
DAÑO PULMONAR AGUDO RELACIONADO A TRANSFUSION SANGUINEA

Rafael Comisario, Santiago Estevez, Gonzalo Silva Blanchet
Dr. Jose Luis Zandomeni

RESUMEN

La insuficiencia respiratoria aguda relacionada temporalmente con la transfusión de sangre (T.R.A.L.I.) es una entidad en la cual el mecanismo fisiopatológico esta dado por anticuerpos presentes en el donante que reaccionan específicamente con los granulocitos del receptor.

Los síntomas y signos más comunes son, disnea, esputo rosado espumoso, fiebre, taquicardia, taquipnea, rales.

Los hallazgos de laboratorio son hipoxemia aguda ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) menor de 300 mmHg, y disminución de la complacencia pulmonar.

Criterios para establecer diagnóstico de T.R.A.L.I.:

- Ausencia de lesión pulmonar aguda antes de la transfusión.
- Nueva injuria pulmonar aguda: Definida por la presencia de insuficiencia respiratoria aguda, infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax.
- Signos y síntomas durante la transfusión o 6 horas luego de ella.
- Ninguna relación temporal con otro factor de riesgo para injuria pulmonar aguda

El diagnóstico puede confirmarse buscando en el plasma del donante los anticuerpos anti-complejo mayor de histocompatibilidad (anti-HLA).

El laboratorio que se asocia con T.R.A.L.I. y no está presentes en otras patologías como el edema agudo de pulmón cardiogénico son: leucopenia transitoria y la trombocitopenia.

El tratamiento esta basado en medidas de sostén.

La prevención radica en:

- Disminuir el número de transfusiones innecesarias, reduciría la morbilidad.
- Estudiar donantes involucrados en casos de T.R.A.L.I. hasta confirmar la presencia de anticuerpos. Si son positivos, deberían ser descalificados para la donación de plasma y plaquetas.
- Los componentes celulares lavados harían disminuir las sustancias capaces de activar polimorfonucleares.

Palabras clave: Transfusión – lesión – pulmonar

SUMMARY

The transfusion related acute lung injury (T.R.A.L.I.) is an entity in which the physiopathological mechanism is given by antibodies present in the donor, that react specifically with receptor's granulocytes.

Most common symptoms are dyspnea, pink foamy sputum, fever, tachicardia, tachipnea, rales.

Laboratory findings are acute hypoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) less than 300 mmHg, and decreased pulmonary compliance.

T.R.A.L.I. diagnosis standards are:

- None pulmonary lesion before transfusion.
- New acute pulmonary injury: Defined by presence of acute respiratory failure, development of bilateral pulmonary infiltrates on chest X-rays.
- Signs and symptoms during transfusion or within 6 hours after.
- No temporal related risk factor for acute pulmonary injury.

Diagnosis can be confirmed by demonstrating the presence of anti major histocompatibility complex (anti HLA) antibodies in donor's plasma.

Laboratory findings present in T.R.A.L.I. but not in other entities such as cardiogenic lung acute edema are: Transitory leucopenia and low platelets.

Treatment is based on support measures.

Prevention is founded in:

- Decreasing unnecessary transfusions; it would reduce morbidity.
- Analyzing donors involved in T.R.A.L.I. cases, until having leucocyte antibodies presence results. If positive, they should be considered not authorized for plasma and platelets donations.
- Washed cells should bring a decrease of substances capable of activating polymorphonuclear cells.

Keywords: Transfusion – injury – lung

INTRODUCCION

Las complicaciones relacionadas a transfusiones son diversas y muy conocidas por terapeutas, no obstante, existen complicaciones que son raras, e incluso raras para los médicos que están habituados a las dichas transfusiones¹. Dentro de ellas, esta es una entidad cuya sospecha se realiza casi siempre por exclusión de patologías mas frecuentes. Y no es casualidad, pues la fisiopatología de esta enfermedad es relativamente compleja y solo comprobable por reacciones inmunológicas, como ya se mencionó, una vez descartadas otras causas.

Se propone hacer una recolección de bibliografía, y plasmar en una revisión, los aspectos generales mas importantes de esta entidad, resaltando puntos como fisiopatología y tratamiento, para crear un documento fácil de leer y de entender, para profesionales de la salud que deseen informarse y saber reconocer la clínica y el contexto en el que hay que comenzar a pensar que podamos estar en presencia de dicho cuadro.

