

Lesión pulmonar aguda por inmunoglobulina y transfusión de plaquetas. Caso de medicina crítica en obstetricia

José Antonio Viruez Soto,* Carla María Vallejo Narváez,* Carlos Briones Vega,‡
Jesús Carlos Briones Garduño,§ Manuel Antonio Díaz de León Ponce||

RESUMEN

La lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión, resulta una complicación potencialmente fatal que ocurre durante o dentro de las seis horas después de la administración de una transfusión sanguínea así como de la administración de inmunoglobulina intravenosa, la mortalidad reportada va entre 5-25%. El diagnóstico se considera infraestimado debido a que los pacientes en estado crítico frecuentemente presentan hipoxia asociada con la neumonía, sepsis o cirugía mayor. Se relata el caso de una paciente obstétrica con trombocitopenia refractaria a esteroides que recibe inmunoglobulina intravenosa así como concentrado plaquetario, desarrollando lesión pulmonar aguda reconocida de forma oportuna, recibiendo el tratamiento respectivo, presentando afortunadamente una evolución favorable. La administración, tanto de productos sanguíneos como de inmunoglobulina intravenosa, poseen el riesgo de asociarse con la lesión pulmonar aguda, por lo cual deben tomarse medidas preventivas pertinentes.

Palabras clave: Lesión pulmonar aguda, inmunoglobulina, transfusión, obstetricia.

ANTECEDENTES

La lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (LPART) resulta una complicación poten-

SUMMARY

Transfusion related acute lung injury is a potentially fatal complication that occurs during or after six hours the administration of a transfusion or intravenous immunoglobulin, the reported mortality goes between 5-25%. Diagnoses is considered underestimated because of critical patients often have hypoxia related to pneumonia, sepsis o major surgery. We report the case of an obstetric patient with steroid-refractory thrombocytopenia that received intravenous immunoglobulin and platelet concentrates and developed acute lung injury, receiving respective treatment, fortunately with favorable evolution. The administration of blood products such as platelet concentrates and intravenous immunoglobulin have the risk of acute lung injury, that is the main reason considering pertinent preventive measures.

Key words: Acute lung injury, immunoglobulin, transfusion, obstetrics.

cialmente fatal de la transfusión sanguínea, caracterizada por hipoxemia aguda y edema pulmonar no cardiogénico que se desarrolla generalmente durante 1-2 horas después de la transfusión.^{1,2} El

* Unidad de Terapia Intensiva de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga».

† Médico Gineco-Obstetra Materno Fetal, Jefe del Servicio de Medicina Materno-Fetal Instituto de Genética e Infertilidad.

§ Académico de Número de la Academia Mexicana de Medicina. Titular de la Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga». Profesor Titular de la Especialidad de Medicina Crítica en Obstetricia, EAEM y UNAM.

|| Académico Emérito de la Academia Mexicana de Cirugía. Titular de la Academia Mexicana de Medicina. Ex Jefe de las Divisiones de Medicina y Medicina Aguda del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Ex Presidente de los Colegios Mexicanos de Nefrología y Medicina Crítica y Terapia Intensiva.

Fecha de recepción: 01 de diciembre 2014

Fecha de aceptación: 19 de enero 2015

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medicgraphic.com/medicinacritica>

término «lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión» como tal, fue presentado por Popovsky en 1983, aunque Bernard describió en 1951 el primer caso de edema pulmonar fatal asociado con la transfusión y en 1957, Brittingham fue el primero en investigar la patogénesis.^{1,3} El grupo de trabajo del Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre de los Estados Unidos y las guías del Consenso Canadiense definen LPART como una «lesión pulmonar aguda nueva que ocurre durante o dentro de las seis horas después de la transfusión de productos sanguíneos con una clara relación temporal, en pacientes con o sin factores de riesgo». De acuerdo con la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos, 43% de las muertes relacionadas con la transfusión sanguínea en el 2011 fueron causadas por la LPART. La incidencia va desde 0.002 a 1.12% por producto transfundido y desde 0.08 a 8% por paciente receptor de la transfusión.² La mortalidad va entre 5-25%.⁴ Estudios de hemovigilancia demuestran que el plasma fresco congelado de donantes femeninos, particularmente multíparas, se encuentra involucrado en la mayoría de casos de LPART, lo último atribuido a que el embarazo resulta en aloinmunización materna contra los antígenos de los leucocitos de la sangre paterna en 21-24% de las mujeres con tres tipos específicos de anticuerpos dirigidos hacia: antígeno humano leucocitario tipo I, antígeno humano leucocitario tipo II y antígenos humanos de neutrófilo.⁴⁻⁸ Los epítopes específicos identificados son el 5b, NA2, NB1 y NB2.³ La patogénesis de la LPART no ha sido completamente dilucidada, pero se reconoce que puede ocurrir después de la transfusión de cualquier producto sanguíneo que contenga células, crioprecipitados, inmunoglobulinas intravenosas o tan poco como 10-15 mL de plasma.^{2,3} De hecho, se menciona que la razón de momios para la LPART después de la transfusión de plasma fresco congelado es de 2.48, concentrado plaquetario 3.89 y concentrado eritrocitario 1.39.⁹ Lo anterior, relacionado con hallazgos que las plaquetas activadas, induce la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (en inglés, *neutrophil extracellular trap-NET*) con el subsecuente riesgo incrementado de producir LPART.¹⁰ Por otro lado, se reportan alrededor de seis casos de LPART secundaria a la administración de inmunoglobulina que puede contener anticuerpos antileucocitos.^{11,12} Dos hipótesis han sido formuladas en relación con el daño endotelial, fuga capilar y extravasación de neutrófilos que ocurren durante el LPART. La pri-

