpe en la génesis del TRALI.<sup>23,27,28,30</sup>

**I.3. *El evento o "golpe" no mediado por anticuerpos. Desarrollo del TRALI no inmune.***

Desde hace años, los investigadores se esfuerzan por hallar la explicación para un número menor de casos de TRALI en los que no se demuestra un origen basado en fenómenos inmunológicos mediados por la interacción antígeno-anticuerpo.

Como se planteó, la activación potente de los PMN puede darse de manera independiente de la naturaleza del evento disparador, sea este debido a una reacción mediada por anticuerpos o no lo sea. Así, la presencia de todos los elementos derivados de dicha activación, incluidas las *NETs* en los casos de TRALI no mediado por anticuerpos, también se ha demostrado. En estos casos se identifican otros factores capaces de hacer que los PMN inicien la "Netosis", por ejemplo: la acción sobre ellos de plaquetas activadas o de sustancias modificadoras de las respuestas biológicas (fosfatidilcolina, fragmentos plaquetarios, etc.) contenidas en el componente transfundido y que constituyen el segundo golpe del TRALI no inmune.<sup>13,23,28,43</sup>

*Influencia del tiempo de almacenamiento de los componentes*

Un punto importante en esta arista de las investigaciones lo constituye el tiempo de almacenamiento de los componentes transfundidos, pues algunos autores han encontrado un incremento de las propiedades "inflamatorias" a medida que se acercan a su límite de caducidad, hecho relacionado principalmente con la acumulación de mediadores capaces de modificar respuestas biológicas en los tejidos del receptor.<sup>9,12,35</sup>

Esto se cumple especialmente para los componentes ricos en plasma (sobre todo los preparados plaquetarios),<sup>28,44</sup> que son también los más frecuentemente implicados en los casos de TRALI.<sup>2-5</sup>

Existen investigaciones en las que no se demostró un mayor riesgo de desarrollo de TRALI en la transfusión de componentes eritrocitarios (CE) de largo tiempo de almacenamiento,<sup>19</sup> pero ello se contradice con lo planteado por otros autores que afirman que algunos lípidos bioactivos (lisofatidilcolina), y otras sustancias como el sCD40L (ligando soluble del CD40, una citocina proinflamatoria derivada de plaquetas) tienden a acumularse en los componentes almacenados, incluidos los eritrocitos no leucodepletados, lo que aumenta su actividad movilizadora de PMN a medida que se acerca la fecha de caducidad.<sup>9,12,35,45</sup>

Teniendo en cuenta lo anterior podría afirmarse que un paciente con condiciones inflamatorias previas en el endotelio vascular pulmonar, independientemente de su etiología, tendría mayor riesgo de desarrollar un TRALI luego de ser transfundido con productos almacenados por largo tiempo en los cuales se hayan concentrado grandes cantidades de estas sustancias modificadoras de la respuesta biológica. Esta sería la manera simplificada de explicar el desarrollo de TRALI por medio de segundos golpes ajenos a la reacción antígeno-anticuerpo y la demostración de niveles de sustancias como el sCD40L, más elevados en los componentes plaquetarios implicados en casos de TRALI que en controles, así como la inducción de cuadros de DPA en animales al ser experimentalmente expuestos a modelos que simulan tales situaciones.<sup>28,46,47</sup> En esos y otros trabajos se señala que en los CE no desleucocitados cercanos a su vencimiento, las concentraciones

de estas sustancias se elevan hasta niveles comparables con los hallados en los concentrados plaquetarios de aféresis luego de 5 días de almacenamiento.<sup>46-48</sup>

Por otra parte, las plaquetas mismas son células que por su estructura y funciones pueden considerarse como "bombas" cargadas de sustancias con disímiles acciones.<sup>26</sup> El poder activador que ellas pueden ejercer sobre los PMN, incluso al inducir en ellos la formación de NETs y el posterior daño a la membrana alveolo-capilar, se señala en varias investigaciones.<sup>26-28,47</sup> La confirmación de este hecho coloca a las plaquetas dentro del grupo de células coefectoras del daño en el TRALI no mediado por anticuerpos y aporta un atractivo blanco biológico a posibles intervenciones terapéuticas.<sup>18,20,28</sup>