MATERIALES Y METODOS

La búsqueda de la información se realizo en la base de datos Cochrane y Medline de las cuales se extrajeron los artículos utilizados en esta revisión, además fueron revisadas las revistas científicas de BMJ, NEMJ, y otras.

DESARROLLO

Definición

Insuficiencia respiratoria aguda, relacionada temporalmente con la transfusión de sangre o productos derivados de la sangre¹, en ausencia de signos de hipertensión en la aurícula izquierda o de otra etiología (sepsis, transfusión múltiple, etc.), con presencia de infiltrados difusos bilaterales nuevos en la placa de tórax, disnea, hipotensión y fiebre.

Fisiopatología

La patogénesis de T.R.A.L.I. ha intentado ser explicada por 2 teorías: la primera, una teoría inmunológica con T.R.A.L.I. como evento secundario mediado por anticuerpos y la otra no inmunológica, con T.R.A.L.I. secundario al modelo de 2 eventos^{1, 2, 3}

- 1) T.R.A.L.I. evento secundario mediado por anticuerpos⁴. En el cual los anticuerpos del donante infundidos con el producto sanguíneo activan polimorfonucleares (antígenos H.L.A. clase I) en el receptor, estos generarían daño endotelial pulmonar, aumento de la permeabilidad capilar y T.R.A.L.I. Otros tipos de anticuerpos postulados como desencadenante del cuadro son los anticuerpos H.L.A. clase II, los cuales activarían monocitos circulantes, estos a través de síntesis de citoquinas

activan polimorfonucleares y luego seguiría el daño endotelial pulmonar, aumento de la permeabilidad capilar y T.R.A.L.I. Aparte de los monocitos, las células endoteliales expresan antígenos H.L.A. clase II, en especial después de un estímulo inflamatorio, los anticuerpos H.L.A. clase II activan endotelio pulmonar generando cambios celulares, fenestraciones y alterando la permeabilidad capilar, este mecanismo podría explicar los casos de T.R.A.L.I. en pacientes neutropénicos.^{2,3, 5, 6, 7, 8}

- 2) T.R.A.L.I. secundario a modelo de 2 eventos. El primer evento produciría activación del endotelio capilar pulmonar y esto llevaría al secuestro de polimorfonucleares en los pulmones. El segundo evento activaría polimorfonucleares a través de sustancias biológicamente activas (lípidos neutros y lisofosfatidilcolinas) que se generan durante el almacenamiento de productos sanguíneos. Van Buren et al, en estudios retrospectivos comparando 2 grupos de pacientes, uno con pacientes que desarrollaron T.R.A.L.I. y otro con pacientes con reacciones febriles no compensadas o urticarianas por transfusiones, muestra en el grupo T.R.A.L.I. cuatro condiciones clínicas que se corresponderían con el primer evento: cirugía mayor reciente (dentro de las 72 hs), infección activa (bacteriana o viral), transfusión masiva y administración de citoquinas (G-CSF o GMSF). Otros autores concuerdan que estas condiciones aumentan la susceptibilidad a desarrollar T.R.A.L.I.^{6,7}

El mecanismo de producción más común es por anticuerpos presentes en el donante que reaccionan específicamente con los granulocitos del receptor (89%).^{9,10,11,12}

Incidencia

La real incidencia de esta entidad permanece desconocida, aunque varía según el lugar², por ejemplo: en Norteamérica es de 1/5000 a 1/1323 transfusiones; por otro lado en Europa es de 1/1000000 a 1/ 7900 transfusiones. También varía según el producto sanguíneo utilizado. La incidencia de T.R.A.L.I. durante la anestesia se estima en 1/2500 pacientes².

Clínica

Los síntomas y signos más comunes son:²

- o Disnea
- o Esputo rosado espumoso
- o Fiebre
- o Taquicardia
- o Taquipnea
- o Rales

La expresión radiológica consiste en un infiltrado pulmonar bilateral. El T.R.A.L.I. se caracteriza por inicio súbito de taquipnea, cianosis, disnea y fiebre (1°C o mayor)^{3,4}; también se ha reportado hipotensión arterial en la mayoría de pacientes.

El examen físico revela rales crepitantes pulmonares difusos y disminución de los ruidos respiratorios, especialmente en las áreas afectadas. Los hallazgos fisiológicos comprenden hipoxemia aguda con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor de 300 mmHg y disminución de la compliance pulmonar, con función cardíaca normal. La radiografía del tórax muestra tenues infiltrados alveolares difusos⁵, consistente con edema pulmonar.

