



TACO y TRALI - Prevención

Dr. Alexander José Indrikovs

Profesor y Director de Medicina Transfusional

Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell

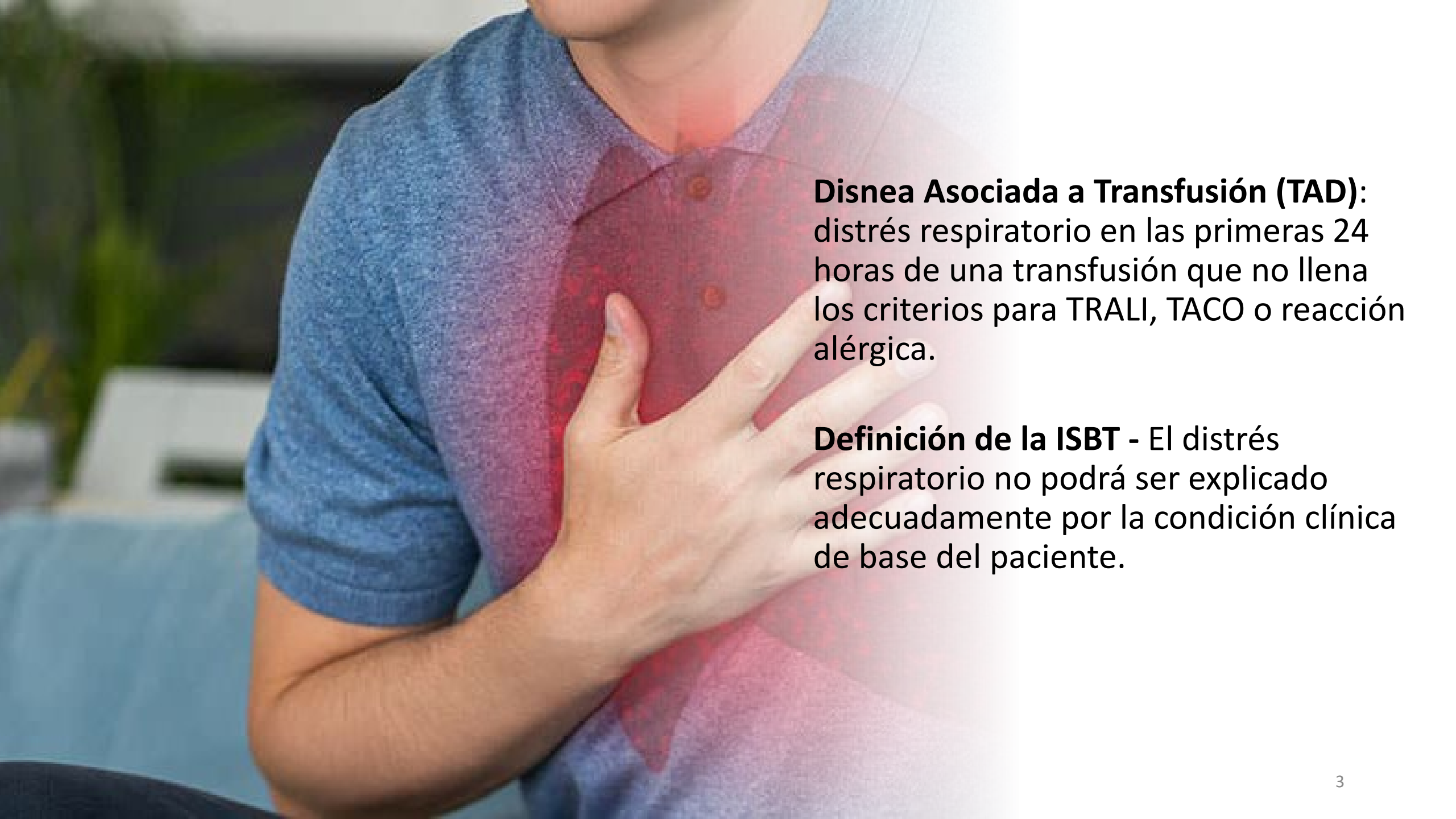
New York, USA

Las complicaciones pulmonares de las transfusiones siguen siendo las causas principales de mortalidad y morbilidad relacionadas con las transfusiones.

Contribuyen el 53% (20/38) de las muertes relacionadas con las transfusiones notificadas al *Serious Hazards of Transfusion* report (SHOT) en el 2023.

1. Sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (TACO).
 2. Lesión pulmonar aguda relacionada a la transfusión (TRALI).
 - ~~3. Disnea asociada a transfusiones (TAD).~~
-

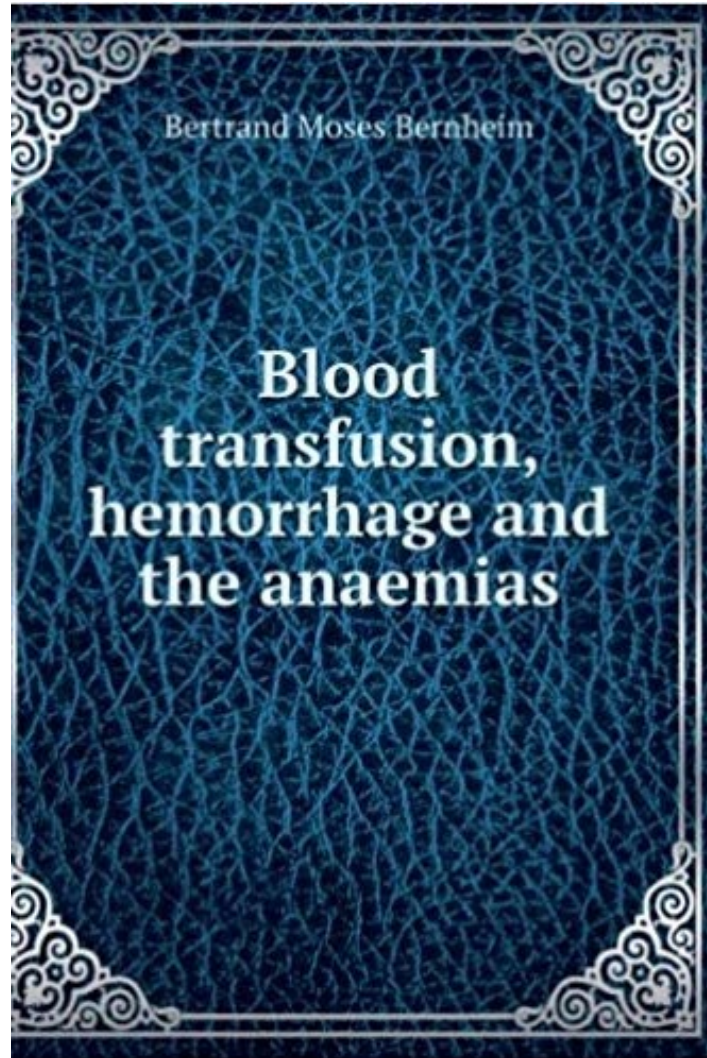
Las fisiopatologías de las complicaciones pulmonares de las transfusiones aún no son completamente entendidas.



