

VI Conferència d'Experts de la Societat
Catalana de Medicina Intensiva i Crítica
(SOCMIC)
Gener de 2011

REACCIONES TRANSFUSIONALES

EMERGENTES: TRALI Y TRIM

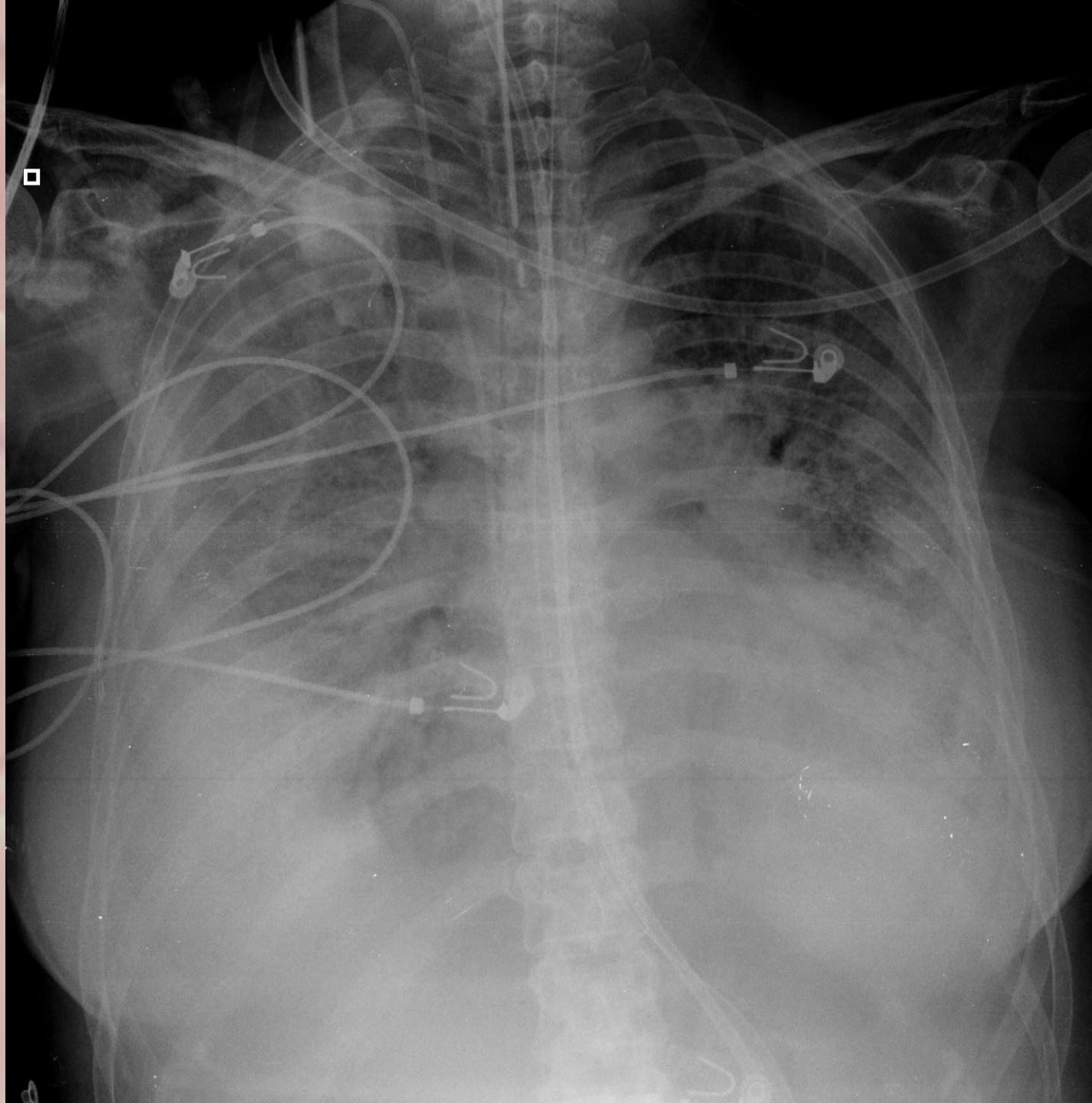


Dr. Xavier Peris

Unitat Postoperatòria de Cirurgia Cardíaca

Hospital General Universitari de la Vall d'Hebron

Barcelona



LESIÓN PULMONAR AGUDA PRODUCIDA POR TRANSFUSIÓN (TRALI)

