



## Caso 3-2018:

### Lesión pulmonar aguda post transfusional: reporte de caso y revisión de bibliografía

Recibido: 18/05/2018

Aceptado: 15/07/2018

<sup>1</sup> Granados Alvarado Laura

<sup>2</sup> Rojas Chávez Alejandro

<sup>3</sup> Rojas Sáurez Rafael

<sup>1</sup> Médico General. Unidad Nacional de Quemados. Hospital San Juan de Dios

<sup>2</sup> Médico General

<sup>3</sup> Médico Asistente Especialista Medicina Interna y Hematología. Hospital San Juan de Dios

#### Resumen

Se reporta caso de una paciente femenina de 59 años quien ingresó al Servicio de Cirugía Plástica del Hospital San Juan de Dios, por historia de quemadura de tercer grado que afectó el 25% del área corporal total, quien a las 48 horas post transfusión de glóbulos rojos empacados presentó cuadro de disnea asociado a hipotensión que requirió uso de ventilación mecánica y vasopresores. Posterior a un realizar un diagnóstico diferencial exhaustivo, se cataloga como lesión pulmonar aguda post transfusional (TRALI)

#### Abstract

We reported a case of a 59 year-old female patient which was admitted in the Plastic Surgery Department of San Juan de Dios Hospital due to third degree burns that affected 25% of total body surface. After 48 hours of a red blood cell transfusion, the patient started with dyspnea and hypotension which required mechanical ventilation and vasopressors. After considering other causes, the most probably diagnosis was transfusion-related acute lung injury (TRALI).

#### Palabras clave

Lesión pulmonar aguda post transfusional; transfusión sanguínea; neutrófilos. Fuente MeSH

#### Key words

Transfusion-related lung acute injury, blood transfusion, neutrophils. Source MeSH

## Introducción

La lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión, o TRALI por sus siglas en inglés, es una patología la cual se clasifica dentro de las complicaciones de tal procedimiento [1]. Se caracteriza por un cuadro de distrés respiratorio agudo, edema pulmonar bilateral e hipoxemia en el paciente, siendo una complicación poco conocida, en especial al transfundir concentrados eritrocitarios, plasma fresco, productos de aféresis y concentrados plaquetarios [1,2].

Fue descrita por primera vez en 1983 por Popovsky, quien refirió que los pacientes presentaban insuficiencia respiratoria, hipoxemia e hipotensión arterial asociado con el empleo de productos sanguíneos [2,3]. Esta afección también se ha conocido como reacción de hipersensibilidad pulmonar, edema pulmonar alérgico y reacción pulmonar por leucoaglutinina [1].

El primer caso donde se describió una posible relación entre una transfusión y una lesión pulmonar aguda que concluyó con la muerte del paciente fue en 1951 por Barnard y en 1957 se estudió por primera vez la patogénesis de esta enfermedad al infundir en un individuo sano una cantidad de aglutininas y desarrollar infiltrados pulmonares bilaterales [1,4]. Sin embargo, fue hasta 1985 cuando Popovsky realizó un estudio de 36 pacientes, y a partir de éste, la lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión fue considerada una patología diferente y específica [1].

El objetivo principal de este artículo es dar a conocer un caso de lesión pulmonar aguda secundario a transfusión que se presenta y diagnostica en la Unidad Nacional de Quemados del Hospital San Juan de Dios entre los meses de octubre y diciembre del 2016 y recalcar la importancia de conocer esta patología para utilizar medidas de prevención para disminuir los casos y procurar un manejo y tratamiento oportuno.

## Caso Clínico

Paciente femenina de 59 años, hipertensa, que ingresó al Servicio de Cirugía Plástica y Unidad de Quemados, con historia de una quemadura por fuego directo, secundario a un cortocircuito en su casa. La paciente ingresa con tubo endotraqueal para protección de la vía aérea. Presentaba quemaduras de tercer grado en espalda y ambos miembros superiores que sumaron

un total de 25% de superficie corporal. Se realizaron algunos estudios complementarios donde no se evidenciaron quemaduras de la vía aérea.

Se llevó en múltiples ocasiones a lavados quirúrgicos y desbridaciones, presentó sepsis por *P. aeruginosa* en tejidos, sin embargo, no asoció bronconeumonías ni patologías pulmonares asociadas.

Durante su evolución intrahospitalaria, se documentó: una hemoglobina en 8.3 mg/dl, razón por la cual se decidió transfundir concentrados eritrocitarios. Se realizan exámenes pre transfusionales de rutina.