Disnea Asociada a Transfusión (TAD): distrés respiratorio en las primeras 24 horas de una transfusión que no llena los criterios para TRALI, TACO o reacción alérgica.

Definición de la ISBT - El distrés respiratorio no podrá ser explicado adecuadamente por la condición clínica de base del paciente.

La hipervolemia asociada con la transfusión ha sido una preocupación desde principios del siglo XX

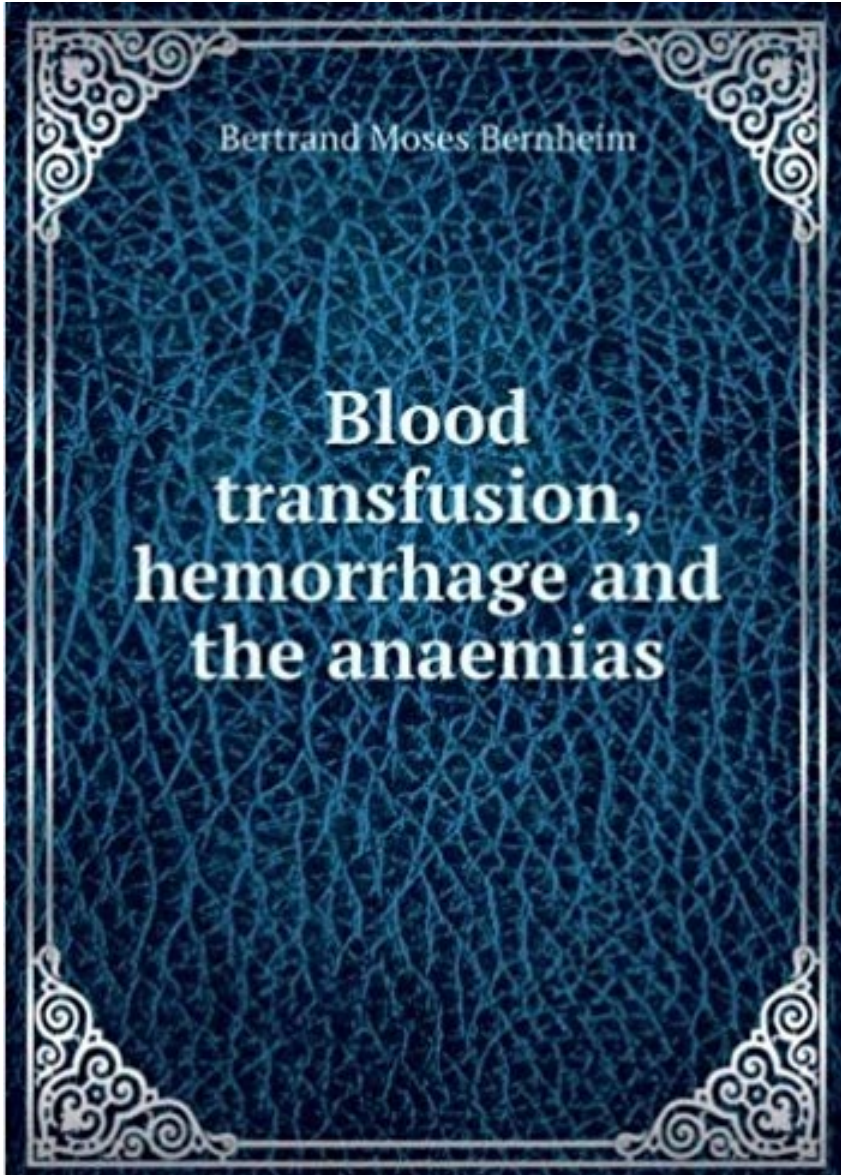


Bertrand Moses Bernheim

**Blood
transfusion,
hemorrhage and
the anaemias**

La sobredistención del corazón es un peligro siempre presente que sólo puede evitarse con la vigilancia constante...

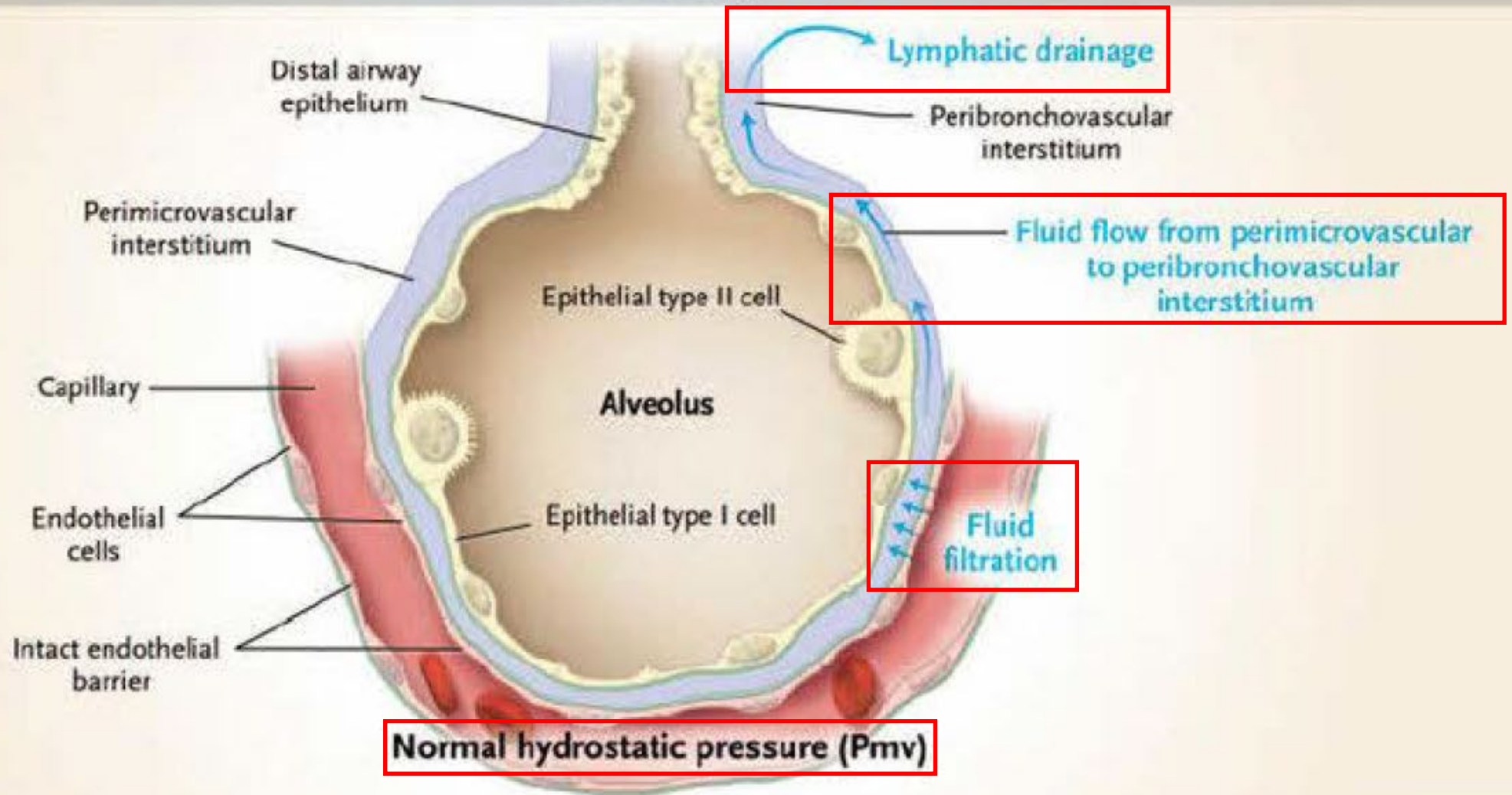
...y solo puede ocurrir por infusión de un líquido cuya presión, velocidad y volumen son mayores de lo que puede ser atendido por el corazón.