INTRODUCCIÓN

- Término acuñado en 1985 por Popovsky y Moure.
- Incidencia estimada de 1/5000 transfusiones.
- Mortalidad atribuible entre 5 y 10%.
- Principal causa de muerte relacionada con la transfusión.
- Los pacientes críticos son la población más vulnerable.

TRALI

INTRODUCCIÓN

- Receptor, donante, hemoderivado y estrategia transfusional.
- Inmune (Ac anti HLA o Ac anti HNA).
- No inmune (*“Two-event model”*).
- Tratamiento de soporte.
- Prevención: selección de donantes, actuaciones en la fase de almacenamiento, estrategia transfusional restrictiva.

TRALI

DEFINICIÓ

Criterios para la definición de TRALI según el *National Heart, Lung and Blood Institute Working Group on TRALI (EE.UU; 2003)*.

Criterios de LPA (*American-European Consensus Conference on ARDS; 1994*)

1. Comienzo agudo.
2. Presión de oclusión de arteria pulmonar < 18 mmHg o sin evidencia de aumento de presión en aurícula izquierda.
3. Radiología de tórax con infiltrados pulmonares bilaterales.
4. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ independientemente del nivel de PEEP aplicado o $\text{SpO}_2 < 90\%$ respirando aire ambiente.

TRALI

DEFINICIÓ

Criterios adicionales para TRALI

1. Comienzo agudo en las primeras 6 horas desde el inicio de la transfusión de hemoderivados.
2. No existencia de LPA previa a la transfusión.
3. Se considera el diagnóstico de TRALI aún cuando exista un factor de riesgo alternativo para desarrollar LPA.
4. La transfusión masiva no debe excluir la posibilidad de TRALI.

Adaptado de Toy et al. (10) LPA: Lesión pulmonar aguda; TRALI: *Transfusion related acute lung injury*.

TRALI

DEFINICIÓN

Criterios para la definición de TRALI según el *Canadian Blood Service and Héma - Quebec (Canadá; 2004)*

Criterios de TRALI

1. Lesión pulmonar aguda LPA:
 - a) Comienzo agudo.
 - b) Hipoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ ó $\text{SpO}_2 < 90\%$ respirando aire ambiente).
 - c) Radiología de tórax con infiltrados pulmonares bilaterales.
 - d) Sin evidencia de aumento de presión en aurícula izquierda.
2. No existencia de LPA previa a la transfusión.
3. Aparición durante las primeras 6 horas desde el inicio de la transfusión
4. Sin relación temporal con otros factores de riesgo para el desarrollo de LPA.

TRALI

DEFINICIÓ

Posible TRALI

1. Lesió pulmonar aguda (LPA).
2. No existència de LPA prèvia a la transfusió.
3. Aparició durant les primeres 6 hores des del inici de la transfusió.
4. Relació temporal amb altres factors de risc per al desenvolupament de LPA.

Adaptado de Kleinman et al. (2) TRALI: *Transfusion related acute lung injury*.

TRALI

DEFINICIÓ

- Marik y Corwin (2008).
- TRALI clásica (durante las 6 primeras horas; TRALI inmune).
- TRALI diferida o tardía (entre 6 y 72 horas; TRALI no inmune).

TRALI

INCIDENCIA

- Plaquetas (sangre total o aféresis), sangre total, concentrado de hematíes, PFC, granulocitos, crioprecipitado, gammaglobulina.
- Diferentes criterios diagnósticos.
- Diferentes métodos de hemovigilancia.