#### *Ligando soluble del CD40 (sCD40L o CD154) en el TRALI*

Las transfusiones de plaquetas son un tratamiento de soporte comúnmente utilizado y que con cierta frecuencia conlleva la aparición de reacciones adversas de distinta naturaleza.<sup>31</sup> Se plantea que en alrededor de 1:30 000 unidades de aféresis transfundidas se producirá un caso de TRALI reconocible.<sup>6</sup> La propia biología plaquetaria regula que su tiempo de almacenamiento sea en extremo corto, aún bajo las mejores condiciones, por la disminución de su potencial hemostático y por la acumulación en ellas de una gran variedad de citocinas, quimocinas y otros mediadores bioactivos, dentro de los que se halla una molécula con especial capacidad modificadora en sus dianas celulares, el sCD40L, sobre la que ha recaído el peso de varias investigaciones,<sup>9,19,28,46,47</sup> por lo que merece un aparte a su biología y función conocida en el desarrollo del TRALI no inmune.

El CD40 es una proteína transmembrana de 48 kDa ubicada en la superficie celular y que pertenece a la superfamilia del receptor del factor de necrosis tisular (TNF $\alpha$ R), cuya activación dispara numerosos procesos celulares claves.<sup>31</sup> Inicialmente identificado en linfocitos B, su expresión además se producen otras células, tanto hematopoyéticas (monocitos, PMN, plaquetas, linfocitos T, células dendríticas, etc.) como no hematopoyéticas (célula endotelial, fibroblasto, células neoplásicas, etc.).<sup>31,49</sup>

Su ligando natural, el CD40L o CD154, es una proteína transportadora transmembrana de 33 kDa perteneciente a la superfamilia del TNF $\alpha$ , expresada fundamentalmente en linfocitos T CD4 $\delta$  activados, aunque se encuentra también en basófilos, eosinófilos, macrófagos, células asesinas naturales, plaquetas, células epiteliales y endoteliales.<sup>31</sup> En su forma completa se organiza a manera homotrimérica en la membrana de dichas células, pero también se halla como estructuras más cortas, estables y solubles de 31, 18 y 14 kDa, que conservan tanto la estructura trimérica como la función biológica de la forma completa y denominadas sCD40L. Esta característica le confiere al ligando la propiedad de comportarse como una citocina a distancia; así actúa sobre los distintos tipos celulares que expresan el receptor correspondiente. La interacción ligando-receptor induce la internalización de todo el complejo y la señalización intracelular para responder al estímulo. El sCD40L puede hallarse totalmente solo o unido a micropartículas plaquetarias, en concentraciones muy pequeñas (del orden de los pg a ng/mL de plasma), y se conoce básicamente por su acción proinflamatoria.<sup>31,50</sup>

Las plaquetas contienen abundantes cantidades del CD40L en los gránulos α y durante la activación este pasa a expresarse en la membrana plaquetaria, desde donde, en cuestión de pocos minutos, por la acción de proteasas plasmáticas o unido a micropartículas plaquetarias, se libera al plasma en su forma soluble y llega a constituir hasta el 95 % del sCD40L circulante.<sup>51-54</sup>

Los resultados biológicos de la interacción de este sCD40L con su receptor en las células diana, incluyen: producción de citocinas proinflamatorias, quimocinas, liberación de mediadores protrombóticos, incremento de la adhesividad celular, transmigración de leucocitos, inducción de inflamación endotelial, entre otros.<sup>55</sup> Como se puede observar, estos efectos coinciden con los que tienen lugar durante el desarrollo del TRALI, por lo que se han mencionado como causales en los casos de este evento surgidos tras la transfusión de componentes plaquetarios menos frescos (principalmente unidades obtenidas por aféresis) y en los que no se ha demostrado presencia de anticuerpos con correspondencia antigenética en el receptor (TRALI por "segundo golpe" no inmunológico).<sup>31,49,54</sup>