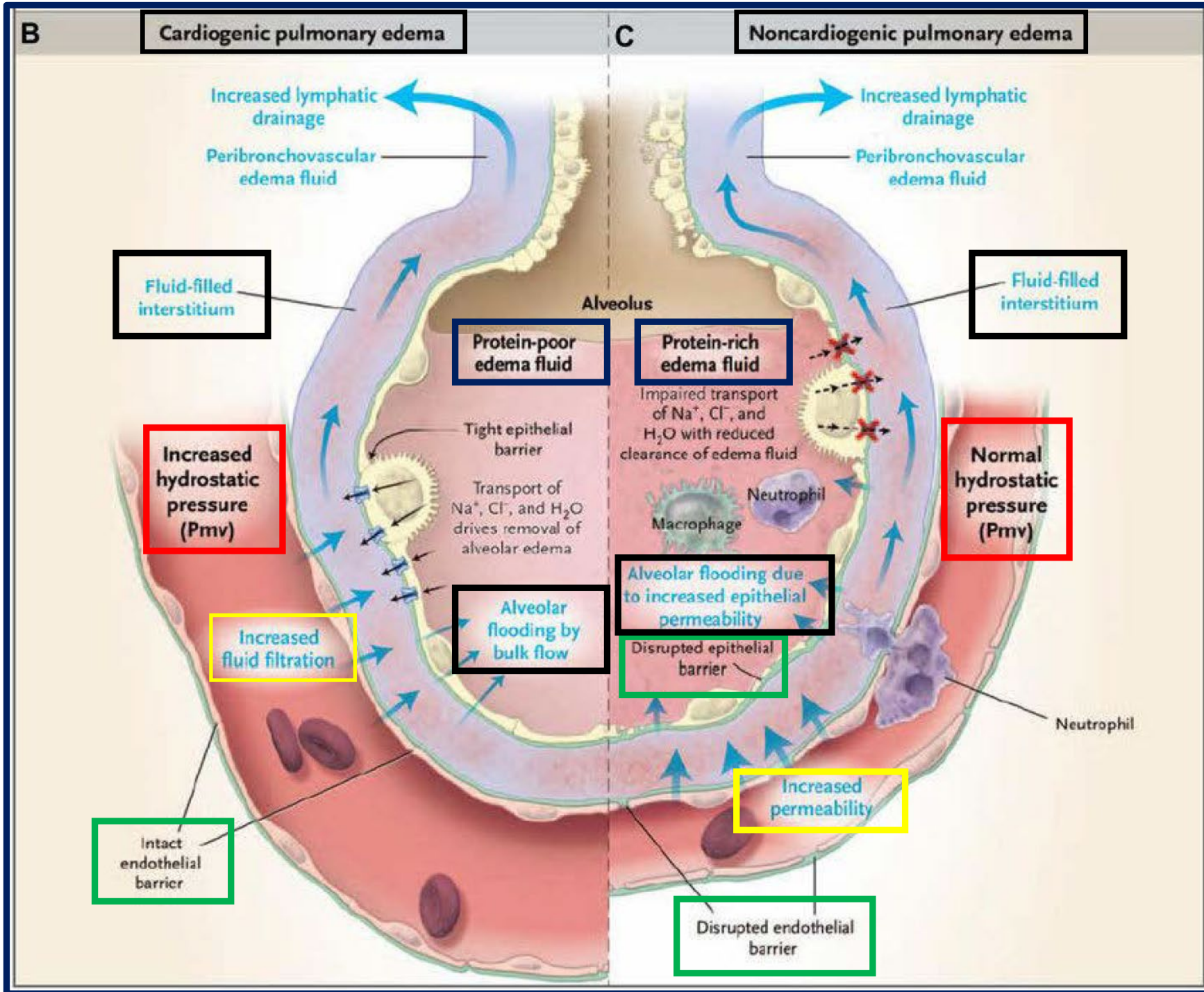


Dilatación cardíaca aguda nunca debería ser vista, bajo ninguna circunstancia, durante una transfusión.

