



Lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión (TRALI): reporte de un caso y revisión de la bibliografía

PEDRO TAFFAREL,* CLAUDIA MEREGALLI,* FACUNDO JORRO BARÓN,* GUSTAVO DEBAISI,* ANDREA LUCCA**

* Servicio de Terapia Intensiva

** Servicio de Hemoterapia

Hospital de Niños "Pedro de Elizalde", Buenos Aires

Correspondencia:

Dr. Pedro Taffarel

pedrotaffarel@hotmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Palabras clave

- Lesión pulmonar aguda por transfusión
- Síndrome de dificultad pulmonar aguda

Key words

- Transfusion-related acute lung injury
- Acute pulmonary distress syndrome

Resumen

La lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI) es un grave síndrome clínico que se presenta con hipoxemia aguda y edema pulmonar no cardiogénico dentro de las 6 h de una transfusión con productos sanguíneos. La incidencia reportada oscila entre 1 caso cada 5000-100.000 transfusiones. Se han propuesto dos teorías sobre su fisiopatología: inmunomediada y no inmune. El diagnóstico es clínico y el tratamiento, de sostén. La tasa de mortalidad puede llegar al 10%, y la morbilidad es alta. Presentamos un paciente que, durante el posoperatorio inmediato de una artrodesis posterior instrumentada por escoliosis, evoluciona con hipoxemia resistente. En la cirugía, requirió múltiples transfusiones con hemoderivados por sangrado activo, por lo que se arriba al diagnóstico de TRALI. Requirió asistencia respiratoria mecánica con altos parámetros por 72 h y sostén hemodinámico por bajo gasto cardíaco. La evolución fue favorable y recibió el alta hospitalaria a los 11 días, sin complicaciones.

Abstract

Transfusion-related acute lung injury (TRALI) is a serious clinical syndrome that occurs with acute hypoxemia and non-cardiogenic pulmonary edema within 6 hours of a transfusion with blood products. The reported incidence ranges from 1 case per 5,000-100,000 transfusions. Two theories have been proposed about its pathophysiology, an immune-mediated one and a non-immune one. The diagnosis is clinical, and the treatment is supportive. Mortality may reach 10%, with high morbidity. We report a patient who in the immediate postoperative period of posterior instrumented arthrodesis for scoliosis developed refractory hypoxemia. During surgery, he required multiple blood products transfusions due to active bleeding, so we diagnosed TRALI. The patient required mechanical ventilation with high parameters during 72 hours and hemodynamic support for low cardiac output. The outcome was favorable and he was discharged at day 11 without complications.

Introducción

La lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión (*transfusion-related acute lung injury*, TRALI) es un grave síndrome clínico que se presenta con hipoxemia aguda y edema pulmonar no cardiogénico durante una transfusión de productos hemáticos o después de ella.¹ Se ha implicado a todos los componentes sanguíneos y, con más frecuencia, a aquellos que contienen plasma; los concentrados de plaquetas obtenidos de sangre total, el plasma fresco congelado y los concentrados de hematíes son los derivados mayormente relacionados.

La incidencia reportada en la literatura es muy dispar y oscila entre un caso por cada 5000-100.000 transfusiones;^{2,3} en pediatría, es de 1,8-5,6 por cada 100.000 transfusiones.^{4,5}

La etiología no está clara, se han propuesto dos mecanismos. La teoría tradicional aboga por una reacción inmunomediada entre los leucocitos del receptor y anticuerpos antileucocitos (A-AL) del donante.⁶ Los anticuerpos implicados en la TRALI se dirigen tanto contra los HLA, como contra los aloantígenos neutrofílicos humanos, así como contra otros antígenos expresados en los neutrófilos. La hipótesis no inmune⁷ propone que existiría una agresión inicial en el endotelio pulmonar (sepsis, trauma, cirugías, etc.) que ocasiona reclutamiento y adhesión de neutrófilos, frente a esto se produce un segundo evento, la exposición a agentes biológicos activos presentes en la sangre transfundida y producidos por las células sanguíneas durante el almacenamiento, entre ellos, lípidos de la membrana celular llamados lisofosfatidilcolinas y citocinas inflamatorias. Ambas teorías se fusionan en una vía común, que es la activación de neutrófilos, la subsiguiente liberación de mediadores de la inflamación y el daño de la membrana alvéolo-capilar con el consiguiente aumento de su permeabilidad.