TRALI

INCIDENCIA

- **Reino Unido. SHOT (*Serious Hazards of Transfusion*):**
De 1996 a 2007: 219 casos de 4.334 efectos adversos (5,1%). Año 2007: 24 casos de 571 efectos adversos (4,3%)
- **Canadá. Silliman y col. (*Blood 2003; 101: 454-462*):**
1/432 plaquetas por centrifugación (31.074; 72 casos TRALI; 0,23%).
1/1.224 plaquetas por aféresis (2.447; 2 casos TRALI; 0,082%).
1/4.410 concentrados de hematíes (66.161; 15 casos TRALI; 0,023%).
1/19.411 PFC (19.411; 1 caso TRALI; 0,0052%).
1/1.323 global (119.093; 90 casos TRALI; 0,076%).
- **España (*Informe anual 2004. Boletín SETS 2005; 57:17-24*):**
31 casos de TRALI de 1.325 efectos adversos (2,0%).
7 muertes atribuidas a la transfusión, de éstas, 6 fueron atribuidas a TRALI.
- **Banc de Sang i Teixits de Catalunya. Informe Hemovigilància 2005:**
4 casos de TRALI de 496 efectos adversos (<1%). No muertes por transfusión.

TRALI

INCIDENCIA

- En el paciente crítico la incidencia es mayor.
- Gajic y col. (*Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:886-91):
74 casos en 901 pacientes transfundidos (8,0%).
- Vlaar y col. (*Crit Care Med* 2010; 38: 771-778):
114 casos en 2.235 pacientes transfundidos (5,1%).

TRALI

FISIOPATOLOGÍA

- **Teoría inmune.**
- Anticuerpos antileucocitarios: antígenos del sistema HLA clase I y II, y aloantígenos neutrofílicos humanos (HNA-1a, HNA-1b, HNA-2a y HNA-3a).
- Ac anti-HNA-3a se han relacionado con casos graves.
- Mujeres multíparas y personas previamente transfundidas.
- 90% de casos de TRALI.
- TRALI inversa (6-10% de los casos de TRALI inmune).

TRALI

FISIOPATOLOGÍA

- **Teoría no inmune** o de dos eventos (*“two-event model”*) o hipótesis de la estimulación neutrofílica (*“neutrophil priming hypothesis”*).
- 10% de los casos de TRALI.
- Estimulación del PMN (SRIS: sepsis, politraumatismo, cirugía mayor).
- Activación del PMN por lípidos bioactivos (lisofosfatidilcolinas) y citoquinas proinflamatorias en hemoderivados.
- TRALI en pacientes con neutropenia (VEGF, Ag HLA clase II en el endotelio).

TRALI

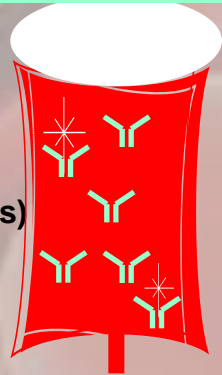
FISIOPATOLOGÍA

- Activación granulocitos (neutrófilos y monocitos).
- Liberación citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , IFN γ , PAF).
- Secuestro, “*rolling*”, adhesión firme y migración transendotelial.
- ROS y proteasas.
- Activación del sistema del complemento (quimiotactinas, anafilotoxinas, MAC).
- Daño microvascular.

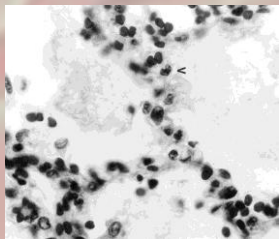
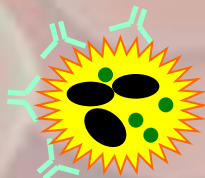
TRALI

TEORÍA INMUNE

Ac antileucocito
(múltiparas,
transfusiones previas)



