

Insuficiencia respiratoria pulmonar aguda y transfusión. Características clínicas

Héctor Rodríguez Moyado*

* Hematólogo Certificado, Fundador y Director del Banco Central de Sangre del CMN Siglo XXI del IMSS, durante el lapso de 1962-1997.

Introducción

La insuficiencia respiratoria pulmonar aguda es una complicación que afecta frecuentemente a pacientes críticos. Ha sido ubicada como causa de muerte por transfusión en EUA desde 1978. En 1991, la FDA: Food and Drug Administration, la colocó en tercer lugar y desde 2004 en primero.

En relación con la transfusión, la insuficiencia respiratoria pulmonar aguda es un síndrome que puede manifestarse en tres vertientes:

- Síndrome de insuficiencia respiratoria pulmonar aguda (SIRPA)
- Sobrecarga circulatoria por transfusión o por manejo no controlado de líquidos (también conocido como síndrome TACO: Transfusion Associated Circulatory Overload)
- Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda secundaria a transfusión, identificado también con el acrónimo: TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury)

En estos síndromes se observan síntomas y signos similares: disnea de instalación súbita, infiltrados pulmonares bilaterales (en la radiografía de tórax), e hipoxia del 90% o menos (medida por oximetría de pulso).

El síndrome SIRPA es una complicación que en EUA se ha reportado con una incidencia anual de 3 a 22.4 afectados por cada 100,000 habitantes. Ha llegado a

significar el 24% de la carga de trabajo de las UCI (Unidades de Cuidados Intensivos). Su mortalidad puede ser de hasta el 58.3%. Los síndromes TACO y TRALI son menos frecuentes y se han estimado según el número de transfusiones. En el TRALI se encuentran reportes de un caso por cada 1,275 a 6,000 transfusiones; en el TACO, uno por cada 356 componentes de la sangre. Su mortalidad es menor que la del SIRPA: 20% para el TACO, 2 a 20% para el TRALI.

La producción del TRALI se ha atribuido a la presencia de anticuerpos antileucocitos contenidos en el plasma del componente transfundido, que también son específicos contra los antígenos leucocitarios de los pacientes. Se ha reportado que estos componentes sanguíneos provienen de donadores mujeres. Esto ha sido motivo de controversia porque en varios reportes se han observado donadores femeninos implicados en TRALI que han donado previamente otros numerosos componentes, cuya transfusión no causó reacciones. Además se han encontrado casos de TRALI en los que no hay anticuerpos en el plasma transfundido; su producción se ha relacionado con la presencia de sustancias biológicamente activas que se acumulan en el plasma de los componentes almacenados.

En los pacientes críticos de las UCI se atiende un porcentaje de 30 a 40% con insuficiencia pulmonar; se puede asumir que una gran proporción corresponde a SIRPA. En tanto, se considera que el TRALI está subdiagnosticado y que los pacientes de las UCI son transfundidos hasta en un 50% en las primeras horas

de su internamiento. La posibilidad de que algunos pacientes de SIRPA hayan recibido transfusiones de donadores con anticuerpos antileucocitos es muy elevada; por lo tanto, podrían ser casos de TRALI no diagnosticados.

El blanco de la acción nociva de los anticuerpos antileucocitos y de las sustancias contenidas en el plasma almacenado es muy probable que sean las células endoteliales de los capilares pulmonares, las cuales están afectadas por un estado inflamatorio previo; esto ha sido planteado como mecanismo de producción en un modelo de dos lesiones causales, semejante al fenómeno de Sanarelli-Shwartzman.

Diagnóstico

Clínicamente, lo importante es hacer el diagnóstico diferencial, en tanto, como se anotó, el pronóstico del SIRPA es el más grave. Probablemente, si se logra distinguir particularmente al ingreso del paciente en las UCI el síndrome de TRALI y el síndrome de TACO, el pronóstico puede ser benigno para ambos síndromes. En el síndrome de TRALI conviene comentar que en México hay escasa o nula información de casos. Esto contrasta con el enfoque del diagnóstico, particularmente el que se hace en el Reino Unido;¹ en este país se clasifica el caso como TRALI cuando el cuadro clínico descrito anteriormente se asocia o no con la transfusión de plasma que contiene anticuerpos antileucocitos; según los casos, se les considera como:

- Altamente probable. Cuando no se encuentran causas específicas y se tiene serología positiva (anticuerpos antileucocitos).
- Probable. Cuando hay síntomas respiratorios presentes por otras causas ajenas a la transfusión, pero que tienen serología (anticuerpos) parcialmente positiva.
- Posible. Cuando el cuadro clínico es claramente compatible con TRALI sin otra causa clínica concomitante pero con resultados sexológicos, en el donador o en el paciente, negativos.
- Improbable. Cuando el cuadro clínico es compatible con TRALI, aparentemente por causas ajenas a la transfusión, pero con resultados serológicos negativos en el donador y en el paciente.

