

# Lesión Pulmonar Aguda Relacionada a Transfusión (TRALI) y dos diagnósticos diferenciales para tener en cuenta: Reporte de caso y revisión de la literatura

## *Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI) and Two Differential Diagnoses to Consider: Case Report and Literature Review*

**Autores:** Hernández Restrepo Miche<sup>1</sup>, Alba Andrea<sup>2</sup>, Mora Ramírez Julián Camilo<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médico Radiólogo, Hospital Militar Central; Jefe del departamento de radiología Hospital Universitario de la Samaritana, Bogotá Colombia; Presidente zonal Asociación Colombiana de Radiología; michelhernandezr@hotmail.com.

<sup>2</sup> Médico Residente Radiología, Universidad de La Sabana, Hospital Universitario De La Samaritana, Bogotá Colombia.

<sup>3</sup> Médico Interno, Universidad de La Sabana, Hospital Universitario De La Samaritana, Bogotá Colombia.

### Resumen

Las complicaciones pulmonares asociadas a la transfusión de hemoderivados son reacciones adversas graves y potencialmente mortales. La Lesión Pulmonar Aguda Relacionada a Transfusión (TRALI), es una de las más frecuentes y con mayor mortalidad asociada. Es una entidad infradiagnosticada debido a su sintomatología inespecífica, a la ausencia de biomarcadores séricos específicos para su diagnóstico y a que aún la evidencia acerca de sus causas es heterogénea. El objetivo del presente artículo es documentar un caso clínico de TRALI y posteriormente, basados en la literatura actual, consolidar los aspectos fundamentales para la identificación oportuna de esta entidad y de dos diagnósticos diferenciales en el contexto de transfusión de hemoderivados y trauma: la Sobrecarga Circulatoria Asociada a Transfusión (TACO) y el Embolismo graso (EG). Así pues, se expone el caso clínico de una paciente adulta joven quien en el contexto de un politraumatismo requiere transfusión de hemoderivados, desarrollo de cuadro clínico compatible con TRALI; de esta manera, la discusión incluye aspectos epidemiológicos, fisiopatología, hallazgos imagenológicos y diagnóstico. Se logra concluir que es preciso poner a disposición de los profesionales del área de la salud literatura científica que favorezca la identificación de estas patologías con base en criterios clínicos, paraclínicos e imagenológicos, para así mismo, disminuir el riesgo de presentación y la mortalidad asociada.

**Palabras clave:** Lesión pulmonar aguda asociada a transfusión; TRALI, Lesión pulmonar aguda; Edema pulmonar; Reacciones transfusionales

### Abstract

Pulmonary complications associated with the transfusion of blood products are severe, potentially mortal adverse reactions. The transfusion-related acute lung injury (TRALI) is one of the most common and with higher associated mortality. It is an underdiagnosed entity due to its unspecified symptoms, the absence of diagnosis-specific serum biomarkers and the fact that the evidence about its causes is still heterogeneous. The objective of this article is to document a clinical case of TRALI and then, basing on the current literature, consolidate key aspects for the timely identification of this disease and of two differential diagnoses within the context of transfusion of blood products and trauma: the transfusion-associated circulatory overload (TACO) and fat embolism (FE). So, we present the clinical case of a female young adult patient requiring a transfusion of blood products due to a polytraumatism whose clinical condition is compatible with TRALI; thus, the discussion includes epidemiological aspects, physiopathology, imaging findings and diagnosis. We conclude that it is necessary to provide healthcare professionals with scientific literature that favors the identification of these diseases basing on clinical, paraclinical and imaging criteria so as to reduce the risk of presentation and associated mortality.

**Key words:** Transfusion-related acute lung injury; TRALI, Acute lung injury; Pulmonary edema; Transfusion reactions

## Introducción

Las complicaciones pulmonares asociadas a la transfusión de hemoderivados son reacciones adversas graves y potencialmente mortales, sin embargo, es posible que sean subdiagnosticadas ya que, además de ser poco frecuentes, son poco sospechadas dado que no hay criterios claramente establecidos en la literatura médica en cuanto a diagnóstico y manejo. Por lo anterior, es importante conocer sus características clínicas e imagenológicas con el fin de diagnosticarlas y tratarlas oportunamente.

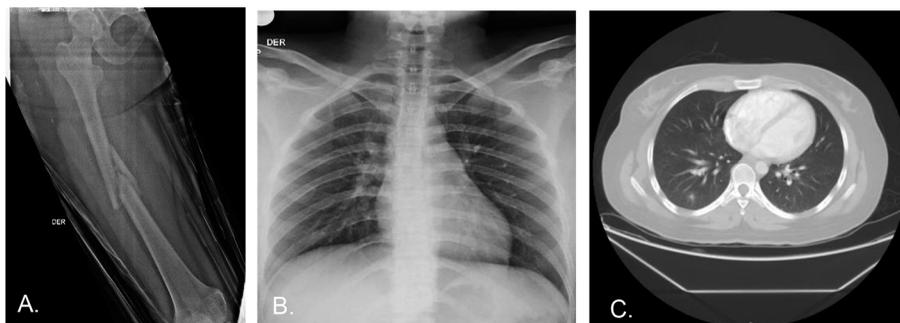
## Metodología

Posterior a la documentación del caso clínico se ejecutó una revisión detallada de la literatura científica a través de la búsqueda sistemática de bibliografía en las bases de datos PubMed, Ovid y Scopus. Así pues, el criterio de búsqueda se basó en los siguientes términos MeSH: *Transfusion Related Acute Lung Injury, TRALI, Acute Lung Injury, Pulmonary Edema, Transfusion Reactions*. De acuerdo con los intereses de la revisión se recopilaron los artículos candidatos en una matriz bibliográfica de Microsoft Excel, se incluyeron artículos en inglés y español, no se tuvieron en cuenta filtros por año de publicación o población clínica estudiada. Se recopiló un total de 206 artículos. El criterio de selección se fundamentó en los elementos PICO, los cuales fueron dados por: estudios realizados en población humana, información relevante de reacciones adversas pulmonares a hemoderivados, contexto clínico, epidemiología y diagnóstico. La decantación final, dio como resultado la selección de 28 artículos, que finalmente soportaron estructuralmente el presente trabajo. Así pues, se establecieron 3 categorías básicas para el análisis de la literatura seleccionada, las categorías fueron respectivamente: TRALI, TACO y EG. Se recopiló información basada en el análisis crítico de la literatura por medio del estudio de la variabilidad, fiabilidad y validez de la información expuesta.