El diagnóstico es clínico⁸ (Tabla 1), y se sustenta en la aparición de un síndrome de dificultad respiratoria

aguda⁹ dentro de las 6 horas de una transfusión con productos sanguíneos. Se puede confirmar mediante la identificación de A-AL en la unidad del donante y en el suero del receptor.^{10,11}

La mortalidad por TRALI puede llegar al 10%,¹² la morbilidad es elevada, el 70% de los casos diagnosticados requiere asistencia respiratoria mecánica.⁶

El tratamiento de la TRALI es de sostén; en el aspecto respiratorio, no difiere del propuesto para cualquier síndrome de dificultad respiratoria aguda,¹³ se aplica una estrategia de protección pulmonar con volúmenes corrientes cercanos a 6 ml/kg, presiones meseta ≤ 30 mmHg, $FiO_2 < 0,6$ y optimización del reclutamiento pulmonar mediante el uso de presión positiva al final de la espiración.

Ante la sospecha de un caso de TRALI se debe suspender la transfusión y remitir el producto para pesquisar A-AL con el fin de excluir al donante.

La prevención se logra mediante la selección de donantes, la exclusión de múltiparas,¹ las modificaciones en el procesado de los productos para prevenir la TRALI no inmune (acortar el tiempo de almacenamiento, la leucorreducción y el uso de productos hemáticos con células lavadas) y evitar transfusiones innecesarias.

Caso clínico

Paciente de 12 años de edad, 40 kg de peso, con diagnóstico de encefalopatía crónica no evolutiva, síndrome convulsivo y escoliosis. Se interna para una corrección quirúrgica programada: artrodesis posterior instrumentada desde la cuarta vértebra torácica hasta la cuarta vértebra lumbar. En el acto quirúrgico, presenta sangrado activo con repercusión hemodinámica, y requiere múltiples transfusiones alogénicas con hemoderivados (glóbulos rojos desplasmatizados 40 ml/kg y plasma fresco congelado 20 ml/kg), una unidad de concentrados de glóbulos rojos provenía de una donante múltipara.

TABLA 1

Criterios para la definición de la lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión (*National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Transfusion-Related Acute Lung Injury*)

Criterios de lesión pulmonar aguda ⁹	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comienzo agudo 2. Presión de oclusión de la arteria pulmonar < 18 mmHg o sin evidencias de aumento de la presión en la aurícula izquierda 3. Radiografía de tórax con infiltrados bilaterales 4. $PaO_2/FiO_2 < 300$, al margen del nivel de PEEP o $SaO_2 < 90\%$ con aire ambiental
Criterios adicionales para la TRALI	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comienzo en las primeras 6 h de la transfusión de hemoderivados 2. Sin lesión pulmonar aguda antes de la transfusión 3. La TRALI es posible, aunque exista otro factor de riesgo de lesión pulmonar aguda 4. La transfusión masiva no debe excluir la posibilidad de TRALI

FiO_2 = fracción inspirada de oxígeno; PaO_2 = presión parcial arterial de oxígeno; PEEP = presión positiva al final de la espiración; SaO_2 = saturación arterial de oxígeno.
Extraída y modificada de Toy et al.⁸

■ Lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión (TRALI): reporte de un caso y revisión de la bibliografía

Se confirma el cese del sangrado y la estabilización de la función cardiovascular, se desteta de la asistencia respiratoria mecánica y se deriva al paciente a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) a fin de continuar con el seguimiento.