A

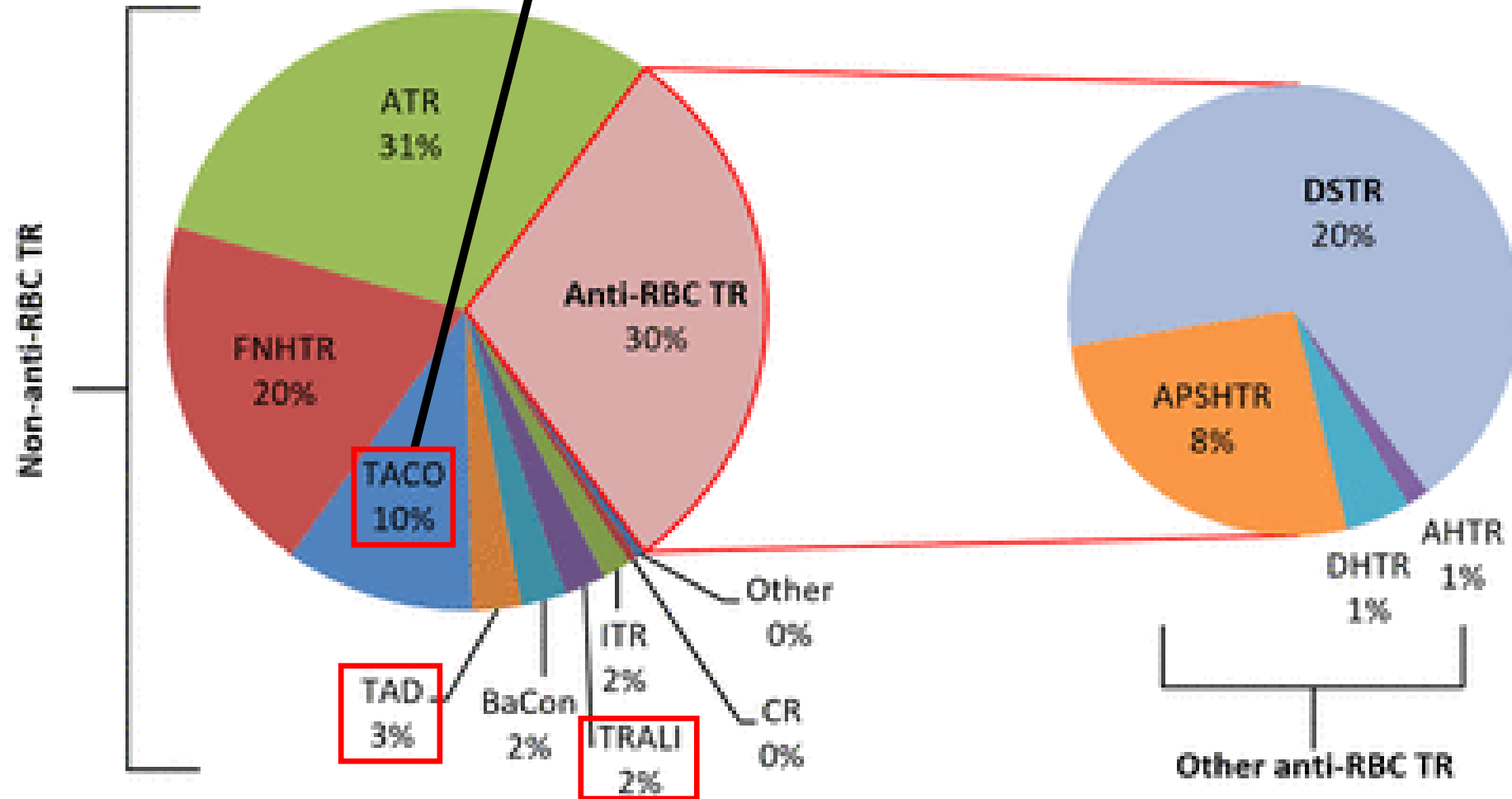
Normal lung



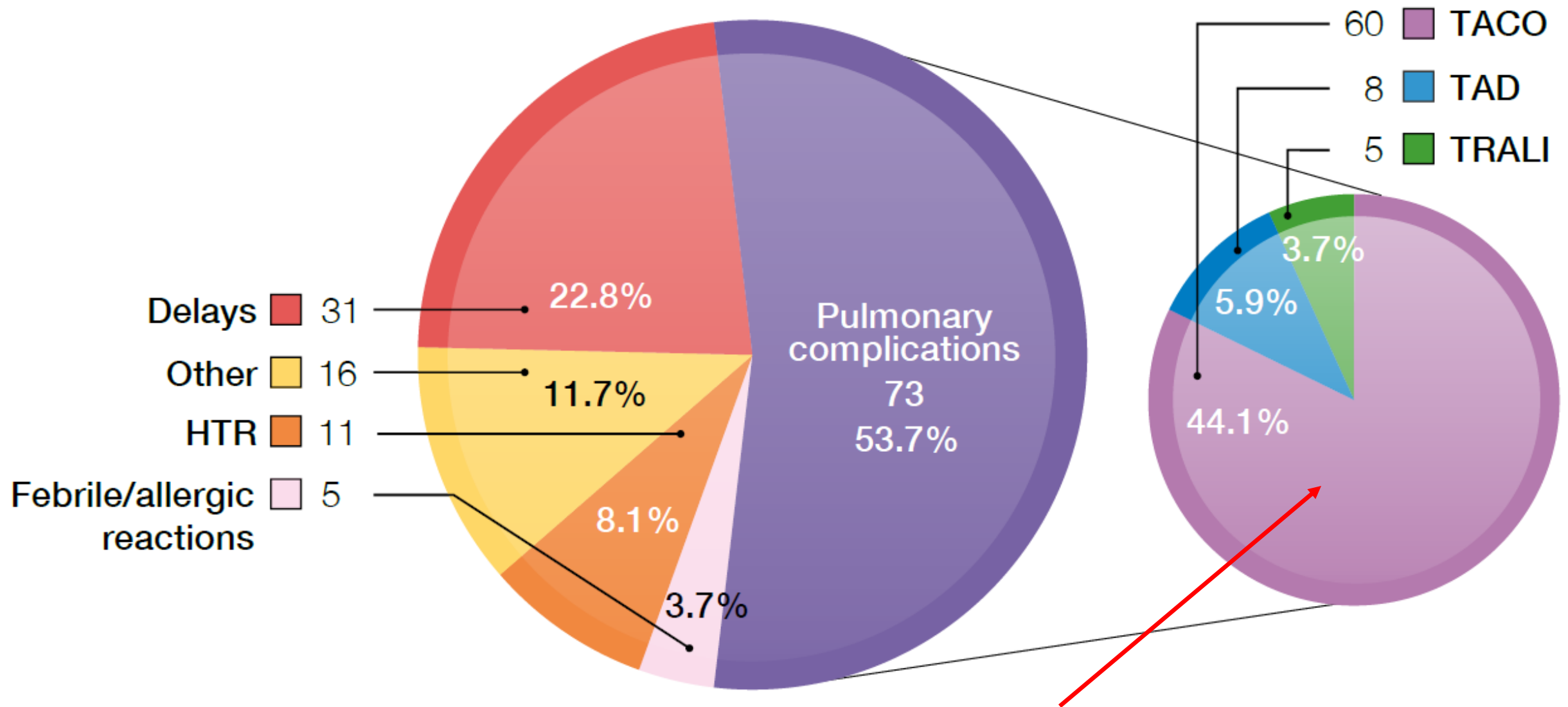


Frequency of Transfusion Reactions

TACO es la más frecuente complicación pulmonar de la transfusión.



SHOT Report 2017. Figure 3.3: **Muertes** asociadas a transfusión, 2010 to 2017 n=136



TACO responsable del 87% de las muertes por síndromes pulmonares transfusionales.

ANNUAL SHOT REPORT 2023

Complicaciones Pulmonares

Headline data 2023

Number of reports n=205

Deaths n=20

Major morbidity n=30



Demographic data



Male
n=81

Female
n=124

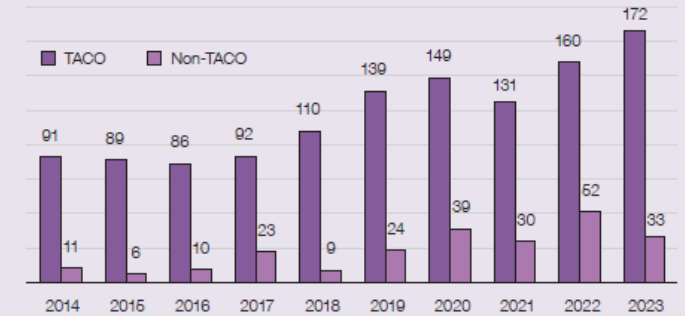


Adults
n=199

Paediatric
n=4

Unknown n=2

Pulmonary reports by year



Blood component data

Red cells n=160

Platelets n=10

Plasma n=8

Granulocytes n=2

Cryoprecipitate n=1

Multiple components n=24



Fatalidades Reportadas a la FDA Relacionadas a Transfusión de Sangre.