## Caso clínico

Paciente femenina de 26 años, sin antecedentes médicos de importancia, ingresa a la institución en contexto de accidente de tránsito en calidad de copiloto de automóvil. Durante el evento presenta contusión a nivel de miembro inferior derecho y pérdida transitoria del estado de conciencia. Ingresando clínicamente, se aprecian escoriaciones a nivel del rostro y edema en tercio proximal del miembro inferior derecho, asociado a limitación de arcos de movimiento de la articulación de la cadera ipsilateral. Dentro del protocolo de trauma se solicitan paraclínicos encontrando hemograma, tiempos de coagulación y función renal dentro de rangos fisiológicos, el estudio de gases arteriales evidencia alcalosis respiratoria, sin trastorno de la oxigenación ni hiperlactatemia (pH: 7.53, PCO<sub>2</sub>: 22.8 mmHg, PO<sub>2</sub>: 98 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: 19 mEq/L). Se solicitan estudios imagenológicos en los que se documenta fractura en alas de mariposa en el tercio medio de la diáfisis de fémur derecho (**Figura 1A**). La radiografía anteroposterior de tórax y las tomografías computadas de tórax, abdomen y pelvis fueron normales (**Figura 1B** y **1C**).

El día siguiente del ingreso se realiza reducción abierta y fijación interna de la fractura con clavo

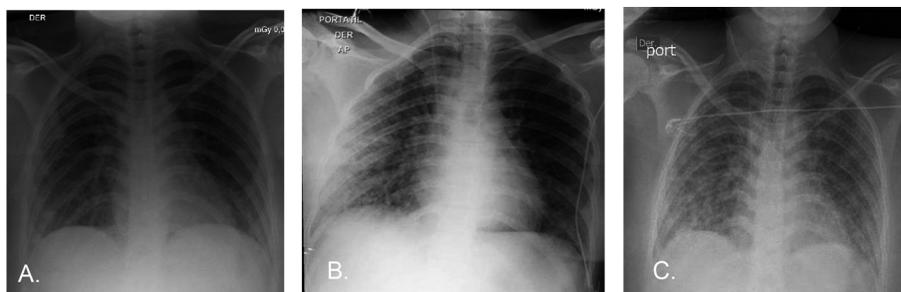


**Figura 1.** A. Fractura diafisaria de fémur derecho, B. Radiografía anteroposterior de tórax normal, C. Tomografía computada de tórax normal.

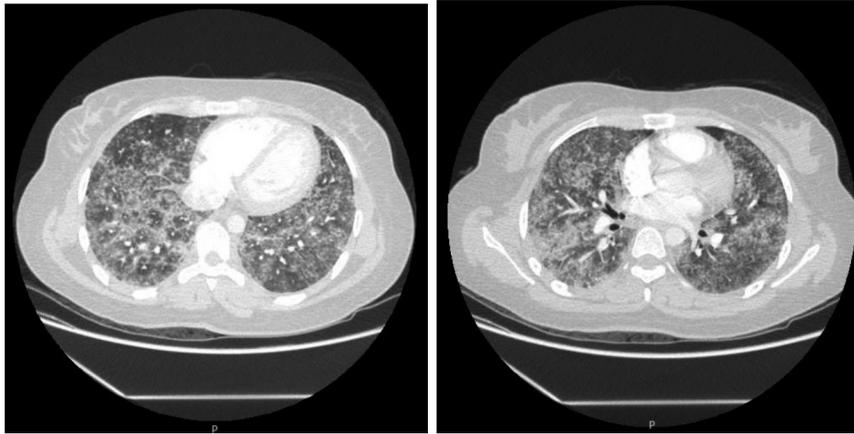
endomedular, bajo anestesia neuroaxial, sin complicaciones. En sala de recuperación la paciente mantiene tendencia a la hipotensión (TA: 95/57 mmHg), taquicardia (FC: 101 lat/min) y oliguria leve que no responde a la reanimación hídrica con cristaloides. En este contexto, se solicita cuadro hemático que evidencia anemia normocítica normocrómica (HB: 8.6 gr/dl, al ingreso HB: 14.3 gr/dl), por lo que se considera la transfusión de una unidad de glóbulos rojos (UGRE), a lo que responde con mejoría de las cifras tensionales (TA: 100/70 mmHg). No obstante, persiste con taquicardia (FC: 103 lat/min), por lo que se decide administrar una segunda UGRE, que se transfundió dos horas después de haber finalizado la primera. Pasados 60 minutos, el personal de enfermería encuentra a la paciente en regulares condiciones generales, somnolienta, con desaturación a pesar de suplencia de oxígeno a bajo flujo y con los siguientes signos vitales, TA: 91/50 mmHg, FC: 131 lat/min, FR: 18 ciclos/min, Sat O<sub>2</sub>: 55% (FiO<sub>2</sub> al 28%), sin hallazgos anormales a la auscultación pulmonar, sin otros signos neurológicos, sin lesiones petequiales y con herida quirúrgica en buenas condiciones, sin signos de sangrado activo. Se inicia suplencia de oxígeno a alto flujo y se solicita radiografía de tórax donde se observan opacidades alveolares bilaterales, con áreas que configuran vidrio esmerilado simétrico y engrosamiento del intersticio axial peribroncovascular, en posible relación con edema pulmonar (**Figura 2A**). Se solicitan estudios de laboratorio encontrando: gases arteriales que reportaban pH: 7.38, PCO<sub>2</sub>: 32 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: 19 mEq/L, PO<sub>2</sub>: 60 mmHg, con FiO<sub>2</sub> 50%, trombocitopenia leve (conteo plaquetario 143.000 plaq/mcL) y mejoría en los niveles de hemoglobina (HB: 9.8 gr/dl). Considerando el alto riesgo de complicaciones se decide trasladar a la paciente a unidad de cuidados intensivos (UCI).