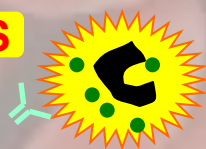
PMN



SEPSIS

AntiHLA
Anti-5b
Anti-NA
Anti-NB
C1,C3,C5

SRIS



TRAUMA

CIRUGÍA

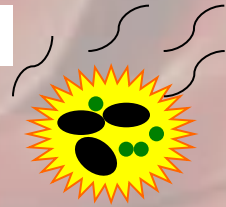
PAF
LPS
TNF, IL-1
IL-6
IL-8

TEORÍA NO INMUNE

Lípidos biológicamente
activos procedentes de
membranas celulares
(lisofosfatidilcolinas y
lípidos neutros)



PMN



Activación PMN

Degrانulation PMN
(LT, radicales O₂)

Lesión endotelial capilar pulmonar

Edema pulmonar

TRALI

DIAGNÓSTICO

- Alto índice de sospecha.
- Diagnóstico diferencial con TACO (*“Transfusion-Associated Circulatory Overload”*), reacción anafiláctica, reacción hemolítica o contaminación bacteriana.
- TRALI y TACO pueden coincidir.
- Dísnea, hipoxemia, infiltrados pulmonares en las primeras 6 horas del inicio de una transfusión.

TRALI

TRATAMIENTO

- Medidas de soporte habituales en LPA.
- Estrategias de ventilación protectora para evitar VILI (*“Ventilator-Induced Lung Injury”*).
- No existe tratamiento específico.
- Detener transfusión y remitir el hemoderivado al Banco de Sangre.

TRALI

PRONÓSTICO

- Mejor pronóstico que otros tipos de LPA.
- Ventilación mecánica frecuente (75%).
- Resolución en las primeras 96 horas.
- Mortalidad 5 - 10%.
- Causa más frecuente de muerte asociada a la transfusión.

TRALI

PREVENCIÓN

- Exclusión de donantes “implicados” en TRALI.
- Exclusión de mujeres multíparas.
- La posibilidad de desarrollar anticuerpos antileucocitarios aumenta con el número de embarazos.
- Densmore y col. (*Transfusion 1999; 39: 103-106*):
Ac anti HLA en 14,6% mujeres con 1-2 embarazos y 26,3% con ≥ 3 embarazos.
- Reducción del 30% en la disponibilidad de hemoderivados.
- ¿Screening de donantes mujeres multíparas?.

TRALI

PREVENCIÓN

- Acortamiento de los tiempos de almacenamiento.
- Leucorreducción de los productos hemáticos.
- Todos los Bancos de Sangre de Cataluña llevan a cabo LRU mediante filtrado pre-almacenamiento desde el año 2002.

TRALI

PREVENCIÓ

- Evitar transfusiones innecesarias (sobre todo en paciente crítico / TRALI no inmune).
- Encuesta nacional de SEMICYUC (2009):
Transfusión según protocolo en 4,8% de UCIs. Media de transfusión en 82% de UCIs era 2-4 CH.
- Alternativas farmacológicas y no farmacológicas
(Documento “Sevilla” de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica).

INMUNOMODULACIÓN RELACIONADA CON LA TRANSFUSIÓN (TRIM)

INTRODUCCIÓN

- 1. Transmisión o reactivación de agentes infecciosos (CMV, HTLV-I/II, EBV, TTV, SEN-V).**
- 2. Efectos adversos mediados inmunológicamente:**
 - Reacciones transfusionales febriles no hemolíticas (FNHTRs).
 - Refratariedad a la transfusión de plaquetas.
 - Aloinmunización frente a antígenos eritrocitarios.
 - Enfermedad del injerto frente al huésped (TAGVHD).
 - Enfermedades autoinmunes y conectivopatías.
 - TRALI.
 - Inmunosupresión (tolerancia a aloinjertos, recidiva tumoral, infecciones postoperatorias, infecciones nosocomiales en pacientes críticos).

Inmunoactivación e inmunosupresión relacionadas con la transfusión: TRIM (“*Transfusion- Related Immunomodulation*”).