Las publicaciones iniciales de TRALI se hicieron en los años 80 del pasado siglo, por Popovsky y cols.,² al

encontrar presencia de anticuerpos antileucocitos en sangre de los donadores, en el 60% de los casos de insuficiencia respiratoria aguda atribuidos a transfusión, atendidos en las UCI. A esta observación se prestó poca atención, hasta que en abril de 2004, en un panel convocado por los servicios canadienses de sangre y Héma-Québec,³ se propuso la definición estrictamente clínica de: episodio de novo, de insuficiencia aguda pulmonar (IAP) que se observa durante o en las 6 horas que siguen a una transfusión y que no está relacionada con patologías específicas causales de IAP. Cuando se encuentra una relación temporal de alguna causa de IAP con la transfusión, el Panel propone clasificarlo como posible TRALI. En ambas clasificaciones (Reino Unido/Consenso Canadiense) el diagnóstico incluye la observación de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax.

Este es un síndrome poco frecuente que, como se mencionó anteriormente, se relaciona con la presencia de anticuerpos antileucocitos en el donador y ocasionalmente en el receptor. Son notables algunos puntos bien conocidos:

- En las donadoras mujeres, la frecuencia de aparición de anticuerpos Anti HLA es de 30 a 40% en aquellas que han tenido embarazos.
- La observación mencionada de que hay reportes de pacientes que han recibido transfusiones de donadoras con anticuerpos Anti HLA sin presentar un cuadro de TRALI a pesar del reporte de un paciente que ha sufrido el síndrome relacionado con transfusión de estas donadoras.
- La proporción de donadores femeninos en el Reino Unido y en EUA frecuentemente es de 30% o mayor; en México, sólo recientemente ha llegado a cifras cercanas al 25%.

En base a estos puntos, es obligado preguntarse: ¿por qué no hay mayor frecuencia de casos de TRALI cuando existe una proporción tan importante de mujeres donadoras?

Se ha planteado también que en el plasma de los componentes almacenados se acumulan citocinas proinflamatorias en proporción al tiempo de almacenamiento.⁴ En razón de las reacciones febriles no hemolíticas atribuibles a citocinas y IL-1, 6 y 8 y TNF α , por la presencia de leucocitos en los componentes, se ha utilizado la leucorreducción mediante filtros, durante el periodo de prealmacenamiento de la sangre. Se ha comprobado que estos productos filtrados contienen

baja concentración de citocinas, pero un número importante de células mononucleares.⁵ Los autores de estas observaciones han relacionado el daño pulmonar con la presencia de las citocinas pro-inflamatorias y otras proteínas activadoras acumuladas en el plasma y la presencia de las células mononucleares, con el síndrome de TRALI.

Se ha mencionado que la evolución del TRALI puede tener manifestaciones clínicas más o menos graves según la condición clínica del paciente; esto resulta trascendente en los casos mortales porque, de acuerdo con las clasificaciones mencionadas, resulta casi imposible hacer el diagnóstico diferencial entre SIRPA y TRALI.

La observación frecuente del síndrome de sobre-carga transfusional en las UCI, conocido como TACO (Transfusion Associated Circulatory Overload), como se mencionó más arriba, es de un caso por cada 250 componentes transfundidos, con una mortalidad de hasta 20%; evidentemente muy importante pero notablemente menor que en los casos de SIRPA (58.3%) y mayor que en los casos de TRALI (2 a 20%). En los trabajos publicados se ha insistido en el diagnóstico diferencial entre TRALI y TACO que si bien son síndro-

mes muy similares, hay datos clínicos que permiten sospechar que se está frente a un caso de TACO y no de TRALI, como son: ortopnea, tos, congestión yugular, la edad del paciente y la presencia de un riesgo definido como volemia crítica. Por ejemplo, pacientes con anemia crónica y pacientes euvolémicos en los que frecuentemente se pretende corregir una hipoprothrombinemia con dosis exageradas de plasma fresco congelado. En los cuadros siguientes se ejemplifican casos reportados en la literatura que ilustran la dificultad para aceptar el diagnóstico de TRALI cuando el caso clínico tiene las características anotadas como riesgosas.