Aproximadamente 20 min posterior al inicio de la transfusión, la paciente inició con disnea, sudoración excesiva, hipotensión y taquicardia. No se observó rash cutáneo en ese momento. Se solicitó valoración médica y se anota que ante la ausencia de reacción alérgica transfusional se debe continuar con la transfusión.

A las 48 horas aproximadamente la paciente inició con disnea, desaturación súbita (SaO<sub>2</sub> de 90% con máscara reservorio al 100%), diaforesis, taquicardia e hipotensión, por lo cual se debió proceder a colocar un tubo endotraqueal y ventilación mecánica, pseudoanalgesia e inotrópicos, llegando a requerir manejo por parte de Cuidados Intensivos.

El electrocardiograma mostró taquicardia sinusal sin otras arritmias o alteraciones en la conducción. Se realizan estudios complementarios de proBNP y angioTAC con los cuales se descarta shock cardiogénico y tromboembolismo pulmonar.

La radiografía de tórax demostró la presencia de infiltrados pulmonares bilaterales que se corroboran con la tomografía. Con todos los datos anteriores se cataloga como Lesión Pulmonar Aguda Asociada a Transfusión

## Discusión

El TRALI es una patología que se ha venido reconociendo de forma cada vez más frecuente como una complicación de las transfusiones, llegando a ser una de las principales causas de morbimortalidad asociada a tal procedimiento. Incluso, se ha estimado que puede catalogarse dentro de las tres primeras causas de muerte asociadas al uso de hemoderivados [4] Se pueden reconocer tres formas o variantes, correspondientes a: TRALI como tal, TRALI posible y TRALI diferido [5].

### Definiciones

La lesión pulmonar aguda post transfusional o TRALI, se define como aquel síndrome que es de inicio agudo, usualmente en un periodo menor a 6 horas post transfusión, caracterizado por un cuadro de distrés respiratorio, hipoxemia y edema pulmonar bilateral, y cuyo origen no sea cardiogénico ni provocado por causas pulmonares previas [4-6]. Sin embargo, debido al aumento de casos y al estudio de ésta patología se han realizado diferentes consensos para determinar el cuadro clínico de estos pacientes. Actualmente se considera que TRALI es la lesión pulmonar aguda relacionada a la temporalidad a la transfusión y deberá considerarse en todos los pacientes con insuficiencia respiratoria [1]

Existe una variante, que corresponde al TRALI diferido. Fue descrito por primera vez por Marik y Corwin quienes propusieron cambios en la definición basados en el tiempo [3]. De esta forma, se reconoce como TRALI diferido aquel episodio que cumple con la definición de TRALI, pero que se presenta en un lapso de 6 a 72 horas post transfusión [5].

El diagnóstico deberá considerarse en todos los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda post transfusión, basándose en los criterios del *National Heart, Lung, and Blood Institute consensus working group* (ver tabla 1) [5, 6]

■ **Tabla I.** Diagnóstico de TRALI

<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Inicio agudo</li> <li>■ Hipoxemia (PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub> &lt;300)</li> <li>■ Presencia infiltrados pulmonares</li> <li>■ Presión arterial pulmonar menor a 18 mmHg si fue medida</li> </ul>
En caso de no tener otros factores de riesgo para lesión pulmonar <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Inicio lesión pulmonar dentro de las primeras 6 horas post transfusión</li> </ul>
En caso de tener otros factores de riesgo para lesión pulmonar <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Relación temporal entre la transfusión y la lesión: 6 horas.</li> <li>■ Clínica sugestiva de TRALI no atribuible al otro factor de riesgo.</li> <li>■ Paciente estable previo a la transfusión.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ No existencia de lesión pulmonar previa</li> </ul>

Tomado de [5,6]

### Epidemiología

Se calcula que la incidencia de esta patología va del 0,08% a un 15%. Tal variedad se debe a la diversidad de síntomas, ausencia de marcadores o tests específicos que confirmen el diagnóstico [5]. En Norte América, la incidencia puede ir desde 1 por cada 10 000 habitantes a 1 en 100 000 habitantes, mientras que en Europa, los reportes de TRALI muestran incidencias que van desde 1,3 por cada 1 000 000 hasta 1 por cada 7 900 pacientes transfundidos [3].

Sin embargo, se conoce que los pacientes críticamente enfermos tienen mayor riesgo a sufrir TRALI, con aproximadamente 50 a 100 veces más posibilidades, en parte por el hecho de estar más expuestos a transfusiones.