Durante su estancia en UCI se administran corticoides y diuréticos, aunque llega a requerir soporte vasoactivo. Dentro de los exámenes solicitados la troponina se encuentra positiva, se realiza electrocardiograma que muestra únicamente taquicardia sinusal, se considera entonces que la paciente se beneficia de ecocardiograma transtorácico que reporta función sistólica biventricular conservada, válvulas, cavidades cardíacas y arteria pulmonar normales. Adicionalmente, se realiza angiotomografía de tórax donde se descartan defectos de llenado en las arterias pulmonares, sin embargo, se documentan hallazgos en probable relación a edema pulmonar no cardiogénico (**Figura 3**). Por otro lado, el péptido auricular natriurético tipo B es reportado como normal (BNP: 61 pg/ml). Transcurridas 72 horas, la paciente presenta mejoría clínica (**Figura 4**) y se logra suspender el soporte vasoactivo; sin embargo, la hemoglobina desciende de nuevo (7 mg/dl), sin encontrar focos de sangrado activo como causa. Se descarta anemia hemolítica por haptoglobina elevada en el perfil de hemólisis. En este contexto, se decide transfundir con dos UGRE premedicando con hidrocortisona, sin presentar complicaciones posteriores. La paciente es trasladada a hospitalización, donde evoluciona satisfactoriamente y es dada de alta.

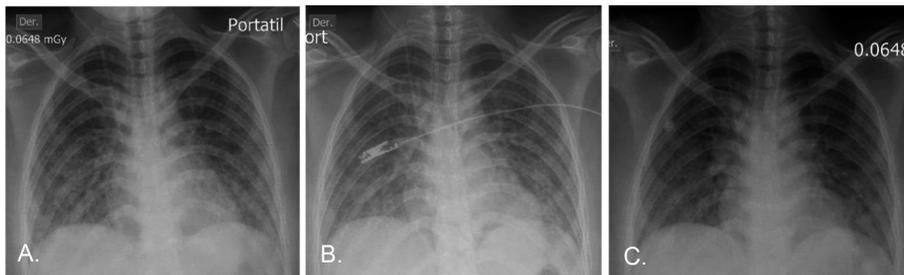
Finalmente, el diagnóstico de la paciente corresponde lesión pulmonar aguda relacionada a transfusión; sin embargo, en el contexto clínico y con los hallazgos imagenológicos, también se consideraron como diagnósticos diferenciales la Sobrecarga Circulatoria Asociada a Transfusión y el Embolismo Graso.



**Figura 2.** A. Radiografía anteroposterior de tórax una hora después de la transfusión, con leves opacidades intersticiales, B. Ocho horas después del inicio del cuadro se observa aumento de opacidades alveolares especialmente en el hemitórax derecho, C. Treinta horas después de la transfusión hay mayor compromiso alveolar bilateral. En las imágenes se puede observar la rápida instauración y progresión de opacidades alveolo-intersticiales posterior a la transfusión.



**Figura 3.** Angiotomografía de tórax posterior a transfusión con opacidades alveolo-intersticiales en vidrio esmerilado difusas y engrosamiento de septos interlobulillares bilaterales. Se aprecian cavidades cardíacas de aspecto normal.



**Figura 4.** Evolución de las opacidades pulmonares uno (A), dos (B) y tres (C) días después de la transfusión. Se observa la progresión de opacidades alveolo intersticiales, pero así mismo la rápida mejoría 72 horas después del inicio del cuadro clínico.

## Discusión

En el contexto de un politraumatismo no es inusual encontrar fracturas de huesos largos en pacientes que requieran, además, transfusión de hemoderivados como parte del manejo de soporte. Estos dos eventos pueden generar complicaciones que, aunque infrecuentes, pueden desencadenar consecuencias fatales para el paciente. En el caso expuesto se contemplaron tres diagnósticos diferenciales de acuerdo con la evolución del cuadro clínico de la paciente; el conocimiento acerca de la fisiopatología, signos clínicos y características imagenológicas de cada entidad permitió llegar a un diagnóstico oportuno y acertado, aún a pesar de los posibles factores de confusión.

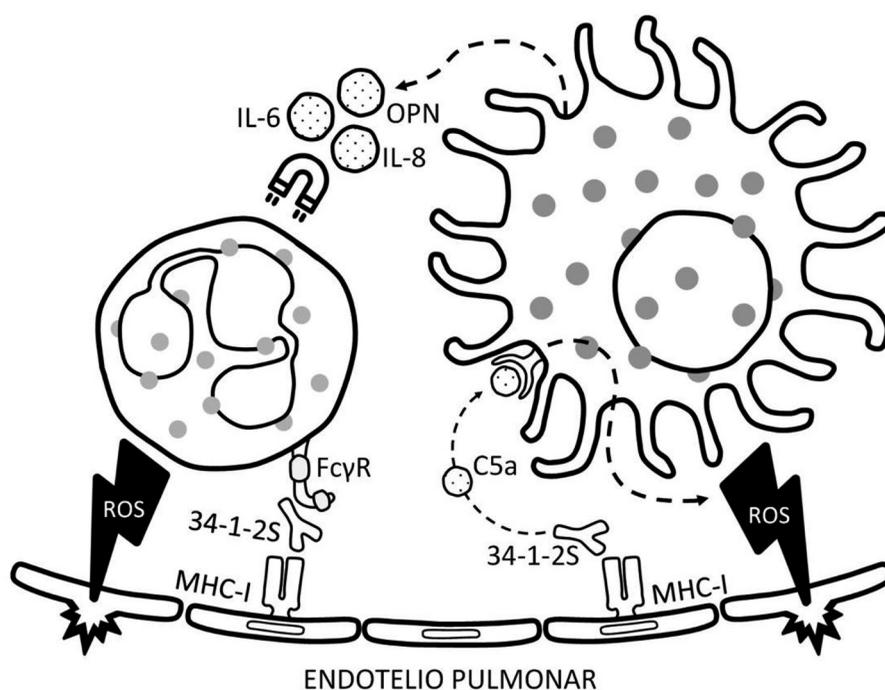
### Lesión pulmonar aguda relacionada a transfusión (TRALI)

En la actualidad se reconoce la Lesión Pulmonar Aguda Relacionada a Transfusión o TRALI por sus siglas en inglés (Transfusion Related Acute Lung Injury), como el síndrome de dificultad respiratoria aguda que ocurre dentro de las primeras 6 horas tras la transfusión de hemoderivados y que resulta en edema pulmonar no cardiogénico, secundario al daño del endotelio pulmonar<sup>1</sup>. Se describió por primera vez en 1951 por Barnard, quien reportó un paciente con leucemia aguda que murió tras la transfusión de sangre debido a una reacción pulmonar aguda secundaria a respuesta de hipersensibilidad. Posteriormente, hacia la década de los ochenta, se identificó la presencia de aloanticuerpos séricos en pacientes de similares características<sup>2, 3</sup>. Se comprendió para entonces que la transfusión de hemoderivados no

era únicamente un procedimiento salvatorio, sino que además podía representar un riesgo inminente para la integridad del receptor.