TRIM

FISIOPATOLOGÍA

- Disminución ratio linfocitos T helper / linfocitos T supresores.
- Disminución actividad células NK.
- Defectos en la presentación antigénica a los LT por parte de las DAPC.
- Moléculas bioactivas en el sobrenadante (histamina, proteína eosinófila catiónica, proteína eosinofílica X, mieloperoxidasa, PAI 1, citoquinas proinflamatorias).
- Microquimerismo (compatibilidad HLA-DR, persistencia de leucocitos y DAPC del donante en el receptor).

TRIM

INFECCIONES NOSOCOMIALES

- **Edna y Bjerkeset (*J Trauma 1992; 33: 659-661*):**
 - 484 pacientes traumáticos.
 - Odds ratios corregidos para infección de 1,6 (95% CI, 0,7-3,7) para 1 a 4 CH, y de 6,4 (95% CI, 2,3-18,3) para > 4 CH.
- **Vamvakas y Carven (*Transfusion 2002; 42: 107-112*):**
 - 416 pacientes sometidos a cirugía de by-pass coronario.
 - 64 pacientes desarrollaron neumonía o infección de la herida quirúrgica.
 - Media + DE: 957 ± 181 mL versus 321 ± 40 mL.

TRIM

INFECCIONES NOSOCOMIALES

– **Taylor y col. (Crit Care Med 2002; 30: 2.249-2.254):**

- Análisis retrospectivo de 1.717 pacientes en 2 años.
- Tasa de infección nosocomial más alta en pacientes transfundidos (15,4% vs 2,9%; $p < 0,005$).
- Cada CH aumentaba el riesgo por un factor de 1,5.
- Mayor estancia en UCI y hospitalaria.
- Mayor mortalidad.

– **Taylor y col. (Crit Care Med 2006; 34: 2.302-2.308):**

- Estudio observacional prospectivo entre agosto 2001 y junio 2003 (n = 2.085).
- Transfusión en 21,5%.
- Infección nosocomial post-transfusional en 14,3% vs 5,8% ($p < 0,001$).
- Análisis multivariante: número CH transfundidos.
- Estancia (UCI y hospital) y mortalidad mayores en pacientes transfundidos.
- LR disminuye la incidencia de infección nosocomial (9,3% vs 15,9%; $p = 0,09$).

TRIM

LEUCORREDUCCIÓ

- Estudios prospectivos ofrecen resultados contradictorios.
- Hebert y col. (*JAMA 2003; 85: 171-178*) comunican una reducción de mortalidad hospitalaria tras instaurar un programa de LRU en Canadá.
- LR pre-almacenamiento vs LR post-almacenamiento.
- Cifra < 1×10^6 leucocitos por unidad.
- Terapia transfusional crónica, antecedentes de FNHTRs, seronegativos para CMV, cirugía oncológica, cirugía cardíaca.

TRALI Y TRIM

CONCLUSIONES I

- Dado el exceso de morbi-mortalidad asociado a las estrategias transfusionales no restrictivas (TACO, riesgo de transmisión o reactivación de agentes infecciosos -sobre todo virus- y las reacciones transfusionales aquí comentadas, eso es, TRALI y TRIM), deberían reevaluarse sin demora los protocolos actuales de transfusión en pacientes críticos.