Por ejemplo, 50-70% de los pacientes críticamente enfermos serán transfundidos y más común en pacientes que han estado en unidades de cuidados intensivos [5-9].

Pese a que se sospecha y diagnostica poco, puede llegar a alcanzar una mortalidad de 1 a 10%, aunque otras fuentes estiman que puede llegar a ser de hasta un 35% y siendo de las principales causas de muerte asociada a transfusiones, lo cual puede estar asociado a que no se reconoce con rapidez y por ende no se tiende a notificar [3-10].

■ Factores de riesgo

Están los factores asociados a los productos de la transfusión. De ellos los más importantes son que el producto a transfundir sea de una donante femenina, aún más si se trata de una donante múltipara debido al riesgo de aloinmunización por anticuerpos antileucocitarios. Además, grandes cantidades de anticuerpos ya sean anti-HNA o anticuerpos unidos al antígeno específico del HLA II son factores de riesgo para TRALI [8,10].

Otro factor de riesgo, es la cantidad de transfusiones. Entre mayor sea el número de transfusiones a las que se haya sometido al paciente, mayor el riesgo de desarrollar TRALI pues pueden ocasionar un mayor número de reacciones principalmente si son productos ricos en plasma como concentrados en plaquetas obtenidos de sangre total y plasma fresco congelado. , mientas que, con la gammaglobulina intravenosa y crioprecipitados el riesgo es mucho menor [8]. Se ha observado que con solo 10-20 ml de

plasma se puede generar una lesión pulmonar [11]. Pese no haber ningún estudio experimental, se ha descrito que la velocidad de la transfusión también afecta, pues a mayor velocidad, más rápido se alcanzará una concentración pico en plasma [10,11].

Existen otros factores de riesgo asociados a la condición del paciente. Entre ellos está: shock, principalmente de tipo séptico de foco pulmonar, pues activa las células inmunes y del endotelio. También, el consumo de alcohol al reducir los niveles de antioxidantes en pulmón. Otros incluyen cirugías hepáticas, fumado y antecedente de ventilación mecánica. Existen otros factores de riesgo para el desarrollo de una lesión pulmonar como lo son: antecedente de aspiración del contenido gástrico, coagulación vascular diseminada, contusión pulmonar, neumonía o una sobredosis de medicamentos que requiera manejo de UCI, fracturas de huesos largos o pelvis, antecedente de bypass coronario y quemaduras sin importar el porcentaje de superficie corporal afectada [7,8,10].

### **Fisiopatología**

La fisiopatología del TRALI se basa en la presencia de anticuerpos contra leucocitos o neutrófilos que reconocen al antígeno específico proveniente de los productos de transfusión lo que ocasiona una respuesta inflamatoria principalmente en el pulmón, provocando la disrupción de la barrera alveolo-capilar de forma reversible y ocasionado aumento de la permeabilidad capilar que produce salida de líquido rico en proteínas hacia el intersticio [6,12]. Si bien, los neutrófilos son de las principales células implicadas, se ha visto participación de monocitos y plaquetas [8].

Se ha propuesto un modelo, conocido como "two hit model", en el cual existen dos eventos los cuales como consecuencia llevan a la agresión pulmonar. El primero de los eventos, se considera que se da por algún factor de riesgo. Los principales que se han asociado son: cuadros infecciosos y cirugías recientes. Este primer evento provoca un estado pro inflamatorio a nivel de la vasculatura pulmonar al haber adhesión de neutrófilos [7,12]. Se han visto involucradas moléculas como IL-8, E-selectina y selectina derivada de plaquetas, donde la producción de éstas provoca la atracción de los neutrófilos hacia el capilar pulmonar, los cuales sufrirán cambios conformacionales que facilitarán la adherencia y activación de más neutrófilos hasta sobrepasar un

umbral preestablecido para cada paciente según factores de riesgo [5,7,12].

En cambio, el segundo evento se da con la transfusión propiamente. Es la agresión propiamente dicha del endotelio pulmonar por la liberación de radicales libres y de enzimas de los lisosomas de los neutrófilos ya activados, ya sea por la presencia de anticuerpos antileucocitarios o por lípidos bioactivos [3,12].