Las manifestaciones clínicas en el paciente con TACO son suficientemente definidas para plantear su diagnóstico, como puede verse en el caso clínico siguiente:

Diabético juvenil de 46 a., con daño renal moderado. Ingresa por sangrado crónico por hemorroides. EF: disnea de esfuerzo progresiva. Peso 100 kg, estatura 1.75 m, T.A. 130/80, respiraciones 20 x min, temperatura 37° C. Hemorroides extensos, rojizos y con sangrado. Se le programa para hemorroidectomía. Datos de laboratorio: Hb 6.0g/dL, Ht 19%, CMH

Paciente	Cuadro clínico	Acs Antileucocitos	Comentarios
79a. Masculino recibe warfarina durante un mes, se presenta por fatiga y diarrea con sangre (1 día). Pulso 60X', TA 110/50, respiraciones 20X' Temperatura 36 °C, oximetría de pulso 99%; Ht 26.8%, INR 9.8, Rx tórax normal. En 24 h, recibe 500 mL de s. salina, 3 PGR, 2 PFC, Furosemida 80 mg IV.	Después de 90 mL del segundo PFC: escalofrío, disnea, pulso 90X', TA 160/60, temperatura 37.8 °C, oximetría de pulso 92%. Con O ₂ nasal a 2 L/min, mejora en 2 horas.	Prueba cruzada suero del primer donador/leucocitos del paciente: positiva. Primer donador de PFC: mujer, segundo: varón.	Possible TRALI Transfusión en exceso (¿TACO?)

Davis A. y cols. Transfusion 2008; 48: 541-545.

Paciente	Cuadro clínico	Acs Antileucocitos	Comentarios
25a Mujer, con fracturas pélvicas y hemorragia interna traumáticas. Rx. Tórax normal. En 12 horas recibe 17L de Sol. Cristaloides, 1.5 L de coloides, 9 PGR, 8 PFC y 1 conc. Plaquetas de hemaféresis, la TA se mantuvo en 90-150/60-80.	Durante la cirugía, 20 minutos después, un segundo concentrado plaquetas: oximetría de pulso 85%, pulso 150X', (previo 80X'). PVC 22 cm/agua, Secreción rosada en el tubo endotraqueal. Se suspenden líquidos I V, se aplican 20 mg de furosemide y ventilación mecánica continua. Se recupera el pulso, las plaquetas subieron de 92 a 128 x 10 ⁹ , Rx tórax, opacidad peri-hiliar e intersticial amplia = Edema Pulmonar. Recuperación 16 días después con apoyo ventilatorio.	Acs Anti HLA I y II, en el donador de plaquetas contra Ags leucocitarios del paciente	TACO ¿coexistencia con TRALI?

Fiebig EW y cols. Transfusion 2007; 47: 171-172.

28 pg, VGM 69 fl, CMHbC 31%; leucocitos 8,200/mL, plaquetas 356,000/ μ L, TP 20 seg., INR 1.6, TPT 32 seg. Urea 90 mg% creatinina 1.6 mg%; Fe sérico 30 μ g%, capacidad de saturación 320 μ g, ferritina 16 μ g%. Se le transfunden dos unidades de PFC de 250 mL. En los primeros mL del segundo PFC, presenta disnea, pulso 136 x min. Frecuencia respiratoria 36 x min, T.A. 180/105, tos, cianosis labial, enfriamiento y sudoración, y opresión precordial. Se escuchan estertores pulmonares, se observa distensión de venas yugulares. Se le suministra O₂ por intubación, muere seis horas después.