Por su relativa reciente aparición en la literatura, la evidencia que respalda la incidencia del TRALI aún es heterogénea. La diversidad en los síntomas, la ausencia de marcadores específicos para la enfermedad y la ausencia de una definición clara, han contribuido a una gran variación en las estimaciones de este síndrome<sup>4</sup>. No obstante, posterior a la introducción de la historia clínica digital y el uso de algoritmos especializados, se ha logrado una aproximación más clara a su epidemiología, encontrando que esta depende no únicamente de las características propias del hemoderivado sino también del grupo poblacional sometido a la transfusión<sup>5</sup>. Clásicamente se ha reportado una incidencia de 0,1% para pacientes no críticamente enfermos, y hasta el 5% a 8% en pacientes hospitalizados en UCI<sup>5</sup>, los cuales además de ser más propensos de requerir este tipo de intervención (50 a 70%), a menudo tienen un trastorno sistémico que puede inducir la actividad neutrofílica, haciéndolos susceptibles a los mediadores del hemoderivado y al desarrollo posterior de TRALI<sup>4</sup>. En Estados Unidos la *Encuesta Nacional de Recolección y Utilización de Sangre* informó que esta entidad se manifiesta en 1 de cada 64.000 componentes transfundidos. La FDA reportó el TRALI como el causante del 34% de las muertes relacionadas con transfusión de hemoderivados entre el 2012 y 2016, siendo esta la causa más frecuente, con una sobrevivencia estimada en pacientes críticamente enfermos inferior al 53%<sup>2</sup>.

A la fecha, múltiples teorías se han propuesto para explicar el mecanismo fisiopatológico por el cual se desarrolla el TRALI (**Figura 5**). En la actualidad es ampliamente aceptada la teoría del doble golpe. El primer golpe hace referencia a la condición clínica subyacente del paciente, a menudo reflejada en



**Figura 5.** Fisiopatología del TRALI. Ilustra la injuria a nivel del endotelio pulmonar. El MHC-I 34-1-2S se une al endotelio pulmonar y activa el complemento a través del aumento de la producción de C5a, el cual atrae a los macrófagos hacia el pulmón, lo que resulta en la producción de ROS que lesiona el endotelio pulmonar. Se secreta IL-6 e IL-8, que actúan localmente para estimular la quimiotaxis y activar los neutrófilos, lo que da como resultado la formación de la complejo elastasa- $\alpha$ 1-antitripsina. El anticuerpo 34-1-2S se une al endotelio pulmonar y desencadena la activación de los PMN reclutados, dando lugar también a la generación de ROS. Imagen extraída y adaptada de Zeeuw van der Laan, E. et al, (2020)<sup>1</sup>.

**TABLA 1.** Criterios diagnósticos TRALI, extraído y adaptado de Vlaar, A. et. al 2019<sup>6</sup>

DIAGNÓSTICO DE TRALI			
Tipo I: pacientes que no tienen factores de riesgo de SDRA y cumplen los siguientes criterios:			
a.	I	Instauración aguda	
	II	Hipoxemia	$\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300$ * o $\text{SpO}_2 < 90\%$ al ambiente
	III	Evidencia clara de edema pulmonar bilateral en imágenes	
	IV	No hay evidencia de hipertensión auricular izquierda** por sobrecarga o en caso de estar presente, se considera que no es el principal contribuyente a la hipoxemia	
b.	Inicio durante o dentro de las 6 horas posteriores a la transfusión***		
c.	No existe una relación temporal con un factor de riesgo alternativo de SDRA		
Tipo II: pacientes con factores de riesgo de SDRA (pero que no han sido diagnosticados con SDRA) o que tienen SDRA leve preexistente ( $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ de 200-300), pero cuyo estado respiratorio se deteriora**** y se considera que se debe a una transfusión, basado en la siguientes dos:			
a.	Hallazgos descritos en las categorías a y b del TRALI tipo I		
b.	Estabilidad respiratoria en las 12 horas previas a la transfusión		
* Si la altitud es superior a 1000 m, el factor de corrección debe calcularse de la siguiente manera: $[(\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2) \times (\text{presión barométrica} / 760)]$ .			
** Utilice una evaluación objetiva cuando se sospeche hipertrofia auricular izquierda (imágenes, por ejemplo, ecocardiografía o medición invasiva utilizando, por ejemplo, un catéter de arteria pulmonar).			
*** El inicio de los síntomas pulmonares (p. Ej., Hipoxemia - relación P / F más baja o $\text{SpO}_2$ ) debe ocurrir dentro de las 6 horas posteriores al final de la transfusión. Los hallazgos adicionales necesarios para diagnosticar TRALI (edema pulmonar en un estudio de imágenes pulmonares y determinación de la falta de hipertrofia auricular izquierda sustancial) idealmente estarían disponibles al mismo tiempo, pero podrían documentarse hasta 24 horas después del inicio de TRALI.			
**** Utilice el deterioro de la relación $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ junto con otros parámetros respiratorios y el juicio clínico para determinar la progresión de SDRA leve a moderado o grave			