Table 3: Transfusion-Associated Fatalities by Complication, FY2017 – FY2021

Complication	FY17 No.	FY17 %	FY18 No.	FY18 %	FY19 No.	FY19 %	FY20 No.	FY20 %	FY21 No.	FY21 %	Total No.	Total %
Anaphylaxis	3	8%	2	6%	2	5%	6	21%	4	10%	17	9%
Contamination	7	19%	7	23%	1	2%	4	14%	5	12%	24	13%
HTR (ABO)	1	3%	2	6%	4	9%	2	7%	5	12%	14	7%
HTR (Non-ABO)	6	16%	4	13%	11	25%	2	7%	2	5%	25	14%
TACO	11	30%	12	39%	12	27%	8	27%	15	36%	58	32%
TRALI*	9	24%	4	13%	12	27%	6	21%	7	16%	38	21%
Transfusion Reaction, Type Not Determined	0	0%	0	0%	2	5%	1	3%	3	7%	6	3%
Other	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	2%	1	1%
Total	37		31		44		29		42		183	

TACO se caracteriza por edema pulmonar hidrostático (nuevo o empeorado) que se produce dentro de las 12h de la transfusión y resulta en dificultad respiratoria.

TACO es una condición iatrogénica.

Muchos casos no son identificados como TACO.

Muchos no son reportados al Banco de Sangre.

Muchos casos son potencialmente **PREVENIBLES**.

Revised international surveillance case definition of transfusion-associated circulatory overload: a classification agreement validation study

Johanna C Wiersum-Osselton, Barbee Whitaker, Sharran Grey, Kevin Land, Gabriela Perez, Srijana Rajbhandary, Chester Andrzejewski Jr, Paula Bolton-Maggs, Harriet Lucero, Philippe Renaudier, Pierre Robillard, Matilde Santos, Martin Schipperus
www.thelancet.com/haematology Published online May 9, 2019
[http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30080-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30080-8)

Tres criterios o más: A y/o B, y un total de al menos 3

- **Criterios Requeridos (dentro de las 12 horas del inicio de la transfusión)**

- A. Compromiso respiratorio agudo o empeorado y/o

- B. Evidencia de edema pulmonar agudo o empeorado, basado en:

- Examen clínico, y/o

- Imágenes radiográficas torácicas y/o otras evaluaciones de función cardíaca

- **Criterios Adicionales**

- C. Evidencia de cambios cardiovasculares no explicados por la condición clínica de base

- taquicardia, hipertensión, distensión de vena yugular, cardiomegalia, y/o edema periférico

- D. Evidencia de sobrecarga de fluidos: balance positivo de líquidos y mejoría clínica por diuresis

- E. Resultado de biomarcadores relevantes: e.g. aumento del (BNP) o del NT-pro BNP a más de 1,5 veces los valores pre-transfusionales

La fisiopatología refleja un modelo de 2 golpes

- **Primer golpe** - escasa adaptabilidad del receptor de la transfusión para la sobrecarga de volumen.
- **Segundo golpe** - impartido posteriormente por el producto sanguíneo transfundido.
- Ambos golpes combinados resultan en la aparición de TACO.

El primer golpe está representado por factores de riesgo presentes en los receptores de la transfusión

En pacientes diagnosticados con TACO

- Insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y balance positivo de líquidos¹
- Insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomegalia, uso de diurético pre-transfusión, presión arterial elevada, enfermedad renal crónica, lesión renal aguda, transfusión de plasma y cirugía de emergencia²
- Insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción renal, edad >70 años, manejo subóptimo de líquidos, y prácticas de transfusión inapropiadas (e.g., tasas rápidas de infusión)³

1. Bosboom JJ, et al. Transfusion 2018; 58:498–506.; 2. Roubinian NH, et al. Crit Care Med 2018; 46:577–585.

3. Lieberman L, et al. Transfus Med Rev 2013; 27:206–212.

Prevalencia de riesgos de TACO

Herramienta de Evaluación de Riesgos SHOT

Muertes relacionadas con TACO 2014-2023

Table 18.1: The prevalence of each 'TACO risk' as outlined in the SHOT risk-assessment tool among TACO-related deaths over the past decade

SHOT TACO risk-assessment category	Frequency
IV fluids in the past 24 hours	59/93 – 63%
Clinically significant positive fluid balance	55/93 – 59%
Heart failure or related cardiac disease	42/93 – 45%
Renal impairment	39/93 – 42%
Hypoalbuminaemia	37/93 – 40%
Severe anaemia	36/93 – 39%
Peripheral oedema	30/93 – 32%
Regular diuretic use	29/93 – 31%
Undiagnosed respiratory symptoms	20/93 – 22%
Pre-existing pulmonary oedema	15/93 – 16%

- **TACO rara vez ocurre en ausencia de factores de riesgo y, en la mayoría de los casos hay múltiples factores de riesgo presentes.**
- **Tener un solo factor de riesgo de TACO fue poco común y se observó solo en 8/93 (8,6%) de los pacientes, con una mediana de cuatro factores de riesgo de TACO presentes por paciente.**