mera hipótesis sugiere a la interacción entre los anticuerpos del donante contra los antígenos humano leucocitarios tipo II y los antígenos humanos de neutrófilo expresados en los capilares pulmonares del receptor como la causa de lesión pulmonar y fuga capilar en LPART; la segunda teoría, implica un modelo de «dos golpes» en el cual el paciente que porta una condición proinflamatoria como sepsis o cirugía reciente que ocasiona el secuestro de neutrófilos en el compartimento pulmonar, recibe productos sanguíneos que incluyen anticuerpos o lípidos bioactivos (lisofosfatidilcolina) acumulados durante el almacenamiento sanguíneo, lo cual estimula a los monocitos y neutrófilos a la liberación de proteasas.^{2-5,13}

Las manifestaciones clínicas de la LPART suelen ser disnea, tos, cianosis, fiebre, taquicardia, hipoxia, hipotensión y menos frecuente hipertensión, signo sintomatología que se presenta de manera insidiosa, tan pronto como 1-2 horas en 90% de los casos. Para el diagnóstico, se consideran los siguientes criterios:

- Instalación aguda.
- Hipoxia.
- Opacidades bilaterales en la radiografía torácica.
- Presión capilar cuña pulmonar normal o ausencia de evidencia clínica de hipertensión auricular izquierda.^{2,14}

El diagnóstico se considera infraestimado debido a que los pacientes en estado crítico frecuentemente presentan hipoxia asociada con la neumonía, sepsis o cirugía mayor. Las manifestaciones radiográficas son inespecíficas, las cuales habitualmente son más aparatosas que los hallazgos en el examen físico. Generalmente, la radiografía de tórax demuestra una combinación de opacidades difusas intersticiales, que dificultan la visualización de la vasculatura pulmonar. Puede asociarse derrame pleural. Los hallazgos indican edema pulmonar y el grado de consolidación se relaciona con la extensión de la lesión epitelial alveolar y fuga de un franco exudado al espacio alveolar. Las opacidades irregulares evolucionan a opacidades intersticiales bilaterales de importante magnitud en un corto espacio de tiempo. Estos hallazgos son usualmente indistinguibles del edema pulmonar hidrostático. Las opacidades pulmonares usualmente se resuelven en 96 horas en 80% de los pacientes. Un diagnóstico diferencial importante a realizar es la sobrecarga cardiaca relacionada con la transfusión

(SCART), la cual se puede identificar luego de la revisión de la historia médica del paciente. En pacientes sin historia de enfermedad cardiaca, balance hídrico negativo o neutro, con factores de riesgo (transfusión), lo más probable será la LPART. Por otro lado, la evidencia de un tercer ruido, pléthora yugular, elevación de la presión venosa central indicarán SCART. La ecocardiografía y el péptido natriurético auricular tipo B, puede apoyar el diagnóstico en este último.

El tratamiento de la LPART es generalmente de soporte, inicialmente con aporte de oxígeno. Los diuréticos pueden empeorar la condición en una LPART. Los esteroides han sido utilizados pero no existen estudios adecuados para recomendar su administración. En los casos que lo requieran se debe iniciar soporte con ventilación mecánica. Aparentemente no existe una importante fibrosis o daño estructural pulmonar posteriores.^{2,15} La oxigenación por membrana extracorpórea en LPART, aún se encuentra en estudio.¹⁶

Durante el embarazo, de similar manera existen reportes de casos ante la transfusión de concentrado de eritrocitos con menos de cinco días de almacenamiento así como a derivados plasmáticos (concentrado plaquetario y crioprecipitado).⁵

Como medida de prevención, se reporta que el evitar la transfusión de plasma a partir de donante femenino disminuye el riesgo de incidencia de LPART de 2.57 a 0.81 por cada 10,000 unidades transfundidas.¹⁷