Comentarios

1. El síndrome de insuficiencia respiratoria pulmonar agudo, se observa con frecuencia en pacientes críticos que tienen los diagnósticos siguientes:

- Insuficiencia respiratoria pulmonar aguda (SIRPA).
- Sobrecarga circulatoria por transfusión (TACO: Transfusion Associated Circulatory Overload).
- Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda relacionada con transfusión (TRALI: Transfusion Related Acute Lung Injury).
- Insuficiencia respiratoria aguda secundaria a sepsis: Pulmón de choque.
- Insuficiencia respiratoria aguda secundaria a trauma mayor: Pulmón de choque.
- Neumonía atribuible a ventilación pulmonar mecánica prolongada.
- Síndrome de insuficiencia pulmonar post-circulación extracorpórea.
- Neumonía intersticial aguda.
- Edema agudo pulmonar.
- Anafilaxia.

2. Aunque las manifestaciones clínicas son muy semejantes, hay características que pueden orientar al diagnóstico sindromático:

- El SIRPA se asocia frecuentemente con sepsis.
- El TRALI implica el cuadro de insuficiencia respiratoria aguda independiente de cualquier otra causa primaria distinta, como las que se anotan en el punto 1. Además, según la definición de SHOT, se asocia a la presencia de anticuerpos antileucocitos. La definición del Consenso Canadiense es sólo clínica, no requiere de la identificación de estos anticuerpos.

• En el caso del TACO, la sintomatología comprende algunos signos característicos como la ingurgitación yugular. Además se asocia con el empleo de componentes con volumen que pueden ser exagerados según la condición clínica particular del paciente (adultos mayores, antecedentes de anemia crónica).

4. De acuerdo con los síndromes anotados en el punto No. 1, prácticamente en todos ellos puede utilizarse la transfusión en algún momento de su evolución. Al encontrar donadores de la sangre transfundida con anticuerpos antileucocitos pueden quedar clasificados como casos de TRALI. La reducción de casos de TRALI observada en el Reino Unido, por lógica se relaciona con el empleo sólo del plasma de varones en los componentes de la sangre transfundidos, sin embargo, es probable que la mortalidad en casos de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda permanezca alta porque se trata de casos de SIRPA, a pesar de utilizarse sólo plasma de donadores varones. En otras palabras, la mortalidad mayor a 30 días observada en pacientes de las UCI cuando reciben transfusiones, en este marco de exclusión de donadores mujeres, apoya el planteamiento de Silliman y cols.⁶ y de Bilgin y Brand⁷ de que los modificadores biológicos como las citocinas y las quimiocinas acumuladas en el plasma de los componentes almacenados pueden actuar como una segunda agresión sobre el pulmón inflamado y generar un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda y grave.

Conclusiones

- La insuficiencia respiratoria aguda pulmonar es un síndrome que puede ser secundario a numerosas patologías clínicas, observadas sobre todo en pacientes críticos de las UCI.
- El síndrome puede considerarse en tres vertientes: el SIRPA, el TRALI y el TACO.
- El diagnóstico diferencial es complejo; sin embargo, en el caso del TACO sus características clínicas y tipo de pacientes que lo sufren permiten distinguirlo.
- Las características clínicas similares entre el SIRPA y el TRALI indican que se trata de un mismo síndrome y que la observación de anticuerpos antileucocitos, en el caso del TRALI, es circunstancial y aleatoria, particularmente en los países en los que

se siguen empleando componentes de la sangre obtenidos de donadores mujeres.

Referencias

1. SHOT (The Serious Hazards of Transfusion). Affiliated to the Royal College of Pathologists UK Published 7th July 2008: 88 - 97.
2. Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenic considerations in transfusion related acute lung injury. *Transfusion* 1985; 573-777.
3. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, Davenport R, McFarland J et al. Toward and understanding of transfusion – related acute lung injury: Statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004; 44: 1774-1789.
4. Aye MT et al. Effect of filtration of platelet concentrates on the accumulation of cytokines and platelet related factors during storage. *Transfusion* 1995; 35: 117-124.
5. Vanvakas E, Blajchman MA. Transfusion related immunomodulation (TRIM): An update. *Blood Reviews* 2007; 21: 327-348.
6. Silliman CC, Boshkow 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.
7. Bilgin YM, Et Brand A. Transfusion-related immunomodulation a second hit in an inflammatory cascade? *Vox Sang* 2008; 95: 261-271.

Correspondencia:

Dr. Héctor Rodríguez Moyado

Tel.: 5544 5709

E-mail: elisahec@prodigy.net.mx