**TABLA 2.** Resumen de las principales características clínicas e imagenológicas de TRALI, TACO y EG

	Lesión pulmonar aguda relacionada a transfusión (TRALI)	Sobrecarga circulatoria asociada a transfusión (TACO)	Embolismo graso
Hallazgos clínicos	Disnea, taquipnea e hipoxemia. Menos frecuente escalofríos, taquicardia, fiebre e hipotensión <sup>4</sup> .	Falla ventilatoria súbita, hipoxemia, estertores a la auscultación y frote pleural en casos de derrame <sup>2, 14, 15</sup> .	Triada clásica: insuficiencia respiratoria súbita, petequias y alteraciones neurológicas. Puede cursar con hemoptisis o cianosis <sup>16, 19</sup> .
Hallazgos en radiografía convencional	Opacidades intersticiales difusas. Rápida progresión a opacidades alveolares e intersticiales generalizadas de carácter transitorio. Ocasionalmente derrames pleurales asociados <sup>7</sup> .	Opacidades alveolares perihiliares bilaterales en "alas de mariposa", líneas A y B de Kerley por engrosamiento de los septos interlobulillares <sup>17</sup> .	Opacidades intersticiales bilaterales parcheadas, similares a las ocasionadas por el edema pulmonar y el SDRA <sup>23</sup> .
Hallazgos en tomografía computada convencional	Opacidades parcheadas, con o sin opacidades en vidrio esmerilado y engrosamiento septal. No hay alteraciones cardiovasculares que sugieran origen cardiogénico <sup>17, 18</sup> .	Opacidades en vidrio esmerilado con distribución perihiliar, índice cardiorácico aumentado, aumento del tamaño de las cavidades cardiacas, desplazamiento del septum interventricular <sup>17, 18</sup> .	Opacidades en vidrio esmerilado, nódulos centrolobulillares <10 mm, engrosamiento de septos interlobulillares <sup>16, 23, 24</sup> .
Resolución de alteraciones imagenológicas	96 horas	Variable	7 días o más

un estado proinflamatorio dado por aumento de las concentraciones plasmáticas de Interleucina-8, Interleucina-6 y aumento del complejo Elastasa- $\alpha$ 1-Antitripsina, lo que finalmente lleva a la adherencia de neutrófilos a nivel del endotelio pulmonar mediante mecanismos poco comprendidos. El segundo golpe está dado por los componentes del hemoderivado transfundido, estos pueden ser anticuerpos anti-antígeno leucocitario humano (HLA) de clase I / II o anticuerpos anti-antígeno neutrófilo humano (HNA); de esta manera, tanto el título de anticuerpos como el volumen de plasma que contiene anticuerpos aumentan el riesgo. La suma del primer y segundo golpe favorecerá la aparición de esta entidad<sup>1, 4</sup>.

Desde el punto de vista clínico, el TRALI se caracteriza por presentar disnea, taquipnea e hipoxemia, síntomas que son secundarios a la extravasación del líquido hacia el espacio extravascular por aumento de la permeabilidad de la vasculatura pulmonar con el consiguiente edema intersticial. Estos pacientes presentan edema pulmonar de origen no cardiogénico, por lo tanto, antecedentes de insuficiencia cardiaca, patología valvular o hallazgos como cardiomegalia en imágenes, que puedan sugerir que el edema pulmonar es de origen cardiogénico deben orientar hacia otro diagnóstico. Pueden encontrarse una amplia gama de síntomas asociados dentro de los cuales se han descrito escalofríos, taquicardia, fiebre, hipotermia e hipotensión, entre otros<sup>4</sup>. No obstante, para realizar el diagnóstico deben tenerse en cuenta los criterios de definición. El último consenso para la definición de TRALI propuesto por Vlaar et al. (2019) toma los conceptos establecidos en la Conferencia Canadiense para el Consenso de la definición de TRALI (2004) y establece nuevos criterios basados en la evidencia recolectada a la fecha<sup>6</sup>.

Imagenológicamente, si bien la radiografía de tórax es un examen de rutina en los pacientes hospitalizados por cuadros relacionados a patología pulmonar, en esta, los hallazgos del TRALI son inespecíficos y usualmente son discordantes con la severidad del cuadro clínico. En sus estadios iniciales se puede identificar una combinación de opacidades intersticiales difusas y ocasionalmente se logran visualizar líneas septales y derrames pleurales asociados. Rápidamente, las opacidades difusas progresan hacia un compromiso bilateral por opacidades alveolares e intersticiales generalizadas, que clásicamente tienden a desaparecer posterior a las 96 horas de haberse instaurado el cuadro<sup>7</sup>. Los hallazgos en tomografía computada tampoco son específicos, pero pueden complementar los estudios radiográficos iniciales. Se pueden encontrar opacidades parcheadas, heterogéneas, del parénquima pulmonar, con o sin vidrio esmerilado asociado, engrosamiento septal y/o consolidaciones con broncograma aéreo. El grado de consolidación observado está relacionado con la extensión de la lesión del epitelio alveolar y la fuga de líquido con alto contenido de proteínas hacia los espacios alveolares<sup>7, 8</sup>.

Hoy en día, el manejo del TRALI consiste en el soporte vital básico dado que no existe un tratamiento específico para esta entidad. De esta manera, se debe garantizar la adecuada oxigenación del paciente (aproximadamente 70 al 90% requerirán ventilación mecánica invasiva); en casos más específicos puede requerirse de la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Con el fin de reducir el riesgo de la lesión pulmonar aguda y barotrauma, se ha descrito la ventilación a presiones máximas más bajas con buena respuesta terapéutica. El control de líquidos debe ser cuidadoso, estos pacientes no se benefician del uso de diuréticos y se debe propender a mantener al paciente en un estado euvolémico para no empeorar el edema pulmonar. Para estos casos el uso de corticoides es controversial, ya que no existe evidencia sólida que demuestre mejoría significativa en los desenlaces clínicos<sup>3, 6</sup>.

### **Sobrecarga circulatoria asociada a transfusión (TACO)**

La sobrecarga circulatoria asociada a transfusión, también conocida como TACO por sus siglas en inglés (Transfusion Associated Circulatory Overload), al igual que el TRALI, es un síndrome de distrés respiratorio agudo y configura una condición grave que puede llevar a desenlaces fatales. Se desencadena edema pulmonar de origen cardiogénico, usualmente asociado a condiciones preexistentes del paciente receptor del hemoderivado y no a los componentes transfundidos. Se han descrito otros factores de riesgo como: enfermedad renal aguda o crónica, falla cardiaca, cardiomegalia, hipertensión arterial y edad avanzada<sup>10-12</sup>. Aunque no hay estadísticas claras, según reportes de la FDA, el 30% de muertes relacionadas con transfusiones entre el 2012 y el 2016 fueron secundarias a TACO, siendo la segunda causa más frecuente después del TRALI<sup>2</sup>.