En particular, los efectos directos del sCD40L sobre el endotelio vascular (producción y liberación de IL-8, de proteína quimioatrayente de monocitos, aumento de moléculas de adhesión, factor tisular y permeabilidad) capaces de conducirlo a un estado proinflamatorio activador, se han tomado en cuenta en distintos estudios como indicadores del estado vascular, lo que ha llevado a utilizar el monitoreo de los niveles del sCD40L en entidades como: cardiopatía isquémica (infarto y angina inestable), hipercolesterolemia y aterosclerosis, diabetes mellitus descompensada, etc.<sup>31</sup>

A pesar de la aparente importancia de este mediador biológico y sus elevadas concentraciones halladas generalmente en unidades plaquetarias imputadas a casos de TRALI, se pueden encontrar opiniones de expertos que difieren de lo más comúnmente comunicado en la literatura, y aseguran que no existe evidencia clara de que esta molécula implique riesgo independiente de desarrollo de TRALI.<sup>56</sup>

Lo cierto es que, tanto la activación plaquetaria como el propio sCD40L, se comienzan a investigar como posibles dianas en nuevos enfoques terapéuticos del TRALI.<sup>31,47,53,54</sup>

## II. El "Umbral" del TRALI.

El hecho de que en algunos pacientes que no tienen un estado de gravedad y reciben transfusiones de manera electiva o profiláctica atendiendo a distintos criterios, desarrollen un TRALI, mientras que otros con condiciones clínicas predisponentes al DPA no lo hagan, aun cuando se transfunden con componentes ricos en plasma, ilustra de que hay casos que escapan a la explicación por las teorías anteriores.<sup>9,13</sup> Esto, junto al hecho de que existen poblaciones de pacientes en mayor riesgo de padecer esta complicación,<sup>5,16-18</sup> dirigió el pensamiento científico hacia el planteamiento de un umbral necesario a rebasar (independientemente del mecanismo de producción) para que se desarrolle el cuadro clínicamente reconocible del TRALI.<sup>5,19,20</sup>

La construcción de este umbral queda establecida por la convergencia de factores favorecedores o de riesgo propios del paciente-receptor y del componente transfundido (Fig.). En dependencia de la cantidad de unos y otros, así como de la potencia que tenga cada uno de manera independiente para generar o no generar el daño alveolo-capilar, se sobrepondrá o no se

sobrepasará el umbral clínico para el desarrollo del TRALI. Los extremos de la figura (flanqueados por flechas negras) proveen la explicación para aquellos casos que no parecen ajustarse a la teoría de "dos golpes"; por ejemplo: en un paciente críticamente enfermo no se necesitarán numerosos elementos patogénicos en el componente transfundido para generar el segundo golpe y sobrepasar el umbral clínico, pero si estos no son lo suficientemente potentes (ej. bajos títulos de anticuerpos antiHLA-I sin correspondencia antigénica) este podría no desarrollarse. Por otra parte, en un paciente relativamente "sano" (o sea, no pertenece a ningún grupo poblacional en riesgo de TRALI) que generalmente recibe transfusión profiláctica, por mala indicación o por complacencia, podría desarrollarse el TRALI si en el componente se encuentra algún elemento que aporta riesgo importante (ej.: altos títulos de anticuerpos antiHNA3a con su correspondencia antigénica o muy altas concentraciones de modificadores biológicos derivados de plaquetas y leucocitos).<sup>13</sup>

Entre los factores de riesgo predisponentes para el paciente se encuentran:<sup>2,5,12,13,16,17</sup>

1. Paciente crítico en cuidados intensivos (especialmente los ventilados con altas presiones).
2. Materna grave.
3. Postquirúrgico (especialmente de cirugía cardiovascular).
4. Sepsis severa (sobre todo con estado de *shock*).
5. Enfermedad hepática grave con sangramiento digestivo.
6. Paciente transfundido masivamente.
7. Malignidades (sobre todo hematológicas).
8. Elevados niveles de IL-8, 6 y complejo elastasa- $\alpha$ 1-antitripsina.
9. Alcoholismo, tabaquismo o ambos.