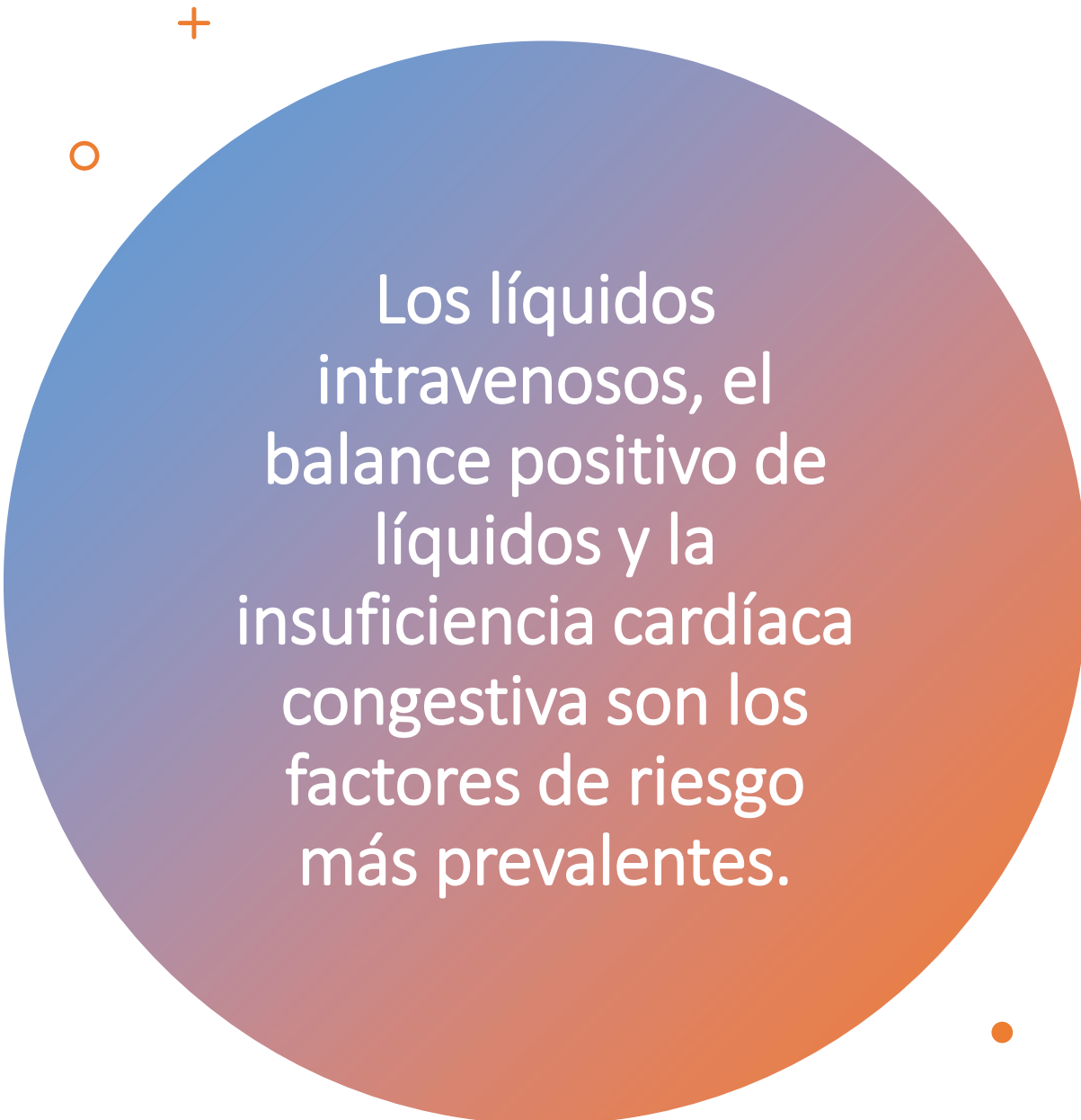
+

o

El segundo
golpe en TACO
es impartido
por el producto
sanguíneo
transfundido.

•

- Manejo subóptimo de fluidos y prácticas de transfusión inapropiadas (infusión rápida).
- La alta presión coloidal osmótica de los productos sanguíneos estimula el paso de líquidos desde el espacio extravascular al espacio intravascular, contribuyendo a un volumen circulante mayor.



Los líquidos intravenosos, el balance positivo de líquidos y la insuficiencia cardíaca congestiva son los factores de riesgo más prevalentes.

- Casi todos los casos de TACO tienen posibles estrategias de mitigación que pudieran adecuadamente aplicarse.




Las muertes relacionadas con TACO rara vez ocurren en ausencia de factores de riesgo.

La gestión del riesgo de TACO se ve obstaculizada por

- la infrautilización de herramientas de evaluación de riesgos.
 - bajas tasas de identificación de riesgos.
- y la frecuente incapacidad de traducir las evaluaciones de riesgos en planes de gestión proactivos.

ANNUAL SHOT REPORT 2023

Figura 18a.1: Evaluación de riesgos de TACO previos a la transfusión.

TACO Risk Assessment		YES	NO
	Does the patient have any of the following: diagnosis of 'heart failure', congestive cardiac failure (CCF), severe aortic stenosis, or moderate to severe left ventricular dysfunction?		
	Is the patient on a regular diuretic?		
	Does the patient have severe anaemia?		
	Is the patient known to have pulmonary oedema?		
	Does the patient have respiratory symptoms of undiagnosed cause?		
	Is the fluid balance clinically significantly positive?		
	Is the patient receiving intravenous fluids (or received them in the previous 24 hours)?		
	Is there any peripheral oedema?		
	Does the patient have hypoalbuminaemia?		
	Does the patient have significant renal impairment?		

ANNUAL SHOT REPORT 2023

Figura 18a.1: Evaluación de riesgos de TACO previos a la transfusion.

- Hacer evaluación formal de riesgos pre-transfusión
 - >50 años
 - <50 kg
- Usar dosificación peso-ajustada de paquetes globulares para guiar el número apropiado de unidades requeridas para todo paciente adulto no-sangrante.

If Risks Identified		YES	NO
Review the need for transfusion (do the benefits outweigh the risks)?			
Can the transfusion be safely deferred until the issue is investigated, treated or resolved?			
If Proceeding with Transfusion: Assign Actions			TICK
Body weight dosing for red cells			
Transfuse a single unit (red cells) and review symptoms			
Measure fluid balance			
Prophylactic diuretic prescribed (where appropriate/not contraindicated)			
Monitor vital signs closely, including oxygen saturation			
Name (PRINT):		Due to the differences in adult and neonatal physiology, babies may have a different risk for TACO. Calculate the dose by weight and observe the notes above.	
Role:			
Date:	Time (24hr):		
Signature:			

Estrategias para mitigar el riesgo de TACO

- Evaluación de riesgos previa a la transfusión.
- Solo realizar transfusiones necesarias.
- Dosificación de glóbulos rojos basada en el peso, especialmente para pacientes con bajo peso corporal.
- Considere usar una calculadora de glóbulos rojos validada para estimar la cantidad de transfusión necesaria para alcanzar la hemoglobina diana.
- Transfundir una sola unidad o el número mínimo de unidades necesarias para alcanzar la hemoglobina diana.
- Transfundir a las velocidades recomendadas, no más rápido.
- Si corresponde, administrar un tratamiento diurético, de oxígeno u otros tratamientos complementarios.
- Durante y después de la transfusión, vigilar de cerca los signos vitales del paciente e intervenir de inmediato, si es necesario.



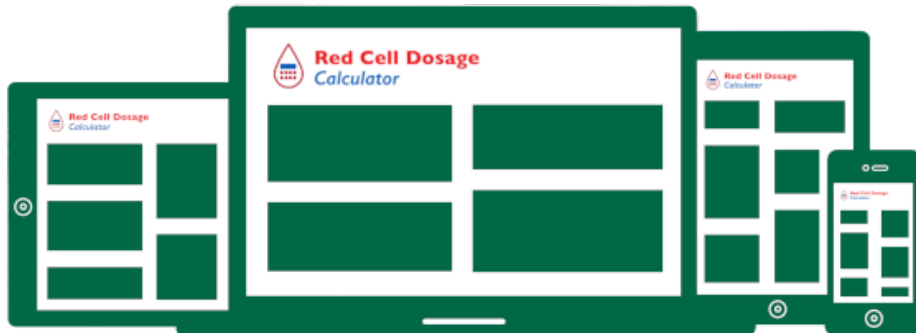
RED CELL DOSAGE CALCULATOR

Registered with MHRA as a Class 1 Medical Device (Decision Support Software) / UKCA Marked

Created by Blood Transfusion and Software experts

Cloud / Browser based, no installation required

Multi Platform



Auditoría inicial:

- solo 35% de los pacientes alcanzaron su nivel objetivo de hemoglobina usando práctica empírica de 1 o 2 unidades de glóbulos rojos.
- En 26% la transfusión fue **insuficiente** y en 39% la transfusión fue **excesiva**.