La fisiopatología de este síndrome aún no se conoce con claridad, sin embargo, se cree que el incremento en la presión coloido-osmótica puede ser una de sus causas. La *National Healthcare Safety Network* define el TACO como inicio o exacerbación de 3 o más de los siguientes puntos, en las 6 horas siguientes a la transfusión: distrés respiratorio agudo, BNP elevado, presión venosa central elevada, evidencia de falla cardíaca izquierda, evidencia de balance hídrico positivo, evidencia radiológica de edema pulmonar, en ausencia de otras causas de lesión pulmonar.<sup>[16]</sup>

Clínicamente, los signos y síntomas son: falla ventilatoria súbita, hipoxemia ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  mmHg), aumento de la presión de la arteria pulmonar  $> 18$  mmHg, aumento del BNP  $> 250$  o pro-BNP  $> 1000$ , estertores a la auscultación y frote pleural en casos de derrame; característicamente los pacientes responden al manejo con diuréticos. Otros signos asociados son: fracción de eyección  $< 45\%$  sin valvulopatía severa asociada, presión arterial sistólica  $> 160$  mm Hg y distensión de las venas del cuello. Se debe haber descartado que los síntomas sean producto de un síndrome coronario agudo mediante electrocardiograma y la medición de niveles de troponina<sup>2, 14, 15</sup>.

Imagenológicamente es imposible distinguir el TACO del edema pulmonar de otro origen y lo que lo diferencia del TRALI son los demás signos que permiten clasificarlo como edema de origen cardiogénico, dentro de los que se encuentran: cardiomegalia, ensanchamiento del pedículo vascular, ingurgitación de las venas del cuello, fracción de eyección disminuida, aumento de la presión venosa central, elevación de los niveles de BNP y respuesta clínica con manejo diurético<sup>2, 14</sup>. La radiografía convencional permite detectar los signos del edema pulmonar y signos que sugieran su origen cardiogénico. El edema se puede observar cómo opacidades alveolares perihiliares bilaterales en “alas de mariposa”. Adicionalmente, se encontrarán líneas A y B de Kerley por engrosamiento de los septos interlobulillares, así como engrosamiento del intersticio axial peribroncovascular<sup>17</sup>. En caso de derrame pleural asociado, puede verse engrosamiento de las cisuras y borramiento de los ángulos costodiafragmáticos. La tomografía computada puede aportar información importante, el edema pulmonar se manifiesta como opacidades en patrón de vidrio esmerilado con distribución perihiliar. En ambos tipos de estudios imagenológicos se encontrará el índice cardiorácico aumentado secundario a la cardiomegalia asociada; de igual manera, puede encontrarse redistribución del flujo vascular hacia los ápices y ensanchamiento del pedículo vascular<sup>17, 18</sup>. La tomografía también permite evaluar algunos signos de falla cardíaca como la determinación del tamaño de las cavidades cardíacas o el desplazamiento del septum interventricular<sup>18, 19</sup>. Aunque los hallazgos no son patognomónicos del TACO, si permiten hacer el diagnóstico de edema de origen cardiogénico y, además, descartar otras causas de falla ventilatoria.

### **Embolismo graso**

El embolismo graso (EG) es una entidad poco frecuente y representa un reto diagnóstico por sus diferentes manifestaciones clínicas e imagenológicas, que son similares a las de las patologías previamente mencionadas y en el caso de trauma que requiera transfusión de hemoderivados podrían confundirse. La mayoría de los casos de EG afectan al pulmón, sin embargo, pueden comprometer diferentes órganos como cerebro, miocardio, riñones, entre otros. Se han propuesto dos teorías acerca de la fisiopatología. La primera describe, al igual que en las tromboembolias, un efecto mecánico obstructivo en la vasculatura pulmonar por parte de las partículas de grasa que provienen de la médula ósea; la segunda, sugiere que también hay un efecto proinflamatorio en el parénquima pulmonar por la liberación de ácidos grasos libres que produce la lipasa tisular ante la presencia de triglicéridos<sup>20</sup>. Estos dos mecanismos llevan a una alteración en la ventilación/perfusión que, además de causar hipoxemia, produce un aumento en la resistencia vascular pulmonar y por lo tanto aumenta la precarga en el ventrículo derecho, lo que puede conllevar a disfunción de este<sup>21</sup>.

Clínicamente, aunque no hay criterios diagnósticos estandarizados, es bien conocida la triada clásica de: insuficiencia respiratoria, petequias y manifestaciones neurológicas. La mayoría de los pacientes presentan disnea y taquipnea, aunque también pueden cursar con hemoptisis y cianosis asociada. Algunos pueden presentar síntomas neurológicos como somnolencia o convulsiones y también se ha descrito focalización y coma. Otros signos asociados son la aparición de petequias en conjuntivas, tórax, axilas, cuello o mucosas, fiebre, taquicardia e hipotensión. Las petequias, aunque no se presentan en

todos los casos (20-50%), se consideran patognomónicas del EG<sup>16, 19</sup>. Más del 90% de los pacientes tendrá alteración de la oxigenación. Sin embargo, los síntomas pueden ser leves, presentándose únicamente hipoxemia leve; o severos y llevar a un SDRA e incluso a desenlaces fatales. Estos pacientes, pueden presentar asociado anemia y trombocitopenia<sup>16, 22</sup>. Al igual que en el TRALI y TACO, los síntomas y signos, incluidos los imagenológicos (que también son inespecíficos), son de rápida instauración.

En la radiografía de tórax pueden encontrarse opacidades intersticiales bilaterales parcheadas, similares a las del edema pulmonar y el SDRA (que también puede ocurrir como consecuencia del embolismo graso)<sup>23</sup>. La radiografía tiene poca utilidad en el diagnóstico certero del embolismo graso, pero es útil en el seguimiento de los pacientes. La tomografía computada de tórax (especialmente de alta resolución), juega un papel importante para detectar hallazgos relacionados al embolismo graso y para excluir diagnósticos diferenciales. Se pueden encontrar frecuentemente opacidades en vidrio esmerilado, nódulos centrolobulillares < 10 mm por ocupación alveolar y engrosamiento de septos interlobulillares en patrón de *Crazy-Paving*<sup>23</sup>. La angiotomografía pulmonar suele ser normal, aunque en casos de embolismos macroscópicos puede haber defectos de llenado de atenuación grasa en arterias pulmonares, hallazgo extremadamente infrecuente<sup>16, 24</sup>. Malagari et al. reportaron una resolución de las alteraciones pulmonares tomográficas entre 7 a 25 días siguientes al inicio de los síntomas<sup>25</sup>.