El segundo evento puede ser explicado por un mecanismo mediado por anticuerpos o no mediado por anticuerpos. En el caso de aquella que es mediada por anticuerpos, se debe a la transfusión pasiva de HLA o de antígeno neutrofílico humano provenientes del donador, donde la activación del neutrófilo se da al unirse el anticuerpo al antígeno expresado en la superficie del neutrófilo, o bien a las células endoteliales o monocitos para después activar al neutrófilo. En cambio, la no mediada por anticuerpos se da por la acumulación de mediadores inflamatorios debido al almacenamiento de productos para la transfusión como el plasma o células que han envejecido como eritrocitos, lo cual produce el acúmulo de lípidos activos, ligandos solubles del CD4 que van a llevar a la activación del neutrófilo [3,5].

Al final, ambos mecanismos llevarán a una vía común, donde los neutrófilos adheridos al capilar pulmonar liberarán radicales libres que dañarán las células endoteliales. Además, el aumento de concentraciones de IL-8 e IL-6 estimula la activación de más neutrófilos. Como resultado de todo este proceso inflamatorio, se produce un proceso de citotoxicidad mediada por neutrófilos a nivel de la vasculatura pulmonar, que migran del intersticio hacia el espacio aéreo por un aumento de la permeabilidad vascular, con la posterior lesión pulmonar debido al edema no cardiogénico [3,6,12].

### **Diagnóstico**

Un caso de TRALI muchas veces pasa sin ser reconocido, por lo que su diagnóstico requiere un gran índice de sospecha. El diagnóstico se basa en criterios clínicos, siendo los exámenes de laboratorio accesorios y útiles para descartar otras etiologías [9]. Al no ser reconocido con facilidad, muchas veces se confunde con sobrecarga de volumen de origen cardiogénico o síndrome de distrés respiratorio no asociado a transfusiones. En el caso de ser cuadros leves se llega a confundir con reacciones alérgicas o febriles [4].



Los síntomas se presentan principalmente entre 1-2 horas de haber iniciado la transfusión, aunque puede ser mayor. El síntoma más común es la disnea, incluso en casos muy severos puede cursar con una expectoración abundante, color rosado. A la exploración física lo más común el aumento de 1 a 2 °C de temperatura, la hipotensión, taquipnea o algún otro dato que pueda indicar hipoxemia. Además, puede encontrarse al paciente taquicárdico, cianótico y en raras ocasiones hipertenso [1,4,13]. A la exploración de los campos pulmonares es posible auscultar crépitos difusos y zonas de matidez [1].

Al realizar exámenes de laboratorio, los hallazgos son inespecíficos. Se puede observar leucopenia, la cual es transitoria y en 5-35% de los casos, los niveles se elevan posterior a la transfusión. Es posible encontrar trombocitopenia, hipocomplementemia y monocitopenia, aunque no se sabe con certeza que tan frecuentes son estos hallazgos [4,13]. También, es posible medir marcadores neurohormonales como lo son el proBNP y el BNP, cuya utilidad radica en distinguir causas cardiogénicas. En caso de medir el pro-BNP, los valores inferiores a 100 pg/ml son sugestivos de TRALI, mientras que al medir el BNP, aquellos valores que sean menores a 250 pg/ml harán sospechar el diagnóstico [13].

En estudios radiológicos, el hallazgo más común es la presencia de infiltrados bilaterales, sin embargo, en algunos casos, puede haber derrame pleural [1]. Por lo general, las anomalías radiográficas pueden persistir por hasta 7 días [14].

Para lograr diagnosticar un TRALI diferido, además del tiempo de instauración que es de hasta 72 horas, se deben tomar en cuenta los factores de riesgo del paciente. Además, aquellos pacientes que estuvieron en unidades de cuidados intensivos tienen más probabilidad de un TRALI diferido, mientras que quienes no estuvieron ingresados en dichas unidades cursarán con el cuadro clásico. La fiebre es rara en la presentación tardía, teniendo una resolución más lenta que el cuadro clásico donde ésta ocurre usualmente en un periodo de 48-96 horas. Por lo tanto, debido a que el cuadro tarda más en presentarse y a su vez en resolverse, cursa con más complicaciones la progresión a un síndrome fibroproliferativo o muerte con tasas de mortalidad de 35-45%, vs el 5-10% en la variante clásica [3,15].

Realizar un cuidadoso examen físico descartará la sobrecarga de volumen que, junto con la utilización del BNP y el ecocardiograma, ayudarán a eliminar del diagnóstico diferencial el edema agudo pulmonar cardiogénico [14]. Además de la sobrecarga de volumen, deberá hacerse diagnóstico diferencial con reacción transfusional por anafilaxia, sepsis bacteriana y reacción hemolítica inmediata [3,14].