Diagnóstico

Para poder establecer el diagnóstico de T.R.A.L.I. se han desarrollado estos criterios⁴:

- Ausencia de lesión pulmonar aguda antes de la transfusión
- Nueva injuria pulmonar aguda: definida por la presencia de Insuficiencia respiratoria aguda, infiltrados pulmonares bilaterales y una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ igual o menor a 300 mmHg.
- Síntomas y signos durante o dentro de las 6 horas de finalizada la transfusión.
- Ninguna relación temporal con otro factor de riesgo para injuria pulmonar aguda.

Estos criterios tienen validez siempre y cuando la sospecha de T.R.A.L.I. sea mayor que la de otras causas como edema agudo de pulmón cardiogénico e infecciones. Podemos decir entonces que ante un cuadro clínico compatible con T.R.A.L.I., habiendo excluido previamente otras causas, se establece un diagnóstico presuntivo; obteniéndose el diagnóstico definitivo mediante la búsqueda de anticuerpos en el donante y el receptor.

Como concepto T.R.A.L.I. debe ser sospechado y excluido en todos los casos de disnea e hipoxemia temporalmente relacionado con la transfusión de cualquier producto sanguíneo. En la mayor parte de los casos (81%) el infiltrado pulmonar se resuelve a las 96 horas y en una minoría puede persistir hasta 7 días. Los pacientes que se recuperan lo hacen sin secuelas y si bien tiene una mortalidad no despreciable, el pronóstico en general es favorable.

El diagnóstico puede confirmarse buscando en el plasma del donante los anticuerpos anti-H.L.A.².

Diagnóstico diferencial

Uno de los datos de laboratorio que se asocian con T.R.A.L.I. y no están presentes en otras patologías como el edema agudo de pulmón cardiogénico son: leucopenia transitoria y la trombocitopenia⁶. La primera de ellas se explica por el secuestro de los granulocitos circu-

lantes a nivel de la microvasculatura pulmonar y cede en aproximadamente a las 5 horas, a diferencia de la trombocitopenia que puede persistir hasta 5 días.

El paciente en el frotis de sangre periférica 24 horas previas al episodio tiene 3.000 glóbulos blancos y 11.000 plaquetas constatándose 24 horas posteriores al episodio 1500 glóbulos blancos y 5000 plaquetas, por lo cuál se considera un dato a favor de T.R.A.L.I.

El diagnóstico diferencial de T.R.A.L.I. comprende la sobrecarga de volumen circulatorio, reacción anafiláctica y sepsis bacteriana asociada a la transfusión¹¹.

Tratamiento

El tratamiento es básicamente de sostén¹. La mejoría clínica se produce espontáneamente cuando resuelve la lesión pulmonar.⁴

- Oxígeno suplementario: Lo requieren todos los pacientes⁹.
- Asistencia respiratoria mecánica: Algunas series reportan su necesidad en el 72%.
- Diuréticos: No se ha visto utilidad para su tratamiento¹.
- Corticoides: No se tiene evidencia que su indicación cambie el pronóstico.
- Membrana oxigenación extracorpórea (ECMO). Hay reportes de que se ha utilizado para el tratamiento de T.R.A.L.I., pero sin estudios que apoyen indicación¹².
- Soporte hemodinámico: Es necesario para no empeorar el pronóstico del cuadro.

Mortalidad y pronóstico

El pronóstico depende del grado de compromiso pulmonar, mientras que la mortalidad: varía entre 5 y 25%, aunque la mayoría de los autores hablan de 5%².

Prevención

Aplicación de guías para transfusiones, disminuyendo el número de transfusiones innecesarias, reduciría la morbilidad asociada a las mismas¹.

La Asociación Americana de Bancos de sangre y otros profesionales, descalifican temporalmente los donantes involucrados en casos de T.R.A.L.I. hasta estudiar la presencia de anticuerpos (si son positivos para antígenos de alta frecuencia deberían ser descalificados para la donación de plasma y plaquetas, no así si son negativos).

En Reino Unido se descalifica a todas las múltiparas de la donación de plasma. Debido que alrededor de 25% de mujeres múltiparas tienen leucoaglutininas y linfotoxinas que pueden causar estas reacciones⁷. Esta medida no es apoyada por la bibliografía, aparte del problema que genera en el stock de los bancos de sangre esta merma en el número de donantes⁸.

Para cirugías mayores programadas que requieren transfusiones, los componentes celulares lavados llevarían a la disminución de anticuerpos, lípidos u otras sustancias modificadoras de la respuesta biológica.

Utilizar productos de corto almacenamiento; Globulos rojos menos de 14 días y plaquetas menos de 2 días llevaría a una disminución de sustancias que activan polimorfonucleares.