El diagnóstico del embolismo graso es clínico, se basa en la sospecha diagnóstica y se apoya en los hallazgos imagenológicos. Encontrar >30% de macrófagos con inclusiones lipídicas en el lavado bronco alveolar confirma el diagnóstico<sup>26</sup>, no obstante, es un estudio que no se realiza de rutina en estos pacientes. Además, se ha descrito que un gran número de pacientes que sufren politraumatismo o que son llevados a cirugías ortopédicas o estéticas tienen depósitos grasos en macrófagos, sin que lleguen a presentar síntomas<sup>25</sup>. La presencia de ácidos grasos en el uroanálisis o el incremento de la lipasa sérica tampoco son específicos y pueden estar elevados especialmente en traumas múltiples<sup>27</sup>. El tratamiento del EG es de soporte, la base es preservar y mejorar la oxigenación y evitar el empeoramiento de la hipovolemia lo cual podría resultar en shock hipovolémico. También se ha descrito el uso de corticoides sistémicos intravenosos, con el fin de disminuir la respuesta inflamatoria a nivel pulmonar y del sistema nervioso central en estos pacientes<sup>28</sup>.

## Conclusiones

Diagnosticar oportunamente las complicaciones secundarias a los procesos de transfusión de hemoderivados representa un reto hoy en día. Lo anterior probablemente se debe a la similitud entre las diferentes entidades asociadas, lo que dificulta excluir adecuadamente una u otra enfermedad. Adicionalmente, la escasa evidencia en la literatura médica acerca de los mecanismos fisiopatológicos favorece la heterogeneidad en los criterios diagnósticos, lo que finalmente se refleja en retrasos para la instauración de una medida terapéutica pertinente que, en el peor de los casos, puede terminar en desenlaces graves para el paciente.

**Agradecimientos:** Agradecimientos al servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario De La Samaritana (Bogotá, Colombia) por su colaboración en el presente proyecto.

**Conflicto de Intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Referencias bibliográficas

1. Zeeuw van der Laan E, van der Velden S, Porcelijn L, Semple J, van der Schoot C, Kapur R. Update on the pathophysiology of transfusion-related acute lung injury. *Current Opinion in Hematology* [Internet]. 2020 [cited 7 June 2021];27(6):386-391. Available from: [https://journals.lww.com/co-hematology/Abstract/2020/11000/Update\\_on\\_the\\_pathophysiology\\_of.6.aspx](https://journals.lww.com/co-hematology/Abstract/2020/11000/Update_on_the_pathophysiology_of.6.aspx)
2. Semple J, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. *Blood* [Internet]. 2019 [cited 7 June 2021];133(17): 1840-1853. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/133/17/1840/275907/Transfusion-associated-circulatory-overload-and>