Como factores dependientes de los componentes se puede mencionar:

- El componente en sí (los ricos en plasma son más propensos a inducir TRALI).
- La cercanía de la fecha de caducidad (mayor tiempo de almacenamiento).
- Elementos inherentes al donante (mujeres multíparas tienen gran imputabilidad).
- La capacidad que tengan los mediadores biológicos contenidos en el componente (inmunes o no) para actuar como disparadores o amplificadores de la cascada de sucesos que culmina en la trasudación del líquido proteico al espacio alveolar o sea con el DPA (ej. anticuerpos potentes con correspondencia antigénica en el receptor).
- Volumen de plasma transfundido.
- El efecto acumulativo de todas las anteriores haría incrementar el riesgo de sufrir un TRALI en un paciente aparentemente sano.

Como se aprecia, el modelo del umbral no se contrapone al de sucesión de eventos sino que puede explicar los casos que quedan fuera con dicha hipótesis,

---

así como la existencia de casos leves prácticamente imperceptibles a los que ni siquiera se les pueden aplicar la totalidad de los criterios del consenso canadiense para su diagnóstico, lo cual se ha señalado por otros autores.<sup>9,13,19</sup>

## CONSIDERACIONES FINALES

Para quienes gustan de conocer la biología detrás de los fenómenos médicos, el TRALI resulta una fuente indiscutible de interrogantes a pesar de todo lo avanzado en su entendimiento en tan solo algunas décadas. Un ejemplo claro sería la pregunta: ¿por qué en casos como el de los pacientes con drepanocitosis (que cursan con un estado endotelial patológico *per se*, incluyendo el aumento de la adhesividad celular, la liberación de factores estimuladores de la activación celular y de la coagulación, la poca disponibilidad de óxido nítrico y la tendencia al desarrollo de condiciones pulmonares de estrés, que además precisan del uso regular de transfusiones) no se reporta una mayor incidencia de esta complicación transfusional, aun cuando en ellos se dan condiciones idóneas para su aparición? ¿Existirá una explicación epidemiológica para ello o, por el contrario, habrá elementos en la biología de ambas condiciones que harán replantear lo ya conocido?

La naturaleza multicausal del TRALI y el sinnúmero de variables que pueden influir en su aparición, aún más en su adecuado reconocimiento clínico; la poca accesibilidad a pruebas de confirmación diagnóstica eficaces y rápidas; entre otros elementos, continúan haciendo de este un reto médico importante en el contexto de la medicina transfusional, donde el mejor enfoque preventivo lo sigue siendo la utilización de los componentes sanguíneos bajo estricto criterio científico, con enfoque individualizado y desprovisto de esquemas y dogmas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Popovsky MA, Abel MD, Moore SB. Transfusion related acute lung injury associated with passive transfer of antileukocyte antibodies. Am Rev Resp Dis. 1983;128:185-9.
2. Keller-Stanislawska B, Reil A, Günay S, Funk MB. Frequency and severity of transfusion-related acute lung injury-German hemovigilance data (2006-2007). Vox Sang. 2010;98:70-7. doi:10.1111/j.1423-0410.2009.01232.x
3. Funk MB, Günay S, Lohmann A, Henseler O, Heiden M, Hanschmann KMQ, et al. Benefit of transfusion-related acute lung injury risk-minimization measures-German hemovigilance data (2006-2010). Vox Sang. 2012;102:317-23. doi:10.1111/j.1423-0410.2011.01556.x
4. Chapman CE, Stainsley D, Jones H, Love E, Massey E, Win N, et al. Ten years of hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom, and the impact of preferential use of male donor plasma. Transfusion. 2009;49:440-52.
5. Toy P, Gajic O, Bachetti P, Looney MR, Grooper MA, Hubmayr RD; for the TRALI Study Group. Transfusion-related acute lung injury: incidence and risk factors. Blood. 2012;119(7):1757-67.