CASO CLÍNICO

Paciente femenino, 38 años, labores del hogar, originaria y residente de Atoyac de Álvarez (Guerrero), hemotipo B Rh positivo, menarca 12 años, telarca 11 años, pubarca 11 años, ciclos menstruales regulares 28/5, inicio de vida sexual a los 16 años, una pareja sexual, método de planificación familiar hormonal parenteral durante los cuatro años previos, gesta cinco con los cuatro embarazos previos normoevolutivos resueltos por parto eutóxico. Antecedente de haber cursado con dengue en su lugar de origen tres meses antes, con evolución favorable. Ingresa a la Unidad de Terapia Intensiva de Ginecología y Obstetricia procedente de consulta de urgencias por trombocitopenia, hipertensión arterial sistémica descompensada y embarazo de 18 semanas de gestación, con ligera palidez de mucosas, plaquetas 29,000/mm³, hemoglobina 9.7 mg/dL, albumina 2.3, ácido úrico de 4.2, bilirrubinas y

transaminasas sin alteraciones, es valorada por hematología, quienes añaden prednisona al esquema terapéutico, las cifras tensionales resultan de difícil manejo aun con cuatro antihipertensivos (nifedipino, metoprolol, prazosín y alfametildopa a dosis máximas) así como hidralazina por razón necesaria. Debido a la disminución del gasto cardíaco corroborado por ecocardiografía así como por bioimpedancia, asociado con el aumento de resistencias vasculares periféricas y disfunción diastólica, se instaura manejo con digoxina con mejora del índice cardíaco y mejor control de la presión arterial. Durante su estadía presenta evolución estacionaria del cuadro hematológico, y reumatología considera el inicio de azatioprina por tratarse de trombocitopenia refractaria a esteroide. Es acompañada durante su estadía por el Servicio de Medicina Materno-Fetal quienes durante el control de bienestar fetal en la semana 22 denotan alteraciones importantes en la hemodinamia fetal por lo que se realiza junta terapéutica y se decide interrupción del embarazo tomando en cuenta la falta de mejora del cuadro materno y el gran riesgo para el binomio a corto plazo. Se interrumpe el embarazo por vía vaginal mediante inducción con misoprostol. Sin embargo, no presenta pronta mejoría y cursa con importancia trombocitopenia hasta de 7,000/mm³ plaquetas, por lo que la hematología considera administración de inmunoglobulina así como trasfusión de seis concentrados plaquetarios, presentando dos horas después de la administración de concentrados plaquetarios y durante la administración de inmunoglobulina importante disnea, taquipnea e hipoxia (índice de Kirby 62) requiriendo intubación y conexión a ventilador mecánico (*Figura 1*) con medidas de protección pulmonar y el diagnóstico de lesión pulmonar aguda relacionada con trasfusión, después de tres días y haber presentado mejoría tanto clínica como gasométrica se decide desconexión del ventilador y extubación con éxito (*Figura 2*), posterior a lo cual presenta súbita mejoría del recuento plaquetario llegando a valores de 72,000/mm³, por lo que se considera su alta a piso de internación.

DISCUSIÓN

Resulta interesante que la paciente involucrada en el caso al momento de su ingreso se encontraba en la primera mitad del embarazo cursando con trombocitopenia refractaria a esteroides, la cual empeora durante el puerperio inmediato por lo que recibió transfusión de plaquetas e inmunoglobulina intravenosa desarro-

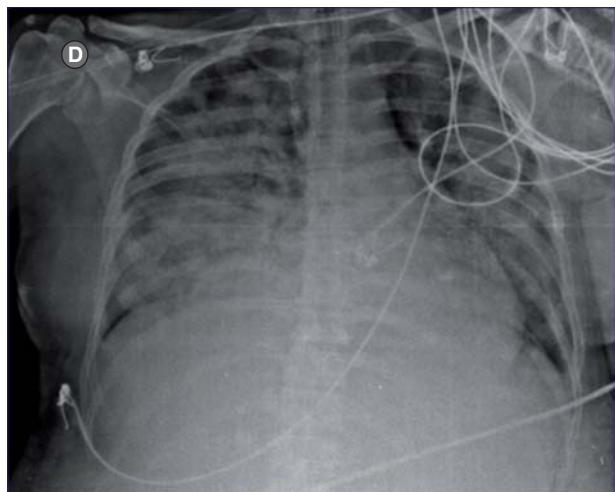


Figura 1. Radiografía tomada luego de la administración de inmunoglobulina y plaquetas.