La estrategia de disminuir la cantidad de plasma en productos sanguíneos ha demostrado en un lapso de 15 meses de estudio que logra disminuir el número de casos de T.R.A.L.I.⁴

CONCLUSION

Insuficiencia respiratoria aguda, relacionada temporalmente con la transfusión de sangre o productos derivados de la sangre, en ausencia de signos de hipertensión en la aurícula izquierda o de otra etiología tiene por mecanismo fisiopatológico de producción más común a los anticuerpos presentes en el donante que reaccionan específicamente con los granulocitos del receptor (89%). Los síntomas y signos más comunes son: Disnea, esputo rosado espumoso, fiebre, taquicardia, taquipnea, rales, crepitantes, cianosis y disminución de los ruidos respiratorios. La expresión radiológica consiste en un infiltrado pulmonar bilateral. El T.R.A.L.I. se caracteriza por inicio súbito, generalmente 6 hs después de la transfusión. Los hallazgos fisiológicos comprenden hipoxemia aguda con

PaO₂/FiO₂ menor de 300 mmHg y disminución de la compliance pulmonar, con función cardíaca normal. T.R.A.L.I. debe ser sospechado y excluido en todos los casos de disnea e hipoxemia temporalmente relacionado con la transfusión de cualquier producto sanguíneo.

Criterios diagnósticos:

- Ausencia de lesión pulmonar aguda antes de la transfusión.
- Nueva injuria pulmonar aguda: definida por la presencia de Insuficiencia respiratoria aguda, infiltrados pulmonares bilaterales y una PaO₂/FiO₂ igual o menor a 300 mmHg.
- Síntomas y signos durante o dentro de las 6 horas de finalizada la transfusión.
- Ninguna relación temporal con otro factor de riesgo para injuria pulmonar aguda.

El diagnóstico diferencial de T.R.A.L.I. comprende la sobrecarga de volumen circulatorio, reacción anafiláctica y sepsis bacteriana asociada a la transfusión.

El tratamiento es básicamente de sostén. La mejoría clínica se produce espontáneamente cuando resuelve la lesión pulmonar.

El pronóstico depende del grado de compromiso pulmonar y la mortalidad varía entre 5 y 25%.

La prevención se basa en la aplicación de guías para transfusiones, disminuyendo el número de transfusiones innecesarias, reduciría la morbilidad asociada a las mismas.

BIBLIOGRAFIA

1. Jawa RS, Anillo S, Kulaylat MN. Transfusion-related acute lung injury. *J Intensive Care Med.* 2008 Mar-Apr;23(2):109-21
2. Cherry T, Steciuk M, Reddy VV, Marques MB. Transfusion-related acute lung injury: past, present, and future. *Am J Clin Pathol.* 2008 Feb;129(2):287-97.
3. Joyce JA. Update for nurse anesthetists--part 5--Transfusion-related acute lung injury. *AANA J.* 2007 Dec;75(6):437-44
4. Sachs UJ, Bein G. Transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2007 Nov;42(11):774-82.
5. Sachs UJ. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury and how to avoid this serious adverse reaction of transfusion. *Transfus Apher Sci.* 2007 Dec;37(3):273-82
6. Skeate RC, Eastlund T. Distinguishing between transfusion related acute lung injury and transfusion associated circulatory overload. *Curr Opin Hematol.* 2007 Nov;14(6):682-7
7. Fabron A Jr, Lopes LB, Bordin JO. Transfusion-related acute lung injury. *J Bras Pneumol.* 2007 Apr;33(2):206-12
8. Zupanska B, Uhrynowska M, Michur H, Maslanka K, Zajko M. Transfusion-related acute lung injury and leucocyte-reacting antibodies. *Vox Sang.* 2007 Jul;93(1):70-7.
9. Cottureau A, Masseau A, Guitton C, Betbeze V, Frot AS, Hamidou M, Muller JY. Transfusion-related acute lung injury. *Rev Med Interne.* 2007 Jul;28(7):463-70.
10. Bux J, Sachs UJ. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Br J Haematol.* 2007 Mar;136(6):788-99
11. Church GD, Price C, Sanchez R, Looney MR. Transfusion-related acute lung injury in the paediatric patient: Two case reports and a review of the literature. *Transfus Med.* 2006 Oct;16(5):343-8
12. Barrett NA, Kam PC. Transfusion-related acute lung injury: a literature review. *Anaesthesia.* 2006 Aug;61(8):777-85