6. Ozier Y, Muller JY, Mertes PM, Renaudier P, Aguilon P, Canivet N, et al. Transfusion-related acute lung injury: reports to the French Hemovigilance Network 2007 through 2008. *Transfusion*. 2011;51:2102-10. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03073.x
  7. Moore SB. Transfusion-related acute lung injury (TRALI). Clinical presentation, treatment and prognosis. *Crit Care Med*. 2006;34(5):114-7.
  8. Marik PE, Corwin HL. Acute lung injury following to transfusion: Expanding the definition. *Crit Care Med*. 2008;36:3080-4.
  9. Triulzi DJ. Transfusion-Related Acute Lung Injury: Current Concepts for the Clinician. *J Anest Analg*. 2009;108(3):770-6. doi: 10.1213/ane.0b013e31819029b2.
  10. Kleinman S, Caufield T, Chan P, Davenport R, McFarland J, McPhedran S, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statements of a consensus panel. *Transfusion*. 2004;44:1774-89.
  11. Goldman M, Webert KE, Arnold DM, Freedman J, Hannon J, Blajchman MA. Proceedings of a consensus conference: towards and understanding of TRALI. *Transfus Med Rev*. 2005;19:2-31.
  12. Añón JM, García de Lorenzo A, Quintana M, González E, Bruscas M. Lesión pulmonar aguda producida por transfusión. *Med Intens*. 2010;34(2):139-149. doi: 10.1016/i.medin.2009.03.007.
  13. Vlaar AP, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *Lancet*. 2013;382:984-94. DOI:10.1016/S0140-6736(12)62197-7.
  14. Román-Torres R, Fernández-Delgado N, Trujillo-Puentes H. TRALI, una amenaza enmascarada: definición, aspectos epidemiológicos y clínicos. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en Internet]*. 2014 [citado 2014 Sep 2];31(1): Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/177>
  15. Vlaar AP, Porcelijn L, van Rooijen-Schreurs IH, Lardy NM, Kersten MJ, Juffermans NP. The divergent clinical presentations of transfusion-related acute lung injury illustrated by two case reports. *Med Sci Monit*. 2010;16(10):CS129-34.
  16. Benson AB, Austin GL, Berg M. Transfusion-related acute lung injury in ICU patients admitted with gastrointestinal bleeding. *Intensive Care Med*. 2010;36(10):1710-7.
  17. Vlaar AP, Bimekade JM, Prins D, van Stein D, Hofstra JJ, Schultz MJ, et al. Risk factors and outcome of transfusion-related acute lung injury in the critically ill: a nested case-control study. *Crit Care Med*. 2010;38:771-8.
  18. Benjamin RJ. Tracking TRALI in target populations. *Blood*. 2011;117(16):4163-4. doi:10.1182/blood-2011-03-338913.
  19. Sahz BH. Givin TRALI the one-two punch. *Blood*. 2012;119:1620-1. doi:10.1182/blood-2011-12-395897.
  20. Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: emerging importance of host factors and implications for management. *Expert Rev Hematol*. 2010;3(4):459-67.
-