Aplicación basada en la web para su uso dentro del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido.

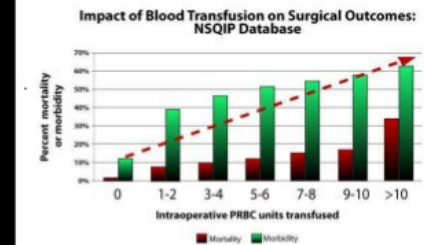
- calcula el volumen de glóbulos rojos que se transfunde a un paciente para alcanzar un nivel deseado de hemoglobina.
- ~90% de los pacientes alcanzan su hemoglobina diana
 - reduce los casos de sobretransfusión e infratransfusión.
 - uso de glóbulos rojos se redujo en ~18% en el primer año.
 - uso adecuado de la sangre de los donantes y ahorros de \$\$\$.

- La anemia crónica severa (asintomática o mínimamente sintomática) requiere una transfusión mínima (normalmente una sola unidad)

- Los pacientes adultos no hemorrágicos con anemia crónica severa son particularmente vulnerables a desarrollar TACO, incluso en ausencia de comorbilidades predisponentes.



**Why give 2,
when 1 will do**



1. Bernard et al, JAmCollSurg 2009;208
2. Ferraris et al, Arch Surg. 2012;147(1)
3. Napolitano et al, CritCareMed 2009

Dr. Hugh Chaplin Jr.



1991

Masculino de 55 años con obstrucciones coronarias; anticoagulado con coumadina.

- Médico ordena 2 unidades de plasma (5 mL/kg) para corregir el Tiempo de Protrombina (18s) la noche antes de la cirugía de puente coronario.
- Paciente desarrolla edema pulmonar después de recibir ~50 mL de la primera unidad.
- Donante femenina con 2 embarazos previos, siendo el más reciente hace 11 años.
- Investigación posterior demuestra concordancia entre anticuerpo HLA en la donante y antígeno HLA en el receptor.

A pesar de su descripción clínica inicial hace ya casi 75 años¹, la lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI) continúa siendo una complicación preocupante de la terapia transfusional.

- Al año 1999 se habían descrito menos de 100 casos en la literatura.²
- Los estudios habían implicado a los anticuerpos HLA en la patogénesis de TRALI
 - debido al desenlace grave y potencialmente mortal del TRALI, se hicieron varias recomendaciones para mejorar la seguridad de la terapia transfusional.

¹Barnard RD. *Indiscriminate transfusion: a critique of case reports illustrating hypersensitivity reactions.* N Y State J Med 1951;51(20):2399-402.

²T.L. Densmore, L.T. Goodnough, S. Ali, M. Dynis, and **H. Chaplin** *Prevalence of HLA sensitization in female apheresis donors.* Transfusion 1999;39:103-106.

Cuatro medidas correctivas reducirían el riesgo de esta grave complicación

Registro rutinario del historial de embarazo en el momento de cada donación.

Desvío de componentes sanguíneos de donantes que han tenido tres o más embarazos para no usarlos como sangre completa, plasma fresco congelado o plaquetas de aféresis.

Diferimiento permanente de los donantes que han estado claramente implicados en estas reacciones.

Desarrollo de un programa de educación para alertar a todos los médicos a que incluyan TRALI en el diagnóstico diferencial de la dificultad respiratoria aguda y estén al tanto de su tratamiento y pronóstico.

*Popovsky MA, **Chaplin HC**, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury: a neglected, serious complication of hemotherapy. Transfusion 1992; 32(6):589-92.*

Desarrollo de un programa de educación para alertar a todos los médicos involucrados en la transfusión...

Definición de TRALI – 2004

- Conferencia de Consenso Canadiense (CCC) de los Servicios Canadienses de Sangre.
- Definió dos entidades:
 - TRALI y posible TRALI (pTRALI)

Esta última categoría se estableció para pacientes con un síndrome clínico que cumplía con la definición de TRALI pero que simultáneamente tenían uno o más factores de riesgo para el síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS).

Definición de TRALI – 2004

TRALI

A.

- i. Inicio agudo
- ii. Hipoxemia
- iii. Infiltrados bilaterales en CXR
- iv. No evidencia de hipertensión auricular izq. y/o PVC <18 mmHg

B. No ALI antes de la transfusión.

C. Durante o dentro de las 6 horas de la transfusión.

D. No relación temporal con otro riesgo alterno para ALI.

Posible TRALI

A. Igual a TRALI.

B. Pero en presencia de un factor de riesgo alternativo para ALI.

COMMITTEE REPORT

A consensus redefinition of transfusion-related acute lung injury

Alexander P.J. Vlaar,^{1,2} Pearl Toy,³ Mark Fung,⁵ Mark R. Looney,⁴ Nicole P. Juffermans,^{1,2} Juergen Bux,⁶ Paula Bolton-Maggs,⁷ Anna L. Peters,⁸ Christopher C. Silliman,⁹ Daryl J. Kor,¹⁰ and Steve Kleinman¹¹

Transfusion 2019;59;2465–2476.

Definición de TRALI - 2019

TRALI Tipo I — Pacientes sin riesgo para ARDS y que llenan los siguientes criterios:

- a.**
 - i. Inicio agudo.
 - ii. Hipoxemia.
 - iii. Clara evidencia de edema pulmonar bilateral (e.g., CXR, TC, US).
 - iv. No evidencia of HAI o, si HAI esta presente, se considera que la misma no es el principal contribuyente a la hipoxemia.
- b.** Inicio durante o dentro de las 6 horas de terminar la transfusión.
- c.** No relación temporal con otro riesgo alterno para ARDS.

TRALI Tipo II — Pacientes con riesgo para ARDS (pero no han sido diagnosticados con ARDS) o que tienen ARDS ligero, pero cuyo estado respiratorio se deteriora y es juzgado a deberse a la transfusión basado en:

- a.** Hallazgos descritos en **a** y **b** de TRALI Tipo I, y
- b.** Status respiratorio estable en las 12 horas antes de la transfusion.

Transfusion
2019;59;2465–2476.