Si bien, el diagnóstico es clínico, al momento de sospechar esta patología, se deben hacer pruebas de antígeno-anticuerpo para confirmarlo tomando en cuenta que pueden ser negativas ya que pudo haberse debido a lípidos activados [12].

### Tratamiento

No existe un tratamiento específico. Por lo general se basa en medidas de soporte, las cuales incluyen, oxígeno suplementario, fluido terapia, monitoreo hemodinámico e incluso vasopresores [2]. Se espera que con el manejo de soporte el paciente mejore en 48-96 horas [14].

Lo primero que se debe hacer en aquellos casos donde se sospeche suspender la transfusión e iniciar con medidas de soporte. El 70-90% de los pacientes requerirán oxígeno suplementario [5]. En los casos leves, basta con oxígeno por nasocánula, pero en casos más severos los pacientes incluso requieren ventilación mecánica asistida [12,13].

Si el paciente se encuentra hemodinámicamente inestable, se deben usar fluidos, aunque con cautela, pues un balance positivo es un factor de riesgo para agravar la lesión pulmonar. Se debe evitar el uso de diuréticos, mientras que los esteroides podrían ayudar a reducir el daño pulmonar al actuar sobre la activación de los leucocitos. Aunque la mayoría de la evidencia desaconseja su uso [3,8,13].

En pacientes con antecedente de TRALI se recomienda minimizar el uso de transfusiones. En caso necesario, se recomienda utilizar productos lavados, así como una adecuada identificación del riesgo del paciente y el tiempo de almacenaje de los hemoderivados. No obstante, quienes las requieran se recomienda el lavado del producto sanguíneo, así como catalogar adecuadamente al paciente de riesgo y ser más estrictos con el tiempo de almacenamiento de los productos sanguíneos [6,12].

## Referencias

1. Carillo Esper R, Leal Gaxiola P, Carillo Córdova LD, Carillo Córdova JR. Lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Med Int Mex.* 2009; 25(2):154-62
2. Hughes V. TRALI revisited. *Winter.* 2013; 44(1): e33-e36
3. Añón JM, García de Lorenzo A, Quintana M, González E, Bruscas MJ. Lesión pulmonar aguda producida por transfusión. *Med Intensiva.* 2010; 34(2):139-149
4. Goldman M, Webert KE, Arnold DM, Freedman J, Hannon J, Blajchman MA. Proceeding sofá consensus conference: Towards an under standing of TRALI. *TransfusMed Rev.* 2005; 19(1):2-31.
5. Vlaar A, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *Lancet.* 2013; 382(9896):984-94.
6. Bux J, Sachs U. The pathogenesis of transfusión-related acute lung injury (TRALI.) *Br J Haematol.* 2007; 136(6): 788-799
7. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, Ambruso DR, Holness LG, Kopko PM, 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(4):721-6.
8. Sayah DM, Looney MR, Toy P. Transfusion Reactions Newer Concepts on the Pathophysiology, Incidence, Treatment, and Prevention of Transfusion-Related Acute Lung Injury. *Crit Care Clin.* 2012; 28(3): 363-72
9. Siliman CC, Fung Y, Ball JB, Khan S. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): Current concepts and misconceptions. *Blood Rev.* 2009; 23(6): 245-55.
10. Wallis J. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): presentation, epidemiology and treatment. *Intensive Care Med.* 2007; 33 (Suppl 1): S12-S16.
11. Win N, Chapman CE, Bowles KM, Green A, Bradley S, Edmondson D, et al. How much residual plasma may cause TRALI? *Transfus Med.* 2008; 18(5): 276-80
12. Benson AB, Moss M, Silliman CC. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a clinical review with emphasis on the critically ill. *Br J Haematology.* 2009; 147(4): 431-43.
13. Ozier Y, Mertes PM. TRALI et TACO: diagnostic et prise en charge clinique des patientes. *Transfus Clin et Biol.* 2009; 16(2):152-158
14. Pandee U, Tanpowpong P, Thongpo P. A Teenage Girl with Acute Dyspnea and Hypoxemia during Red Blood Cell Transfusion. *Case Rep Pediatr.* 2016; 2016:1-3
15. Marik PE, Corwin HL. Acute lung injury following to transfusion: Expanding the definition. *CritCareMed.* 2008; 36(11): 3080-4.