21. Popovsky MA, Abel MD, Moore SB. Transfusion related acute lung injury associated with passive transfer of antileukocyte antibodies. *Am Rev Resp Dis.* 1983;128:185-9.
22. Fung YL, Silliman CC. The role of neutrophils in the pathogenesis of transfusion-related acute lung injury. *Transfus Med Rev.* 2009;23(4):266-83.
23. Brinkmann V, Zychlinsky A. Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5(8):577-82.
24. López MR, Cortina L. Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. [revista en la Internet].* 2005 Ago [citado 2014 Sep 02]; 21(2): Disponible en: [http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892005000200005&lng=es](http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892005000200005&lng=es)
25. Lazzerini G, Del Turco S, Basta G , O'Loghlen A, Zampolli A, Caterina RD. Prominent role of NF-kappaB in the induction of endothelial activation by endogenous nitric oxide inhibition. *Nitric Oxide.* 2009 Nov-Dec; 21(3-4):184-91. doi:10.1016/j.niox.2009.07.007.
26. Bozza FA, Shah AM, Weyrich AS, Zimmermann GA. Amicus or adversary: platelets in lung biology, acute injury and inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009;40(2):123-34. doi: 10.1165/rcmb.2008-0241TR.
27. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004;303(5663):1532-5.
28. Caudrillier A, Kessenbrock K, Gillis BM, Nguyen JX, Marques MB, Monestier M, et al. Platelets induce neutrophil extracellular traps in transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest.* 2012;122(7):2661-71.
29. Silliman CC, Ambruso DR, Boshkov LK. Transfusion-related acute lung injury. *Blood.* 2005;105:2266-73. doi:10.1182/blood-2004-07-2929.
30. Storch EK, Hillyer CD, Shaz BH. Spotlight on pathogenesis of TRALI: HNA-3a (CTL2) antibodies. *Blood.* 2014 Sep 18;124(12):1868-72.
31. Sahler J, Spinelli R, Phipps R, Blumberg N. CD40 ligand (CD154) involvement in platelet transfusion reactions. *Transfus Clin Biol.* 2012 Jun;19(3):98-103. doi: 10.1016/j.tracbi.2012.02.003.
32. Reil A, Keller-Stanislawski B, Günay S, Bux J. Specificities of leukocyte alloantibodies in transfusion-related acute lung injury and results of leukocyte antibody screening of blood donors. *Vox Sang.* 2008;95:313-7.
33. Quillen K, Medrano C, Adams S, Peterson B, Hackett J, Leitman SF, et al. Screening plateletpheresis donors for HLA antibodies on two high throughput platforms and correlation with recipient outcome. *Transfusion.* 2011;51:504-10.
34. Davoren A, Curtis BR, Schulman IA, Mohrbacher AF, Bux J, Kwiatkowska BJ, et al. TRALI due to granulocyte-agglutinating human neutrophil antigen-3a(5b) alloantibodies in donor plasma: a report of 2 fatalities. *Transfusion.* 2003;43:641-5.