Al ingresar en la UTIP, el índice de mortalidad preestablecida (PIM2) es del 1,3%, se constata acidosis mixta, lactacidemia y saturación venosa central de O₂ del 65%; se optimiza la volemia, se corrige el medio interno y se administra analgesia con opioides y antiinflamatorios no esteroides en dosis habituales. La evolución es desfavorable con tendencia a la hipoxemia, se toma una radiografía de tórax que revela un infiltrado aludonoso bilateral, ventilando siete espacios intercostales, por lo que se indica asistencia respiratoria me-

cánica a las 8 horas del ingreso en la UTIP. Se arriba al diagnóstico de TRALI, se indica asistencia respiratoria mecánica con estrategia de protección pulmonar, permitiendo reclutamiento alveolar con presión positiva al final de la espiración y limitando el volumen corriente a 6 ml/kg. Se asocia compromiso hemodinámico, y se administra una infusión de fármacos inotrópicos y vasoactivos durante 48 horas, con un máximo valor de disfunción multiorgánica del 20,8% (PELOD: *Pediatric Logistic Organ Dysfunction*). Durante las primeras 48 horas, continúa con bajo gasto cardíaco leve, taquicardia, acidosis metabólica, lactacidemia y tendencia a la oliguria (Tabla 2). Los parámetros de oxigenación mejoran (Figura) (PaO₂, PAFI e índice de oxigenación), lo que permite la extubación al tercer día de la cirugía.

TABLA 2
Evolución de los parámetros de laboratorio en las primeras 72 horas

	pH	PCO ₂	PO ₂	HCO ₃	EB	SaO ₂	SvcO ₂	Ácido láctico (mmol/l)
Ingreso en la UTIP	7,14	46	63	16	-13	99%	65%	5
A las 8 horas del ingreso	7,29	40	51	15	-9	85%	52%	4,5
A las 12 horas del ingreso	7,34	36	113	20	-5	100%	81%	3,2
Día 1	7,48	39	127	16	-7	100%	-	2,5
Día 2	7,44	37	215	18	-6,6	100%	-	1,2
Día 3	7,48	36	136	27	5	100%	-	0,8

PCO₂ = presión arterial de dióxido de carbono (mmHg); PO₂ = presión arterial de oxígeno; HCO₃ = bicarbonato de sodio plasmático (mmol/l); EB = exceso de base; SaO₂ = saturación arterial de oxígeno; SvcO₂ = saturación venosa central de oxígeno.