TRALI Y TRIM

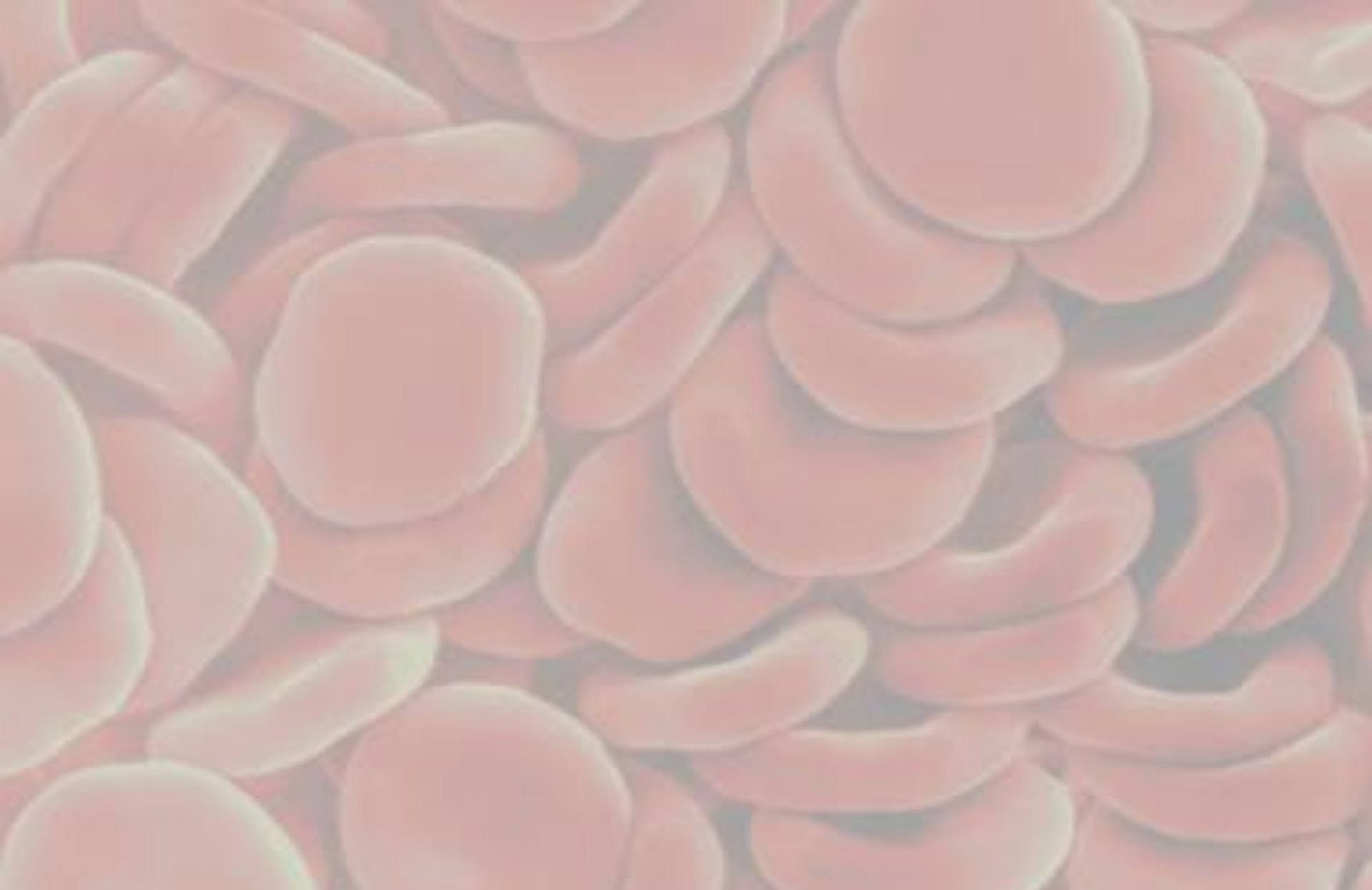
CONCLUSIONES II

- Una estrategia transfusional restrictiva (basada en la disminución del umbral de transfusión de CH y en la implementación de alternativas farmacológicas y no farmacológicas a la transfusión) junto a la LRU pre-almacenamiento, reducirían los efectos adversos asociados a la transfusión de sangre, tanto autóloga como alogénica.

TRALI Y TRIM

CONCLUSIONES III

- Queda por establecer el beneficio de la sangre fresca leucodepleccionada (p. ej. <15 días) comparado con sangre vieja leucodepleccionada (p. ej. >15 días). Sin embargo, el mayor dilema no se establece entre la utilización de sangre fresca o vieja, o entre la utilización de productos leucorreducidos o no leucorreducidos, sino entre transfundir sangre almacenada o, simplemente, no transfundir.



VI Conferència d'Experts de la Societat Catalana de Medicina Intensiva i Crítica (SOCMIC)
Gener de 2011