3. Kuldane S, Kelher M, Silliman C. Risk factors, management and prevention of transfusion-related acute lung injury: a comprehensive update. *Expert Review of Hematology* [Internet]. 2019 [cited 7 June 2021]; 12(9): 773-785. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17474086.2019.1640599>
4. Vlaar A, Juffermans N. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *The Lancet* [Internet]. 2013 [cited 7 June 2021]; 382(9896):984-994. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)62197-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)62197-7/fulltext)
5. Roubinian N. TACO and TRALI: biology, risk factors, and prevention strategies. *Hematology* [Internet]. 2018 [cited 7 June 2021]; 2018(1): 585-594. Available from: <https://ashpublications.org/hematology/article/2018/1/585/277621/TACO-and-TRALI-biology-risk-factors-and-prevention>
6. Vlaar A, Kleinman S. An update of the transfusion-related acute lung injury (TRALI) definition. *Turkish Journal of Hematology* [Internet]. 2019 [cited 7 June 2021];. Available from: [https://jagjournalagent.com/tjh/pdfs/TJH\\_36\\_4\\_282\\_283.pdf](https://jagjournalagent.com/tjh/pdfs/TJH_36_4_282_283.pdf)
7. Carcano C, Okafor N, Martinez F, Ramirez J, Kanne J, Kirsch J. Radiographic manifestations of transfusion-related acute lung injury. *Clinical Imaging* [Internet]. 2013 [cited 7 June 2021]; 37(6):1020-1023. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0899707113001666>
8. Brodoefel H, Faul C, Salih H, Vogel W, Fenchel M, Horger M. Therapy-related Noninfectious Complications in Patients With Hematologic Malignancies. *Journal of Thoracic Imaging* [Internet]. 2013 [cited 7 June 2021]; 28(1): W5-W11. Available from: [https://journals.lww.com/thoracicimaging/Abstract/2013/01000/Therapy\\_related\\_Noninfectious\\_Complications\\_in.12.aspx](https://journals.lww.com/thoracicimaging/Abstract/2013/01000/Therapy_related_Noninfectious_Complications_in.12.aspx)
9. Drummond R. Transfusion Reactions and Fatalities due to Circulatory Overloading. *BMJ* [Internet]. 1943 [cited 7 June 2021]; 2(4314):319-322. Available from: <https://www.bmj.com/content/2/4314/319>
10. Roubinian N, Hendrickson J, Triulzi D, Gottschall J, Michalkiewicz M, Chowdhury D et al. Contemporary Risk Factors and Outcomes of Transfusion-Associated Circulatory Overload\*. *Critical Care Medicine* [Internet]. 2018 [cited 7 June 2021]; 46(4): 577-585. Available from: [https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2018/04000/Contemporary\\_Risk\\_Factors\\_and\\_Outcomes\\_of.14.aspx](https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2018/04000/Contemporary_Risk_Factors_and_Outcomes_of.14.aspx)
11. Bosboom J, Klanderma R, Zijp M, Hollmann M, Veelo D, Binnekade J et al. Incidence, risk factors, and outcome of transfusion-associated circulatory overload in a mixed intensive care unit population: a nested case-control study. *Transfusion* [Internet]. 2017 [cited 7 June 2021]; 58(2): 498-506. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/trf.14432>
12. Lieberman L, Maskens C, Cserti-Gazdewich C, Hansen M, Lin Y, Pendergrast J et al. A Retrospective Review of Patient Factors, Transfusion Practices, and Outcomes in Patients With Transfusion-Associated Circulatory Overload. *Transfusion Medicine Reviews* [Internet]. 2013 [cited 7 June 2021]; 27(4): 206-212. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0887796313000588?via%3Dihub>
13. Murphy E, Roubinian N. Transfusion-associated circulatory overload (TACO): prevention, management, and patient outcomes. *International Journal of Clinical Transfusion Medicine* [Internet]. 2015 [cited 7 June 2021]; 17. Available from: <https://www.dovepress.com/transfusion-associated-circulatory-overload-taco-prevention-management-peer-reviewed-fulltext-article-IJCTM>
14. Skeate R, Eastlund T. Distinguishing between transfusion related acute lung injury and transfusion associated circulatory overload. *Current Opinion in Hematology* [Internet]. 2007 [cited 7 June 2021]; 14(6): 682-687. Available from: [https://journals.lww.com/co-hematology/Abstract/2007/11000/Distinguishing\\_between\\_transfusion\\_related\\_acute.14.aspx](https://journals.lww.com/co-hematology/Abstract/2007/11000/Distinguishing_between_transfusion_related_acute.14.aspx)
15. Division of Health Quality Promotion, National Center for Preparedness Detection, and Control of Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention. The National Healthcare Safety Network (NHSN) Manual Biovigilance Component Protocol, Hemovigilance Module, 2009. Atlanta, GA: Centres for Disease Control and Prevention. Available from: <https://www.cdc.gov/nhsn/biovigilance/blood-safety/index.html>
16. Ravenel J, Heyneman L, McAdams H. Computed Tomography Diagnosis of Macroscopic Pulmonary Fat Embolism. *Journal of Thoracic Imaging* [Internet]. 2002 [cited 7 June 2021]; 17(2): 154-156. Available from: [https://journals.lww.com/thoracicimaging/Abstract/2002/04000/Computed\\_Tomography\\_Diagnosis\\_of\\_Macroscopic.8.aspx](https://journals.lww.com/thoracicimaging/Abstract/2002/04000/Computed_Tomography_Diagnosis_of_Macroscopic.8.aspx)
17. Gluecker T, Capasso P, Schnyder P, Gudinchet F, Schaller M, Revelly J et al. Clinical and Radiologic Features of Pulmonary Edema. *RadioGraphics* [Internet]. 1999 [cited 7 June 2021]; 19(6): 1507-1531. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiographics.19.6.g99no211507>
18. Barile M. Pulmonary Edema: A Pictorial Review of Imaging Manifestations and Current Understanding of Mechanisms of Disease. *European Journal of Radiology Open* [Internet]. 2020 [cited 7 June 2021]; 7: 100274. Available from: [https://www.ejropean.com/article/S2352-0477\(20\)30063-0/fulltext](https://www.ejropean.com/article/S2352-0477(20)30063-0/fulltext)
19. Peltier L. Fat embolism; the detection of fat emboli in the circulating blood. *Surgery*. 1954; 36(2): 198-203.
20. Baker p, Pazell j, Peltier l. Free fatty acids, catecholamines, and arterial hypoxia in patients with fat embolism. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* [Internet]. 1971 [cited 7 June 2021]; 11(12):1026-1030. Available from: [https://journals.lww.com/jtrauma/Citation/1971/12000/FREE\\_FATTY\\_ACIDS,\\_CATECHOLAMINES,\\_AND\\_ARTERIAL.6.aspx](https://journals.lww.com/jtrauma/Citation/1971/12000/FREE_FATTY_ACIDS,_CATECHOLAMINES,_AND_ARTERIAL.6.aspx)
21. Müller C, Rahn BA, Pfister U, Meinig RP. The incidence, pathogenesis, diagnosis, and treatment of fat embolism. *Orthop Rev*. 1994; 23(2): 107-17.
22. Jorens P, Van Marck E, Snoeckx A, Parizel P. Nonthrombotic pulmonary embolism. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2009 [cited 7 June 2021]; 34(2):452-474. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/34/2/452>
23. Newbiggin K, Souza C, Torres C, Marchiori E, Gupta A, Inacio J et al. Fat embolism syndrome: State-of-the-art review focused on pulmonary imaging findings. *Respiratory Medicine* [Internet]. 2016 [cited 7 June 2021]; 113: 93-100. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0954611116300142>

24. Harris A, Torreggiani W, Lyburn I, Zwirowich C, Ho S, Munk P. CT and Sonography of Traumatic Fat Embolism in the Common Femoral Vein. *American Journal of Roentgenology* [Internet]. 2000 [cited 7 June 2021];175(6):1741-1742. Available from: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.175.6.1751741>
25. Malagari K, Economopoulos N, Stoupis C, Daniil Z, Papiris S, Müller N et al. High-Resolution CT Findings in Mild Pulmonary Fat Embolism. *Chest* [Internet]. 2003 [cited 7 June 2021]; 123(4): 1196-1201. Available from: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(15\)32535-6/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)32535-6/fulltext)
26. Van Den Brande F, Hellemans S, De Schepper A, De Paep R, De Beeck B, De Raeve H et al. Post-traumatic Severe Fat Embolism Syndrome with Uncommon CT Findings. *Anaesthesia and Intensive Care* [Internet]. 2006 [cited 7 June 2021]; 34(1): 102-106. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0310057X0603400120>
27. Kwiatt M, Seamon M. Fat embolism syndrome. *International Journal of Critical Illness and Injury Science* [Internet]. 2013 [cited 7 June 2021]; 3(1): 64. Available from: <https://www.ijciis.org/article.asp?issn=2229-5151;year=2013;volume=3;issue=1;spage=64;epage=68;aualast=Kwiatt>
28. Shaikh N. Emergency management of fat embolism syndrome. *Journal of Emergencies, Trauma and Shock* [Internet]. 2009 [cited 7 June 2021]; 2(1): 29. Available from: <https://www.onlinejets.org/article.asp?issn=0974-2700;year=2009;volume=2;issue=1;spage=29;epage=33;aualast=Shaikh>