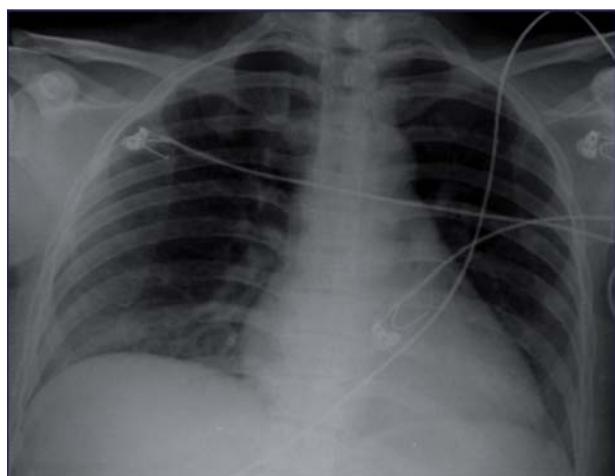


Figura 2. Radiografía después del tratamiento.

laldo cuadro compatible con lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión, resultando particularmente en este caso difícil determinar exactamente si se debió a la administración de inmunoglobulina o a la administración de plaquetas, o a ambos, éste es uno de los pocos casos existentes en la literatura acerca del desarrollo de la LPART en paciente obstétrica, afortunadamente con evolución favorable.

CONCLUSIÓN

La administración tanto de productos sanguíneos como de inmunoglobulina intravenosa posee el riesgo de asociarse con la lesión pulmonar aguda,

por lo cual deben tomarse medidas preventivas buscando seleccionar el donante minimizando el plasma proveniente de donante femenino multípara así como considerar la aplicación de plasmaférésis en pacientes obstétricas portadoras de trastornos autoinmunes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stubbs JR. Transfusion-related acute lung injury, an evolving syndrome: the road of discovery, with emphasis on the role of the Mayo Clinic. *Transfusion Medicine Reviews*. 2011;25(1):66-75.
2. Carcano C, Okafor N, Martínez F, Ramírez J, Kanne J, Kirsch J. Radiographic manifestations of transfusion-related acute lung injury. *Clinical Imaging*. 2013;(37):1020-1023.
3. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova LD. Lesión pulmonar aguda secundaria a transfusión. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*. 2008;22(4):241-247.
4. Sachs UJ, Wasel W, Bayat B, Bohle RM, Hattar K, Berghöfer H, et al. Mechanism of transfusion-related acute lung injury induced by HLA class II antibodies. *Blood*. 2011;117(2):669-677.
5. Melians-Abreu SM. Daño pulmonar agudo asociado a transfusión en el embarazo. *Rev Ciencias Médicas*. 2014;18(3):543-551.
6. Anón J, García-de Lorenzo A, Quintana M, González E, Bruscas MJ. Lesión pulmonar aguda producida por transfusión. *Med Intensiva*. 2010;34(2):139-149.
7. Tsalis S, Blouhos K. Tranfusión-related acute lung injury. *Emergency Med*. 2014;4(4):1-5.
8. Mejía-Domínguez AM. Riesgo trasfusional del uso de plasma femenino/masculino. *Gaceta Médica de México*. 2013;149:98-93.
9. Khan H, Belsher J, Yilmaz M, Afessa B, Winters JL, Moore B, et al. Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. *Chest*. 2007;131:1308-1314.
10. Caudrillier A, Kessenbrock K, Gilliss 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):2661-2671.
11. Stoclin A, Delbos F, Dauriat G, Brugiére O, Boeri N, Métilvier AC, et al. Transfusion-related acute lung injury after intravenous immunoglobulin treatment in a lung transplant recipient. *Vox Sanguinis*. 2013;104:175-178.
12. Rizk A, Gorson KC, Kenney L, Weinstein R. Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. *Transfusion*. 2001;41:264-268.
13. Silliman C, Paterson AJ, Dickey WO, Stroncek DF, Popovsky MA, Caldwell SA, et al. The association of biologically active lipids with the development of transfusion-related acute lung injury: a retrospective study. *Transfusion*. 1997;(37):719-726.
14. Collins KP, Patterson TL. Transfusion-related acute lung injury: what the allied health professional needs to know about this life-threatening hazard of blood transfusion. *The Internet Journal of Allied Health Sciences and Practice*. 2014;12(2):1-5.
15. Michala L, Madhavan B, Win N, De Lord C, Brown R. Transfusion-related acute lung injury (TRALI) in an obstetric patient. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2008;17:66-69.

16. Mosier J, O'Keefe T, Graham H, Rhee PM. Successful use of extracorporeal membrane oxygenation in a patient with transfusion-related acute lung injury. *Crit Care & Shock.* 2011;14:40-45.
17. Toy P, Gajic O, Bacchetti P, Looney M, Gropper MA, Hubmayr R, et al. Transfusion-related acute lung injury: incidence and risk factors. *Blood.* 2012;119:1757-1767.

Correspondencia:

Dr. José Antonio Viruez Soto
Calle Dr. Lucio Núm. 240, Interior 6,
Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc,
México, D.F.
Teléfono: 5566289773
E-mail: antonioviruez@hotmail.com