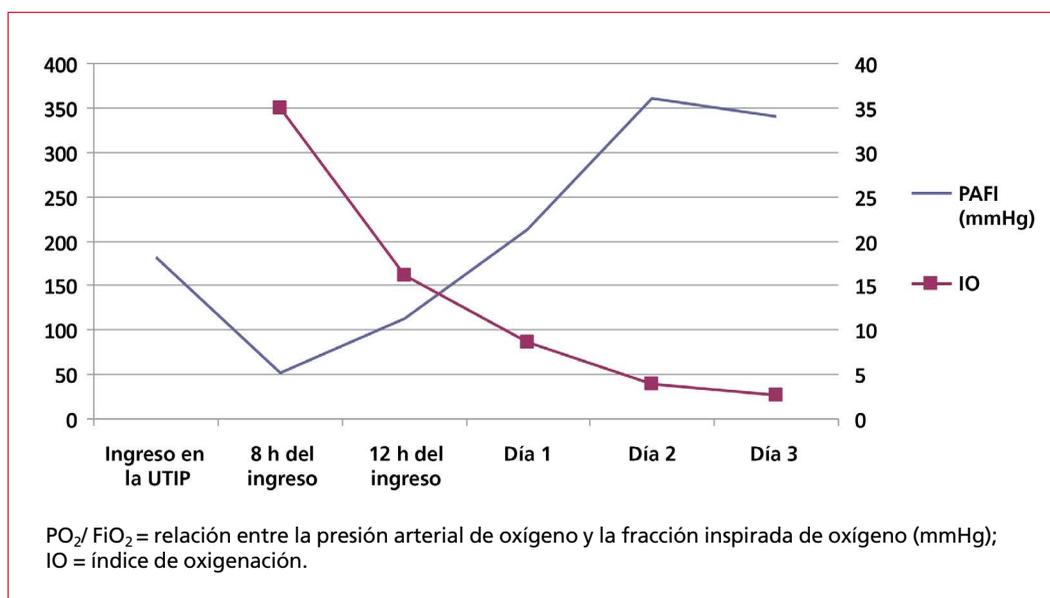


Figura. Progresión de los valores de PaO₂/FiO₂, relacionada con el índice de oxigenación y los días transcurridos en la UTIP.

Recibe el alta hospitalaria el día 11 de internación, sin signos de secuelas agregadas a su condición de base.

Discusión

La TRALI es la principal causa de muerte relacionada con la transfusión. La mayoría de las publicaciones involucran a pacientes adultos y, en pediatría, solo hay reportes de casos. La baja incidencia publicada se relaciona con un importante subregistro¹⁴ y con la suposición de que, en pediatría, dicho síndrome es menos frecuente que en adultos, como lo refleja un estudio de vigilancia efectuado en Canadá, durante tres años, que señala una incidencia de 1,8 casos de TRALI por cada 100.000 transfusiones en la población pediátrica, muy por debajo de las cifras en adultos que la ubican en uno de cada 5000.⁴ En un estudio reciente que comunica la mayor casuística del mencionado síndrome,⁵ con un total de 284 casos, de los cuales el 6% ocurrió en niños, determinó que la incidencia en ambas poblaciones es similar, con una tasa por cada 100.000 transfusiones de glóbulos rojos de 5,58 en niños y 3,75 en adultos. Una posible explicación del aparente subregistro es que, recién en 2003, se establecieron los criterios para su definición⁸ (Tabla 1). Cabe resaltar que los criterios utilizados corresponden a una definición antigua de síndrome de dificultad respiratoria aguda,⁹ es preciso reverla e incorporar la definición de Berlín de 2012¹³ (Tabla 3).

Consideramos que el médico intensivista debe estar familiarizado con esta entidad, debe presuponer que la TRALI puede manifestarse en cualquier paciente expuesto a transfusiones, a fin de obrar en forma precoz y oportuna.

A las 8 horas de ingresar en la UTIP, nuestro paciente tenía una probabilidad de muerte del 20,8% según el PELOD, lo que refleja la gravedad del síndrome y su rápida instauración.

Si bien con el adecuado tratamiento de sostén guiado por directrices,³ la mortalidad es baja (6%), como lo reporta la mayor serie pediátrica publicada⁵ y no difiere de la tasa de mortalidad en pacientes adultos, según el mismo trabajo, el síndrome acarrea una alta morbilidad, con elevados porcentajes de asistencia respiratoria mecánica (76% según Lieberman⁵ y 72% en una serie de pacientes adultos⁶).

El diagnóstico es meramente clínico, hay dos parámetros de laboratorios mencionados en reportes de casos pediátricos¹⁵ que pueden orientarlo: la leucopenia y una elevada concentración de proteínas en el fluido del edema pulmonar en relación con el plasma sanguíneo.

La documentación de A-AL puede ser confirmatoria solo en los casos que obedecen a una génesis inmunomediada; su pesquisa se justifica con el propósito de excluir al donante.

Los diagnósticos diferenciales incluyen sobrecarga de volumen, reacción anafiláctica, contaminación bacteriana de los hemoderivados y reacción hemolítica transfusional.¹²

El paciente presentado recibió una unidad de concentrado de glóbulos rojos proveniente de una donante múltipara (tres o más embarazos). Estas mujeres pueden ser portadoras de anticuerpos vinculados con el desarrollo de la TRALI, resultado de la exposición a antígenos leucocitarios paternos durante el embarazo. La posibilidad de desarrollarlos aumenta con el número de embarazos.

La exclusión de este tipo de donantes podría haber sido una medida destinada a evitar que el mencionado síndrome se desarrolle en nuestro paciente o bien a disminuir la probabilidad de que se manifieste. La prevención de la TRALI nos impresiona el aspecto más importante por resaltar; con este fin, la gestión del donante, evitar la exposición a lípidos biológicamente activos mediadores de la TRALI no inmune mediante la reducción de los tiempos de almacenamiento de concentrados de hematíes y plaquetas; el empleo de

TABLA 3
Nueva definición de Berlín de síndrome de dificultad respiratoria aguda

	Leve	Moderado	Grave
Tiempo de inicio	Inicio de una semana de conocida la lesión clínica o nuevo deterioro de los síntomas respiratorios		
Imagen torácica (radiografía o tomografía)	Opacidad bilateral, no explicable por derrame, atelectasia o nódulos pulmonares		
Origen del edema	Evaluación objetiva para excluir edema hidrostático (p. ej., ecocardiograma)		
Hipoxemia (relación PaO ₂ /FiO ₂)	200-300, con PEEP/CPAP ≥5	≤200->100, con PEEP/CPAP ≥ 5	≤100, con PEEP/CPAP ≥5

CPAP = presión positiva continua de las vías respiratorias; FiO₂ = fracción inspirada de oxígeno; PaO₂ = presión parcial arterial de oxígeno; PEEP = presión positiva al final de la espiración. Extraída y modificada de Ferguson et al.¹³

leucorreducción y del lavado del componente celular de los productos hemáticos y, finalmente, limitar las transfusiones innecesarias sustentadas por indicaciones estrictas y protocolizadas, son las principales medidas que se deben adoptar para alcanzar el mencionado objetivo.

Bibliografía

1. Vlaar A, Juffermans N. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *Lancet* 2013; 382(9896): 984-994.
2. Triulzi D. Transfusion-related acute lung injury: current concepts for the clinician. *Anesth Analg* 2009; 108: 770-776.
3. Moiz B, Sharif H, Bawany F. Transfusion-related acute lung injury-TRALI: an under diagnosed entity. *J Pak Med Assoc* 2009; 59: 39-41.
4. Gauvin F, Robillard P, Hume H, et al. Transfusion-related acute lung injury in the Canadian paediatric population. *Paediatr Child Health* 2012; 17(5): 235-240.
5. Lieberman L, Petraszko T, Yi QL, et al. Transfusion-related lung injury in children: a case series and review of the literature. *Transfusion* 2014; 54(1): 57-64.
6. Popovsky M, Moore S. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 1985; 25: 573-577.
7. Silliman C, Thurman G, Ambruso D. Stored blood components contain agents that prime the neutrophil NADPH oxidase through the platelet-activating-factor receptor. *Vox Sang* 1992; 63: 133-136.
8. Toy P, Popovsky M, Abraham E, et al. National Heart, Lung and Blood Institute working group on TRALI, Transfusion-related acute lung injury: Definition and review. *Crit Care Med* 2005; 33: 721-726.
9. Bernard G, Artigas A, Brigham K, et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. *Intensive Care Med* 1994; 20: 225-232.
10. Koussi A, Trachana M, Pliaki P, et al. Transfusion-related acute lung injury syndrome (TRALI) in a patient with thalassemia. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 829-830.
11. Jawa R, Anillo S, Kulaylat M. Transfusion-related acute lung injury. *Intensive Care Med* 2008; 23: 109-121.
12. Boshkov L. Transfusion-related acute lung injury and the ICU. *Crit Care Clin* 2005; 21: 479-495.
13. Ferguson N, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1573-1582.
14. Kopko P, Marshall C, MacKenzie M, et al. Transfusion-related acute lung injury report of a clinical look back investigation. *JAMA* 2002; 287: 1968-1971.
15. Church G, Price C, Sanchez R, et al. Transfusion-related acute lung injury in the paediatric patient: two case reports and a review of the literature. *Transfusion Medicine* 2006; 16: 343-348.