35. Müller MCA, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a preventable syndrome? *Expert Rev Hematol.* 2012;5(1):97-106.
36. Greinacher A, Wesche J, Hammer E. Characterization of the human neutrophil alloantigen-3a. *Nat Med.* 2010;16(1):45-8.
37. Curtis BR, Cox NJ, Sullivan MJ. The neutrophil alloantigen HNA-3a(5b) is located on choline transporter-like protein 2 and appears to be encoded by an R>Q154 aminoacid substitution. *Blood.* 2010;115(10):2073-6.
38. Bowens KL, Sullivan MJ, Curtis BR. Determination of neutrophil antigen HNA-3a y HNA-3b genotype frequencies in six racial groups by high-throughput 5' exonuclease assay. *Transfusion.* 2012;52(11):2368-74.
39. Flesch BK, Wesche J, Berthold T. Expression of the CTL2 transcript variants in human peripheral blood cells and human tissues. *Transfusion.* 2013;53(12):3217-23.
40. Bayat B, Tjahjono Y, Sydykov A. Anti-human neutrophil antigen-3a induced transfusión-related acute lung injury in mice by direct disturbance of lung endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(11):2538-48.
41. Kleinman S, Triulzi DJ, Murphy EL, Carey PM, Gottschall JL, Roback JD, et al. For the National Heart, Lung, and Blood Institute Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II). The Leukocyte Antibody Prevalence Study-II (LAPS-II): a retrospective cohort study of transfusion-related acute lung injury in recipients of high-plasma-volume human leukocyte antigen antibody-positive or negative components. *Transfusion.* 2011; 51:2078-91. doi:10.1111/j.1537-2995.2011.03120.x
42. Win N, Chapman CE, Bowles KM, Green A, Bradley S, Edmondson D, et al. How much residual plasma may cause TRALI? *Transf Med.* 2008;18:276-80. doi:10.1111/j.1365-3148-2008.00885.x
43. Segel GB, Halterman MW, Lichtman MA. The paradox of the neutrophil's role in tissue injury. *J Leukoc Biol.* 2011;89(3):359-72.
44. Middelburg RA, Borkent B, Jansen M, van de Watering LMG, Wiersum-Osselton JC, Schipperus MR, et al. Storage time of blood products and transfusion-related acute lung injury. *Transfusion.* 2012;52:658-67 doi:10.1111/j.1537-2995.2011.03352.x.
45. Vlaar AP, Hofstra JJ, Levi M. Supernatant of aged erythrocytes causes lung inflammation and coagulopathy in a 'two hit' in vivo syngeneic transfusion model. *Anesthesiology.* 2010;113(1):92-103.
46. Khan SY, Kelher MR, Heal JM, Blumberg N, Boshkov LK, Phipps R, et al. Soluble CD40 ligand accumulates in stored blood components, primes neutrophils through CD40, and is a cofactor in the development of transfusion-related acute lung injury. *Blood.* 2006;108(7):2455-62. doi:10.1182/blood-2006-07-034736.
47. Stroncek DF. Hot on the trail of TRALI. *Blood.* 2006;108(7):2136-7. doi:10.1182/blood-2006-07-034736.
48. Silliman CC, Moore SB, Kelher MR, Khan SY, Gellar L, Elzi DJ. Identification of lipids that accumulate during the routine storage of prestorage leukoreduced red blood cells and cause acute lung injury. *Transfusion.* 2011;51(12):2549-54.

49. Khan SY, Kelher MR, Heal JM, Blumberg N, Boshkov LK, Phipps R, et al. Soluble CD40 ligand accumulates in stored blood components, primes neutrophils through CD40, and is a potential cofactor in the development of transfusion-related acute lung injury. *Blood*. 2006;108(7):2455-62.
50. Rizvi M, Pathak D, Freedman JE, Chakrabarti S. CD40-CD40L interactions in oxidative stress, inflammation and vascular disease. *Trends Mol Med*. 2008;14(12):530-8.
51. Apelseth TO, Hervig T, Wentzel-Larsen T, Petersen K, Reikvam H, Bruseurd O. A prospective observational study of the effect of platelet transfusion on levels of platelet-derived cytokines, chemokines and interleukins in acute leukaemia patients with severe chemotherapy-induced cytopenia. *Eur Cytokine Netw*. 2011;22(1):52-62.
52. Wenzel F, Günter W, Baertl A, Gruber W, Sorg RV, Haas R, et al. Platelet transfusion alters CD40L blood level and release capacity in patients suffering from thrombocytopenia. *Transfusion*. 2011;51(12):2549-54.
53. Bakry R, Sayed D, Galal H, Shaker S. Platelet function, activation and apoptosis during and after apheresis. *Ther Apher Dial*. 2010;14(5):457-64.
54. Cognasse F, Payrat JM, Corash L, Osselaer JC, Garraud O. Platelet components associated with acute transfusion reactions: the role of platelet-derived soluble CD40 ligand. *Blood*. 2008;112(12):4779-80.
55. Elzey BD, Tian J, Jensen RJ, Swanson AK, Lees JR, Lentz SR, et al. Platelet-mediated modulation of adaptive immunity. A communication link between innate and adaptive immune compartments. *Immunity*. 2003;19(1):9-19.
56. Tuinman PR, Gerards MC, Jongsma G, Vlaar AP, Boon L, Juffermans NP. Lack of evidence of CD40 ligand involvement in transfusion-related acute lung injury. *Clin Exper Inmunol*. 2011;165(2):278-84.

Recibido: 30 de noviembre de 2014.

Aceptado: 1ro. de abril de 2015.

Dr. *Roy Román Torres*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268. Email: [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu)