

Trali, una amenaza enmascarada: definición, aspectos epidemiológicos y clínicos

Trali, a masked threat: definition, epidemiological and clinical aspects

Dr. Roy Román Torres, Dra. Norma D. Fernández Delgado

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

El daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión o TRALI, como más comúnmente se le conoce, por definición no se diferencia de otros tipos de distrés respiratorios, salvo por su origen demostrable y su estrecha relación temporal con la transfusión. Constituye una de las reacciones adversas más peligrosas del uso de productos sanguíneos y sus peculiares características le permiten enmascararse entre los muchos factores que pueden desencadenar un daño pulmonar agudo, especialmente en algunos pacientes que resultan más susceptibles a su desarrollo. El propósito de esta revisión es hacer un recordatorio de su existencia, sobre todo a aquellos médicos que manejan cotidianamente pacientes demandantes de componentes sanguíneos y cuya condición clínica favorece su aparición. Sus principales variables epidemiológicas (ej: incidencia y mortalidad) varían, a veces de manera notable, entre los distintos informes. La heterogeneidad de criterios aun después de la consecución de consensos internacionales para su diagnóstico, dificulta aprovechar al máximo los datos obtenidos de los distintos estudios realizados sobre su comportamiento y ha promovido la aparición de no pocos resultados contradictorios. Su diagnóstico clínico representa un reto al presentarse en medio de contextos clínicos que hacen plantear otras causas para la aparición del distrés respiratorio. Por ello, muchas veces pasa inadvertido o es mal identificado.

Palabras clave: TRALI, daño pulmonar agudo, reacción transfusional, hemovigilancia, componentes sanguíneos.

ABSTRACT

Transfusion-related acute lung injury better known as TRALI, has not differences with other kinds of acute respiratory distress, except for its close relation with transfusion. It is considered among the greatest hazards on blood products use. With its peculiar characteristics it mimics within the many factors that may trigger an acute respiratory distress, especially among those patients at high risk for suffering lung damage after transfusion. The main purpose of this review is to make a recall of the existence of TRALI for those physicians who deal with high transfusion-demanding patients or those with conditions which could represent a risk for its development. TRALI´s main epidemiological variables (such as incidence and mortality) show important variations among different investigations. The criteria heterogeneity, even after the consecution of international diagnostic consensus, has made it difficult to take advantage of the data arose from multiple studies about its behavior, promoting the report of not a few contradictory results on worldwide publications. Diagnosing TRALI represents a real challenge for the clinician since it often appears within the context of various possible causes for an acute respiratory distress. This is why TRALI is frequently overlooked or misdiagnosed.

Keywords: TRALI, acute lung injury, transfusion adverse reactions, hemovigilance, blood components.

ANTECEDENTES Y DEFINICIÓN

Entre las reacciones adversas de mayor repercusión que experimentan los receptores de componentes sanguíneos existe una que, a pesar de llevar implícito el más alto riesgo vital,¹ puede quedar enmascarada en el contexto clínico de otras entidades: el daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión o TRALI, por sus siglas en inglés.

La definición actual de TRALI es un ejemplo claro de la evolución y madurez que ganan los conceptos médicos tras años de observación detallada, investigación exhaustiva y minuciosa diferenciación entre fenómenos clínicos aparentemente similares, pero con orígenes, mecanismos fisiopatogénicos y resultados terapéuticos distintos.

Fue en 1967, cuando por primera vez Ashbaugh y cols. nombraron como "síndrome de distrés respiratorio agudo" (SDRA),² a la agrupación de dificultad respiratoria aguda, disminución de la adaptabilidad (en inglés, *compliance*) pulmonar y aparición súbita de un infiltrado alveolar difuso bilateral en la radiografía de tórax, acompañado de hipoxemia refractaria.

Posteriormente se condujeron observaciones más detalladas sobre las condiciones de instauración de dicho síndrome. Paulatinamente se comprobó su aparición en pacientes sin elementos de daño pulmonar previo ni otros factores de riesgo

evidente para su establecimiento y entre los cuales, lo más llamativo era su estrecha relación temporal con la administración de componentes sanguíneos.

Aunque el vínculo entre transfusiones, aparición súbita de síntomas respiratorios y presencia de leucoaglutininas ya había sido enunciada en la década del 1950,³ no fue hasta 1985 que Popovsky y col^{1,4,5} acuñaron el término bajo el cual se describe hoy a la principal causa de mortalidad relacionada con la transfusión: el TRALI.^{3,6}

No obstante el reconocimiento de su existencia, la definición de casos no se manejó de manera homogénea,⁶ incluso en la actualidad persisten algunas discrepancias.

Luego del Consenso Americano-Europeo sobre daño pulmonar en 1994, en el que se estableció la diferencia entre el daño pulmonar agudo (DPA) y el SDRA utilizando el valor de la relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada del gas (PaO_2/FiO_2), y donde se tomaron como base los valores de la presión de oclusión de la arteria pulmonar o, en su defecto, la ausencia de evidencia clínica de hipertensión auricular izquierda,⁷ para excluir de esa categoría los casos de daño provocado por sobrecarga de volumen, quedó más expedito el camino para que el *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI), norteamericano, aunara los esfuerzos de un grupo de expertos con el objetivo de proveer una definición clínicamente útil del TRALI. De esta forma se trató de incrementar el nivel de alerta sobre este fenómeno entre los médicos.^{3,8,9} Poco después, la consecución del Consenso Canadiense en 2004, aportó los criterios más ampliamente difundidos hoy para la definición de los casos de daño pulmonar relacionado con las transfusiones (Cuadro).^{8,10,11}

Cuadro. Criterios para la definición de la lesión pulmonar aguda (LPA) producida por transfusión

| | |
|---------------------------|---|
| <i>Criterios de TRALI</i> | LPA a) Comienzo agudo b) Hipoxemia: $PO_2/FiO_2 < 300$ mm Hg o $SaO_2 < 90$ % respirando aire ambiente c) Rx de tórax: infiltrados bilaterales d) No hay evidencias de aumento de presión en la aurícula izquierda No existencia de LPA previa a la transfusión Aparición durante las primeras 6 h de la transfusión <i>Sin relación temporal con otros factores de riesgo para la LPA</i> |
| <i>Posible TRALI</i> | LPA No existencia de LPA previa a la transfusión Aparición durante las primeras 6 h de la transfusión <i>Relación temporal clara con otras causas de LPA</i> |

La utilidad práctica de consensos como el canadiense para el desarrollo de sistemas de hemovigilancia ha sido crucial al aportar homogeneidad en los reportes de casos. Ello dio la oportunidad de comparar e interpretar series mayores de casos provenientes de fuentes distintas. Este acercamiento bioestadístico ha sido decisivo

en la investigación de la biología del fenómeno en sí, en la determinación de su incidencia de manera más aproximada a la realidad, en la enumeración de los factores de riesgo que se asocian con su aparición y en la identificación de poblaciones de pacientes más susceptibles a él, así como en la valoración de la efectividad de las decisiones implementadas para su prevención.¹

No obstante, el Consenso Canadiense no quedó exento de limitaciones que apuntan a la necesidad de continuar perfilando estas importantes herramientas. Se señala, por ejemplo, que solamente contempla casos nuevos y, por tanto, desconoce aquellos en que se puede agravar un daño pulmonar previo con la superposición de un TRALI. De igual manera, solo reconoce pacientes en los que la hipoxemia es severa y por ello, los casos en los que el cuadro es más leve pueden escapar al diagnóstico y pasar inadvertidos.^{8,9}

La no existencia de otros resultados de laboratorio como criterio diagnóstico obliga a realizar un diagnóstico clínico, radiológico y hemogasométrico que, en el contexto de un paciente con algún factor de riesgo alternativo para el desarrollo de un daño pulmonar de otra naturaleza, requeriría una muy experimentada valoración para su planteamiento. Esto puede explicar la abundancia de casos que se catalogan como de origen "indeterminado".⁸

Otros autores plantean que si bien el TRALI ocurre con mayor frecuencia dentro de las 2 horas posteriores al inicio de la transfusión,^{3,8,12} se pueden comprobar pocos casos en los que, por condiciones particulares, este se desarrolla entre las 6 y las 72 horas luego de completarla, siendo llamados TRALI "diferido" o "tardío".¹³ De esta manera, el límite de 6 h establecido por el consenso canadiense puede dejar fuera algunos casos cuya patogenia está más relacionada con la presencia de modificadores de la respuesta biológica en el componente transfundido que con el ya conocido fenómeno inmunológico.¹⁴

EPIDEMIOLOGÍA

INCIDENCIA

Históricamente, la incidencia real del TRALI ha sido difícil de establecer debido a las diferencias en los criterios utilizados para definir los casos y al análisis en retrospectiva de los datos observacionales, lo cual los separa del contexto clínico preciso en el que ocurren.¹

Existe una tendencia al análisis de su incidencia de manera desglosada según los componentes implicados. Así, se señalan frecuencias tan altas como 1:432 unidades transfundidas (Uds) para las plaquetas obtenidas de sangre total¹⁰ y otras tan bajas como 1:173 000 Uds para los concentrados de eritrocitos (CE).⁶ Existen algunos componentes menos comunes a los cuales no se les han imputado casos de este tipo de reacción transfusional.^{6,9}

Las investigaciones prospectivas diseñadas para el estudio de este fenómeno no abundan.

En un gran estudio prospectivo realizado en los Estados Unidos durante 2009, se señaló una incidencia del TRALI de 0.81 cada 10 000 Uds o lo que es igual: 8.1 cada 100 000 Uds de componentes. Este estudio comprendió el uso de *vigilancia activa* sobre los receptores y utilizó el total de unidades transfundidas como referencia.¹⁵

Estos números parecen reflejar una frecuencia del fenómeno muy escasa, pero al confrontarlos con datos sobre la incidencia de otros riesgos no médicos de la cotidianidad, se ilustró de una mejor manera su repercusión sobre la población que fue analizada.¹⁶ Esto se llevó a cabo a través de otro trabajo que utilizó los datos del estudio prospectivo antes citado y estimó que el ciudadano norteamericano promedio tiene prácticamente las mismas probabilidades de desarrollar un TRALI que de morir en un accidente automovilístico, e incluso tiene más probabilidades de sufrir este tipo de daño pulmonar que de convertirse en víctima de un asesinato por arma de fuego o de morir en un accidente aéreo.¹⁶

Estos estudios plantean que el TRALI, si bien no es una reacción transfusional de las más frecuentes, tampoco es tan raro como se pudiera concluir con los datos emergidos de los estudios retrospectivos. Los datos de los estudios prospectivos sugieren que los sistemas de reportes pasivos pudieran estar subestimando grandemente el número real de casos de daño pulmonar por la transfusión.^{3,9,17}

La mortalidad para este síndrome, informada por sistemas de hemovigilancia de gran experiencia en su seguimiento, se estima generalmente entre el 5 y el 20 % del total de casos.^{6,18} Debemos señalar que estas estadísticas derivan de trabajos que han incorporado al análisis datos obtenidos antes de que, en la mayoría de estos esos países, se adoptaran medidas objetivas que no solo han hecho disminuir su incidencia sino también su letalidad. Actualmente existen series de pacientes entre los que no se informan fallecimientos por esta causa.¹⁹ Por otra parte, existen otros lugares en que se continúa señalando al TRALI como la principal causa de muerte asociada a la transfusión, por ejemplo, en los reportes para sistemas como la FDA (*Food and Drug Administration*) en los Estados Unidos.^{15,20}

COMPONENTES IMPLICADOS

El desarrollo de TRALI puede imputarse a la administración de casi todo tipo de componente sanguíneo (incluidos productos derivados de la colecta de células madre) y de algunos hemoderivados como las gammaglobulinas de uso endovenoso.^{3,21}

Tanto los estudios prospectivos como los retrospectivos coinciden en señalar a los componentes ricos en plasma como los de mayor riesgo de inducción del TRALI.^{3,8,9,22} Igualmente reconocen ciertos grupos de pacientes como población con un elevado riesgo de padecerlo debido a que sufren alguna condición médica predisponente.^{1,22}

La mayor imputabilidad se concentra en las transfusiones de plasma fresco congelado (PFC) y en las de concentrados de plaquetas obtenidas mediante tromboféresis (CPA) (1:31000 y 1:15 000 Uds, respectivamente). Le siguen en frecuencia otras modalidades del plasma y de concentrados plaquetarios obtenidos por distintos métodos.⁶

La aparición de este tipo de daño pulmonar tras la transfusión de CE es menos común al compararla con las anteriores y se ha señalado entre 1:173 000 y 1:2.86 millones de unidades.^{6,18} Esto guarda una relación directa con la cantidad de plasma del componente, pues los CE no desleucocitados conservan alrededor de 50 mL o menos del plasma del donante. No obstante, en estudios que han abordado especialmente este aspecto, se ha demostrado que cantidades tan pequeñas como 20 mL de plasma son suficientes para disparar el daño pulmonar en un contexto fisiopatogénico que lo favorezca.^{3,22}

En la actualidad existen evidencias de una reducción significativa de la incidencia del TRALI en relación con estos componentes ricos en plasma en aquellos países que han adoptado medidas de prevención, entre las que se destaca la utilización de plasma proveniente exclusivamente de donantes masculinos.¹⁹

En cuanto a componentes especiales implicados se ha informado que el TRALI no se ha relacionado en ningún caso con la transfusión de plasma de *pool* tratado con solvente/detergente (S/D Plasma) como método de inactivación viral. Lo mismo ocurre en el caso de las transfusiones a base de concentrados de plaquetas obtenidos de *pool*.^{6,9,18} Estos dos componentes, específicamente, a pesar de ser ricos en plasma, poseen condiciones inherentes a su procesamiento que modifican su potencial de riesgo como generadores de daño pulmonar.

Se plantea que durante su elaboración los anticuerpos presentes sufren una redilución de aproximadamente 500 veces, lo cual reduce su potencial patogénico.⁹ Algunos trabajos señalan frecuencias muy bajas de TRALI con estos componentes (0 casos en más de 200 000 Uds.).^{6,9}

Se plantea que el lavado de los CE almacenados reduce la capacidad movilizadora de neutrófilos y en algunos modelos murinos experimentales previno la aparición del TRALI.²³ No obstante, no está establecido si este proceder puede afectar, además, la capacidad de entrega de oxígeno a nivel capilar⁹ y en la revisión realizada no se encontraron referencias a datos clínicos que analicen la relación directa entre la administración de CE lavados y TRALI entre los receptores de transfusiones.

POBLACIÓN DE PACIENTES CON RIESGO DE TRALI

Se ha demostrado una mayor incidencia de TRALI en grupos de pacientes con condiciones predisponentes a su desarrollo.^{1,15,17} Además, por lo general se trata de pacientes que demandan el uso de productos sanguíneos alogénicos como parte del arsenal terapéutico. Ambos elementos, al coexistir, condicionan la existencia de una población con particular riesgo de padecer un TRALI.^{1,15,17,24}

Cualquier paciente internado en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), aquellos críticamente enfermos y los sometidos a cirugías cardiovasculares se identifican retrospectivamente en un particular riesgo de sufrir este tipo de daño pulmonar.^{1,8,9,24,25}

Existen estudios prospectivos de cohorte que muestran una incidencia entre el 5 y el 8 % de TRALI entre los pacientes transfundidos en la UCI, con alrededor de uno por cada 100 Uds.^{9,17} Otros estudios que analizan este mismo fenómeno informan hasta el 29 % de aparición de esta complicación entre pacientes con enfermedad

hepática terminal que son admitidos por sangrado gastrointestinal.²⁴ Algunas otras situaciones de riesgo incluyen también: malignidades hematológicas, pacientes en los que se utiliza la transfusión masiva, pacientes en estado séptico (sobre todo aquellos sometidos a apoyo ventilatorio mecánico), entre otras. En todas ellas se confirma la asociación con componentes ricos en plasma.²⁵

Paciente obstétrica: ¿otra población blanco del TRALI?

Los datos publicados sobre la incidencia del TRALI en ginec obstetricia son escasos. Algunos autores europeos consideran que el uso de productos sanguíneos en dicho contexto es comparativamente menor al representar solo el 0,7 % de los receptores.⁶ Aun así, la hemovigilancia francesa halló una incidencia de TRALI más elevada que la esperada (15 %) entre esta población de pacientes.⁶

Algunos estudios en Cuba analizaron el desarrollo de SDRA en las pacientes obstétricas graves admitidas en la UCI, e informaron una incidencia significativamente mayor a la reportada internacionalmente.^{26,27} En ellos se señaló la asociación del SDRA/DPA con varios factores de riesgo. Los tres primeros lugares los ocuparon la presencia de sepsis obstétrica o puerperal, la enfermedad hipertensiva del embarazo y las hemorragias.^{26,27}

En el manejo de este tipo de pacientes con frecuencia se demandan transfusiones; sin embargo, en los trabajos revisados no se analizó la posibilidad de asociación entre las transfusiones utilizadas y la aparición del DPA.

¿Tendrá el desarrollo de TRALI alguna influencia en la mayor incidencia de SDRA/DPA encontrada entre estas pacientes? ¿Son nuestras pacientes obstétricas blanco de un uso excesivo de transfusiones que puedan hacerlas más susceptibles al desarrollo de un TRALI? Para responder ambas preguntas habría que realizar estudios diseñados especialmente a este grupo de pacientes que incluyan la posible relación temporal entre la aparición del DPA y el acto transfusional, el tipo de componente e incluso, la posible relación con su letalidad. Además, habría que tener en cuenta la manera en que nuestros médicos utilizan las transfusiones y la percepción que puedan tener sobre la aparición de los distintos eventos adversos asociados a su uso. En la revisión realizada no se encontró ningún trabajo de autores nacionales con estas características.

Las prácticas transfusionales como riesgo

Un pequeño estudio realizado en un hospital general cubano abordó el nivel de conocimientos sobre las reacciones adversas de la transfusión, entre distintos especialistas que habitualmente hacen uso de ella. Sus resultados alertan sobre la posible coexistencia de un uso inapropiado de las transfusiones y una baja percepción de riesgo de sus complicaciones entre profesionales de los centros hospitalarios.²⁸ Este hallazgo se repite en investigaciones foráneas y puede contribuir, tanto a la mayor posibilidad de generación de TRALI como a su subdiagnóstico.^{6,9}

¿Cuál sería el resultado de un estudio más abarcador que incluyera la política transfusional seguida para distintos grupos de pacientes, así como el nivel de conocimientos sobre buenas prácticas y eventos adversos transfusionales, si se

practicara a nivel nacional? Es un asunto que vale la pena preguntarse, pues con el logro de un uso racional y eficaz de la sangre se obtendrían como resultado, una mayor disponibilidad de componentes y la disminución de reacciones transfusionales potencialmente graves, pero también potencialmente prevenibles, que pueden estar afectando negativamente la evolución de los pacientes.

Acerca de otros factores de riesgo para el desarrollo del TRALI

Ya se han mencionado circunstancias o condiciones que aumentarían significativamente la probabilidad de sufrir un daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión, tanto dependientes del receptor como del componente sanguíneo transfundido.^{15,17,22}

Un extenso estudio prospectivo de caso-control, basado en los datos provenientes de un sistema de vigilancia activa, identificó otros factores dependientes del receptor,²⁹ entre ellos:

- Niveles elevados de Interleucina 8.
- Antecedentes de cirugía cardiotorácica y de cirugía hepática.
- *Shock*.
- Picos elevados de presión durante la ventilación mecánica.
- Balance hídrico positivo.
- Alcoholismo.
- Tabaquismo.

La transfusión de plasma o sangre total proveniente de donante femenina y la presencia de altos títulos de anticuerpos (Ac) anti HLA-II y anti HNA, en presencia de su debida correspondencia antigénica en el receptor, implican un mayor riesgo de desarrollo del TRALI. Sin embargo, se plantea que los Ac anti HLA-I y aquellos HLA-II débiles o sin correspondencia antigénica en el donante, no se comportan como factores de riesgo.¹⁵

Existen investigaciones que no encontraron un mayor riesgo de desarrollo de TRALI en la transfusión de componentes eritrocitarios de largo tiempo de almacenamiento,²⁰ pero ello se contradice con lo planteado por otros autores quienes afirman que algunos lípidos bioactivos (ej: lisofosfatidilcolinas) 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, y aumentan su actividad movilizadora de neutrófilos a medida que se acercan a la fecha de caducidad.^{3,8,9,23,29}

Así, un paciente con daño en el endotelio vascular pulmonar mediado por neutrófilos tendría mayor riesgo de desarrollar un TRALI después 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. Esto está respaldado por la demostración de niveles más elevados de SCD40L en los componentes plaquetarios implicados en casos de TRALI que en los

tomados como controles.³⁰ Igualmente, se señala que en los CE no desleucocitados cercanos a su vencimiento, las concentraciones de esta sustancia se elevan hasta niveles comparables con los hallados en los CPA luego de 5 días de almacenamiento.^{29,31}

De cualquier manera, se requerirían estudios prospectivos controlados con series grandes de pacientes para confirmar o negar estas asociaciones,^{9,29} pues de hecho, muchos pacientes que experimentan un daño pulmonar agudo poco después de ser transfundidos, presentan además uno o varios factores clínicos con reconocida implicación en el desarrollo de un SDRA/DPA no transfusional.^{6,8,10,11}

Como resultado de ello, con mucha frecuencia se hace difícil determinar si la transfusión fue responsable o no del daño pulmonar^{1,3,9} sobre todo si el médico a cargo no logra sospechar el desarrollo del TRALI dentro de un conjunto de elementos clínicos que pueden parecer más relevantes y tras los cuales esta reacción transfusional se enmascararía cómodamente.

DIAGNÓSTICO, EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

El TRALI tiene una presentación clínica indistinguible de cualquier otro distrés respiratorio agudo, salvo por su relación temporal con el acto transfusional.^{3,8,10} Se plantea que con mayor frecuencia aparece entre la primera y la segunda hora de iniciada la transfusión^{1,3,8,12} y aunque algunos autores señalan la probable existencia de casos de TRALI "diferido" o "tardío",^{8,14,32} por lo general se acepta que este no aparece más allá de las 6 horas de transfundido el paciente.^{11,33}

Este síndrome incluye taquipnea de aparición aguda, secreción pulmonar espumosa, hipotensión (con menor frecuencia hipertensión), fiebre, taquicardia y cianosis. A la auscultación se revelan estertores pulmonares diseminados pero no se ausculta tercer ruido cardíaco o galope que haga sospechar la presencia de una sobrecarga hemodinámica;³⁴ tampoco existe ingurgitación de las venas yugulares. La presión venosa central y la presión en "cuña" de los capilares pulmonares resultan normales cuando se logran determinar.^{3,8,13,34}

Estos últimos hallazgos "negativos" constituyen datos importantes para distinguirlo de la sobrecarga de volumen relacionada con la transfusión (TACO, en inglés) así como con la insuficiencia cardíaca relacionada con sobrecarga volumétrica de cualquier otro origen.^{3,8,34,35} En algunas situaciones, este ejercicio de diferenciación clínica será más difícil al coexistir ambos elementos (TRALI + sobrecarga de volumen o TACO).³

Un elemento al que se le atribuye cierto valor diferencial es el péptido natriurético-B (BNP),^{3,32,35} que se comporta como marcador bioquímico de sobrecarga de volúmenes y presiones. Este péptido se libera en los ventrículos cardíacos en respuesta a cambios en la presión intracavitaria cuando se desarrolla una insuficiencia cardíaca. Se señala que niveles de BNP < 150 pg/mL son sugestivos de TRALI, mientras que valores mayores corresponderían con el TACO y mayores de 250 pg/mL plantearían una insuficiencia cardíaca congestiva.³² En un paciente recién transfundido, hallar un nivel absoluto de BNP por encima de los 100 pg/dL con una razón BNP postransfusional/BNP pretransfusional mayor de 1.5 hace descartar al TRALI como causa del daño pulmonar agudo.^{3,35}

La aparición relativamente súbita de infiltrado bilateral "algodonoso" en la radiografía antero-posterior simple de tórax tampoco es privativa del TRALI.^{12,13,34} Por ello, su diagnóstico se basará en un conjunto de elementos clínicos, radiológicos y hemogasométricos sobre la base del descarte del resto de las posibles causas del DPA.

Los estudios de laboratorio clínico tampoco aportan elementos distintivos. Se menciona la presencia de leucopenia con neutropenia transitoria, acompañada o no de monocitopenia e hipocomplementemia durante la fase aguda de este tipo de daño pulmonar.^{11,34,36}

A la caza del TRALI inmune

Los estudios inmunohematológicos pueden apoyar fuertemente el planteamiento del TRALI de origen inmune en medio de un contexto clínico confuso. La limitación de su utilidad radica en que sus resultados no se obtienen en el momento del evento clínico.³ Por tanto, son la confirmación retrospectiva de un cuadro que la mayoría de las veces ya fue rebasado en días o incluso semanas atrás.

Estos estudios incluyen la demostración de Ac anti HLA-I/II y anti HNA en el suero de los donantes de los componentes transfundidos y a la vez, la presencia de los antígenos correspondientes en el receptor.^{3,6,15,37} Su mayor utilidad se manifiesta en el área investigativa y en los análisis retrospectivos realizados por muchos sistemas de hemovigilancia, por lo que se toman muy en cuenta e incluso se incorporan a manera de complemento de los criterios confirmatorios de TRALI.^{6,18,38,39}

La mayor parte de estos exámenes utilizan la pesquisa de Ac anti HLA Clase I y II así como de Ac anti HNA, fundamentalmente en donantes mujeres, a través de distintas técnicas. La mayoría utiliza métodos serológicos convencionales como la prueba de microlinfotoxicidad.⁶ Más recientemente se ha empleado *kits* de detección multiantigénica para la pesquisa y luego una prueba monoantigénica clase I o II para determinar la especificidad, basado en la utilización de microesferas magnéticas recubiertas con antígeno único HLA. Son menos los que para estos fines pueden utilizar técnicas de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) en fase sólida o de secuenciación específica por reacción en cadena de la polimerasa (PCR).^{6,9} Igualmente, la pesquisa para Ac anti HNA puede realizarse serológicamente con poblaciones de granulocitos seleccionados por su fenotipo o puede realizarse su tipaje mediante PCR.^{6,18}

Distintos seguimientos prospectivos sobre resultados de la transfusión sugieren que los Ac anti HLA raramente causan TRALI,^{39,40} lo cual coincide de cierta manera con lo hallado por Toy y col en un estudio prospectivo controlado.¹⁵ Teniendo en cuenta lo anterior, es posible que diferir a todos los donantes positivos para Ac anti HLA resulte en una pérdida innecesaria de donantes.⁹ En contraste con ello, el hallazgo de Ac anti HNA, en particular el antígeno HNA-3a(5b), se ha asociado con el desarrollo de casos severos de TRALI.^{9,33,39,41}

No obstante, más allá de la importancia que como examen confirmatorio pueda dársele a la positividad de la pesquisa inmunológica al investigar el origen de un DPA que se sospecha relacionado con la transfusión, su negatividad no excluye del todo al TRALI debido a la posibilidad de desarrollar este tipo de daño pulmonar por mecanismos que no dependen de la interacción antígeno-anticuerpo.^{3,9,33}

Cuando no prima el mecanismo inmunológico

Las determinaciones de los niveles de sustancias biológicamente activas con capacidad movilizadora/activadora de neutrófilos y plaquetas, pudieran tener alguna utilidad en los casos de TRALI no mediados inmunológicamente. La presencia de altos niveles de modificadores de la respuesta biológica se asocia con la capacidad para desencadenar el daño pulmonar.^{3,8,9,23,29} Hasta el momento, debido a su complejidad y escasa disponibilidad, su utilización está restringida al área investigativa.^{3,42}

En nuestro medio, un médico con alto nivel de alerta sobre la posibilidad del TRALI podría incrementar su sospecha si la aparición del DPA guarda relación con la transfusión de componentes sanguíneos muy cercanos a su fecha de expiración, dada la demostrada acumulación de sustancias bioactivas en este tipo de productos.^{8,9,29,30}

Actualmente, la poca accesibilidad de manera universal, tanto a las técnicas inmunológicas más avanzadas y eficaces, como a las de detección de sustancias modificadoras de la respuesta biológica, impide su uso rutinario en la pesquisa a donantes, receptores y productos sanguíneos. Esto constituye la principal debilidad que limita su innegable potencial como herramientas diagnósticas, investigativas y preventivas.

Evolución y pronóstico

Existen casos leves de TRALI que evolucionan muy favorablemente y se recuperan de manera espontánea e inadvertida en cuestión de pocas horas.^{3,6,8,13} Estos casos, por lo general, no cumplen con los criterios emitidos por los grupos de consenso y la mayor parte de ellos escapa al diagnóstico y quedan incluidos en la gran "porción sumergida" del *iceberg* del subdiagnóstico del TRALI.^{3,6,8}

La evolución y el pronóstico del paciente que sufre un TRALI clínicamente reconocible estarán muy relacionados con aspectos como la gravedad del cuadro. A su vez, dicha gravedad queda básicamente definida por la presencia de una hipoxemia severa o la ausencia de esta, por la necesidad de asistencia ventilatoria mecánica y por el estado previo del paciente.^{6,33}

Desde el estudio publicado en 1985 por Popovski y col,⁵ se acepta que alrededor del 70 % de los pacientes que desarrollan un TRALI necesitarán algún tipo de soporte ventilatorio.³ De ellos, la mayoría recibirá apoyo ventilatorio de manera invasiva con la subsecuente admisión en una UCI, en caso de que no estuviese en ella desde antes de la aparición del cuadro.^{8,9,13} Los casos menos complejos resuelven rápidamente; se plantea que el pronóstico en general es mejor en los casos de TRALI que en los casos con SDAR/DPA de otra causa.⁶ No obstante, esto último no parece cumplirse para los pacientes críticamente enfermos, pues se ha estimado una disminución de la sobrevida en los que desarrollaron TRALI al compararlos con el resto de los controles transfundidos.⁶

El sistema de vigilancia francés señaló una mortalidad de alrededor del 7 % en casos de este tipo de DPA, contrastante con otras más altas encontradas por otros sistemas europeos con alrededor del 20 %.¹⁸ Debemos señalar que estas cifras

disminuyeron luego de la aplicación de medidas preventivas y existen reportes actuales de esos mismos sistemas de vigilancia donde se ha alcanzado mortalidad nula imputable al TRALI.^{19,43}

En síntesis:

- El TRALI constituye un problema clínico relevante para ciertos grupos de pacientes y les aporta una morbilidad y mortalidad sustanciales.
- La heterogeneidad en la estadística de sus principales variables y la baja percepción del riesgo entre los profesionales conllevan a su no reconocimiento clínico. Esto gana mayor relevancia cuando ocurre en pacientes altamente susceptibles a su desarrollo (críticos, politraumatizados, posquirúrgicos, oncológicos, maternas graves, etc.) pero en los que, por su condición clínica, el evento se asume como un SDRA/DPA de otra naturaleza. Esta suma de factores resulta en un subregistro de los casos de TRALI.
- La presencia de condiciones proinflamatorias incrementa la susceptibilidad a padecerlo. De ahí que haya crecido la importancia de estos factores en la explicación de una mayor incidencia dentro de poblaciones específicas de pacientes, como los críticamente enfermos.
- Su diagnóstico es eminentemente clínico y la pesquisa para anticuerpos antileucocitarios o sustancias modificadoras de la respuesta biológica tiene limitaciones que le restan impacto a su utilización como herramienta diagnóstica.
- Tal vez sería posible obtener algún beneficio de la implementación de una terapia transfusional más restrictiva y particularizada, "a la medida" de aquellas poblaciones de pacientes con un umbral más bajo para el desarrollo de DPA secundario a la transfusión.
- Existen alternativas, generalmente más costosas, que al limitarlas únicamente a pacientes más susceptibles pudieran ser factibles, por ejemplo: el uso del S/D plasma, la utilización preferencial de productos "frescos" o lavados, el uso de plaquetas escogidas de donante masculino o previamente negativo para la pesquisa de Ac, entre otras.
- Limitar el uso inapropiado de la transfusión (universalmente extendido) y elevar la percepción de riesgo entre los médicos, son las medidas menos costosas pero a largo plazo más efectivas para la reducción de su incidencia y llevan implícito el abordaje preventivo del problema.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Benjamin RJ. Tracking TRALI in target populations. *Blood*. 2011;117(16):4163-4. doi: 10.1182/blood-2011-03-338913.

2. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;2:319-23.
3. 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.
4. 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.
5. Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenic consideration in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*. 1985;25:573-7.
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. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL. The American-European consensus conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3):818-24.
8. Añón JM, García de Lorenzo A, Quintana M, González E, Bruscas M. Lesión pulmonar aguda producida por transfusión. *Med Intens*. 2010;34(2):139-49. doi: 10.1016/i.medin.2009.03.007
9. Müller MCA, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a preventable syndrome? *Expert Rev Hematol*. 2012;5(1):97-106.
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. Carcano C, Okafor N, Martínez F, Ramírez J, Kanne J, Kirsch J. Radiographic manifestations of transfusion-related acute lung injury. *Clin Imaging*. 2013 Nov-Dec;37(6):1020-3. doi: 10.1016/j.clinimag.2013.06.008
13. Moore SB. Transfusion-related acute lung injury (TRALI). Clinical presentation, treatment and prognosis. *Crit Care Med*. 2006;34(5):114-7.
14. Marik PE, Corwin HL. Acute lung injury following to transfusion: Expanding the definition. *Crit Care Med*. 2008;36:3080-4.
15. 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.

16. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al; for the Clinical Transfusion Medicine Committee of the AABB. Red Blood Cell Transfusion; A Clinical Practice Guideline From the AABB. *Ann Intern Med*. 2012;157(1):49-58.
17. Gajic O, Rana R, Winters J, Yilmaz M, Mendez JL, Rickman OB, et al. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case control study. *Ann J Respir Crit Care Med*. 2007;176:886-91.
18. Keller-Stanislawski 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.
19. 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;102:317-323. doi:10.1111/j.1423-0410.2011.01556.x.
20. Shaz BH. Giving TRALI the one-two punch. *Blood*. 2012;119(7):1620-1. doi:10.1182/blood-2011-12-395897.
21. Rizk A, Gorson KC, Keney L, Weinstein R. Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. *Transfusion*. 2001;41:264-8.
22. 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.
23. 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;13(1):92-103.
24. 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.
25. 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.
26. Sánchez Padrón A, Sánchez Valdivia A, Fernández Morín J. Distrés respiratorio agudo y embarazo: algunos aspectos de interés. *Rev Cubana Obstet Ginecol [revista en la Internet]*. 2006 Dic [citado 2014 Feb 09];32(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2006000300003&lng=es
27. Catanzarite V, Willms D, Wong D, Landers C, Cousins L, Schrimmer D. Acute respiratory distress syndrome in pregnancy and the puerperium: causes, course and outcome. *Obstet Gynecol*. 2001;97(5):760-4.

28. Pérez Zamora LR, Montero Alvarez R, Martín Pérez R. Nivel de conocimientos sobre la transfusión en médicos de las especialidades quirúrgicas del Hospital General de Morón "Roberto Rodríguez Fernández". *MediCiego* [revista en la Internet] 2007[citado 2014 Feb 09]; 13(1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol13_01_07/articulos/a14_v13_0107.htm
29. Stronceck DF. Hot on the trail of TRALI. *Blood*. 2006;108(7):2136-7. doi:10.1182/blood-2006-07-034736.
30. 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.
31. 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.
32. Haji AG, Sharma S, Vijaykumar DK, Paul J. Transfusion related acute lung injury presenting with acute dyspnoea: a case report. *J Med Case Rep*. 2008;2:336. doi:10.1186/1752-1947-2-336.
33. Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: emerging importance of host factors and implications for management. *Expert Rev Hematol*. 2010;3(4):459-67.
34. Silliman CC, Ambruso DR, Boshkov LK. Transfusion-related acute lung injury. *Blood*. 2005;105:2266-73. doi:10.1182/blood-2004-07-2929.
35. Zhou L, Giacherio D, Cooling L, Davenport RD. Use of B-natriuretic peptide as diagnostic marker in the differential diagnosis of transfusion-associated circulatory overload. *Transfusion*. 2005;45:1056-63.
36. Nakagawa M, Toy P. Acute and transient decrease in neutrophil count in transfusion-related acute lung injury: cases at one hospital. *Transfusion*. 2004;44:1689-94.
37. Murphy MF, Navarrete C, Massey E. Donor screening as a TRALI risk reduction strategy. *Transfusion*. 2009;49:1779-82.
38. 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
39. 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.

40. 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.
41. Davoreen 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.
42. 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.
43. 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.

Recibido: 7 de julio de 2014.

Aceptado: 26 de agosto de 2014.

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