Factores de Riesgo para ARDS

Directos

Neumonía

Aspiración de contenidos gástricos

Injuria por inhalación

Contusión pulmonar

Vasculitis pulmonar

Ahogamiento en agua

Indirectos

Sepsis no-pulmonar

Trauma severo

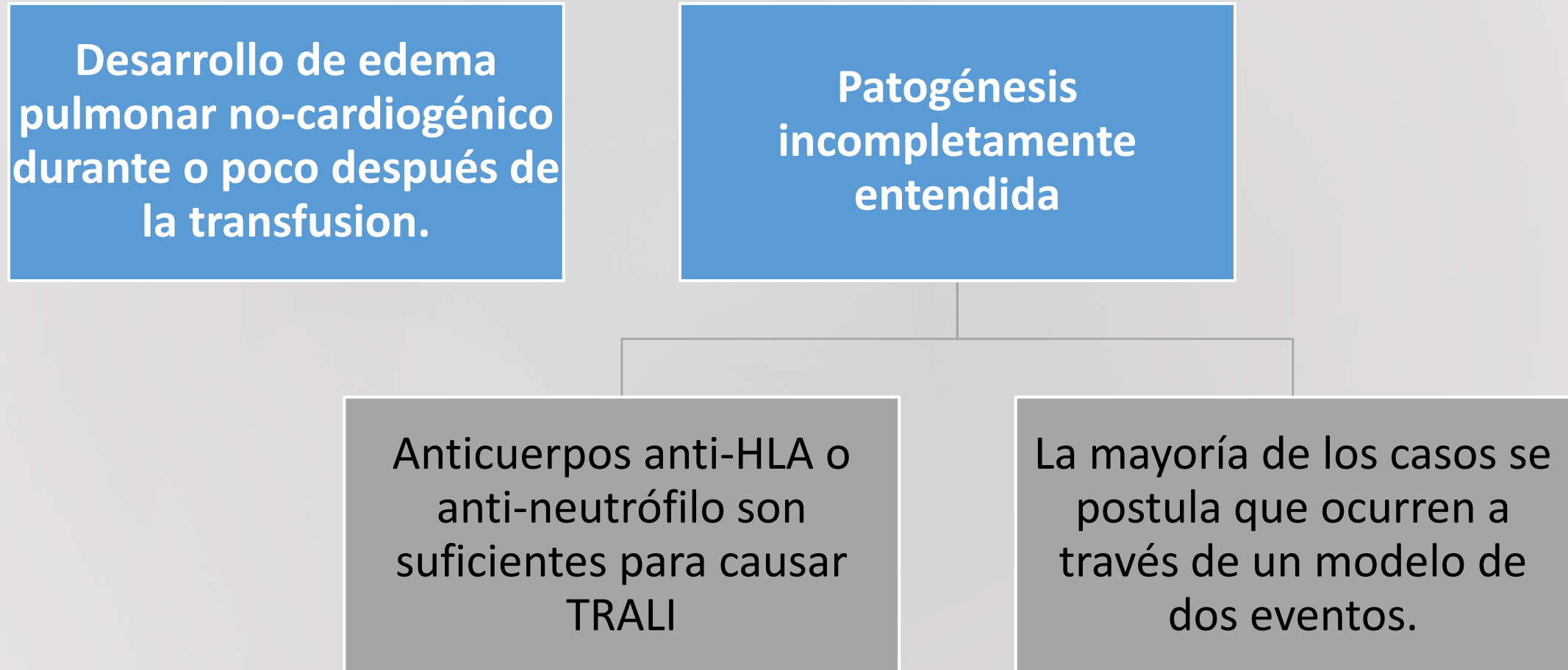
Pancreatitis

Quemaduras severas

Choque no-cardiogénico

Sobredosis de drogas

TRALI



TRALI - Patogénesis

Modelo de 2 eventos

- **Primer Evento** - activación del endotelio pulmonar dando lugar a la captura y cebado de los neutrófilos.
 - Factores de riesgo: concentraciones altas de IL8, cirugía, alcoholismo, tabaquismo, choque, y balance positivo de fluidos.
- **Segundo Evento – Transfusión** que activa los neutrófilos cebados provocando daño endotelial y posteriormente la lesión pulmonar aguda.
 - Transferencia pasiva de anticuerpos (inmunomediada)
 - Mediadores pro-inflamatorios (no-inmunomediada) en el componente transfundido.

Factores de riesgo (primer golpe) para TRALI

Risk factors for TRALI	
Cardiac surgery	Yes[4, 38]
Increased pre-transfusion plasma IL-8 levels	Yes[5]
Mechanical ventilation with peak airway pressure >30 cm H ₂ O	Yes[5]
Chronic alcohol abuse	Yes[5, 38]
Current smoker	Yes[5]
Positive fluid balance	Yes[5]
Higher APACHE II score	Yes[35, 37]
Increased age	Yes[38]
End stage liver disease	Yes[34]
Post-partum hemorrhage	Yes[4, 80]
Liver transplantation surgery	Yes[5, 134]
Thrombotic microangiopathy	Yes[80]
Surgery requiring multiple transfusions	Yes[135]
Hematologic malignancy	Yes[4, 37, 80]

Kuldane SA, et al. Risk factors, management and prevention of transfusion-related acute lung injury: a comprehensive update. Expert Rev Hematol. 2019 September ; 12(9): 773–785. doi:10.1080/17474086.2019.1640599.

Identification of lipids that accumulate during the routine storage of prestorage leukoreduced red blood cells and cause acute lung injury

Silliman CC et al. Transfusion 2011;51:2549-2554.

- Lípidos se acumulan en PG leucoreducidos - e.g., ácido araquidónico
 - Elevados después de 14 días de almacenamiento
 - Niveles máximos al día 28
 - Estables hasta el día 42.
- Estos lípidos ceban a los neutrófilos y pueden causar ALI en ratas.

The accumulation of lipids and proteins during red blood cell storage: the roles of leucoreduction and experimental filtration

Christopher C. Silliman^{1,2,3}, Timothy Burke^{1,3}, Marguerite R. Kelher^{1,3}

¹Bonfils Blood Center, Denver, CO; ²Department of Pediatrics, ³Department of Surgery, School of Medicine, University of Colorado Denver, Aurora, CO, United States of America

Blood Transfus 2017; 15: 131-6.

- La leucoreducción universal pre-almacenamiento disminuye la acumulación de mediadores pro-inflamatorios derivados de plaquetas y leucocitos, incluyendo:
 - IL-6, IL-8, IL-18, sCD40L), y lysophosphatidylcholines (lyso-PCs).
- A pesar de estas disminuciones, los mediadores pro-inflamatorios todavía se acumulan durante el almacenamiento rutinario de GR-LR, varios de los cuales han estado implicados en la patogénesis de la lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI).

TRALI es una de las principales causas de morbilidad relacionada con transfusiones, con una mortalidad del 10%, y un 70% a 90% de los pacientes requiriendo ventilación mecánica

Las graves consecuencias de TRALI y la falta de tratamientos específicos han dado lugar a un esfuerzo focalizado en disminuir el riesgo de los receptores para adquirir TRALI.

La mayoría de estas estrategias se centran en la disminución de la tasa de TRALI con transfusiones de plasma de donantes de bajo riesgo.

SHOT Report 2018

Número de casos confirmados de TRALI, y muertes al menos posiblemente relacionadas a TRALI.

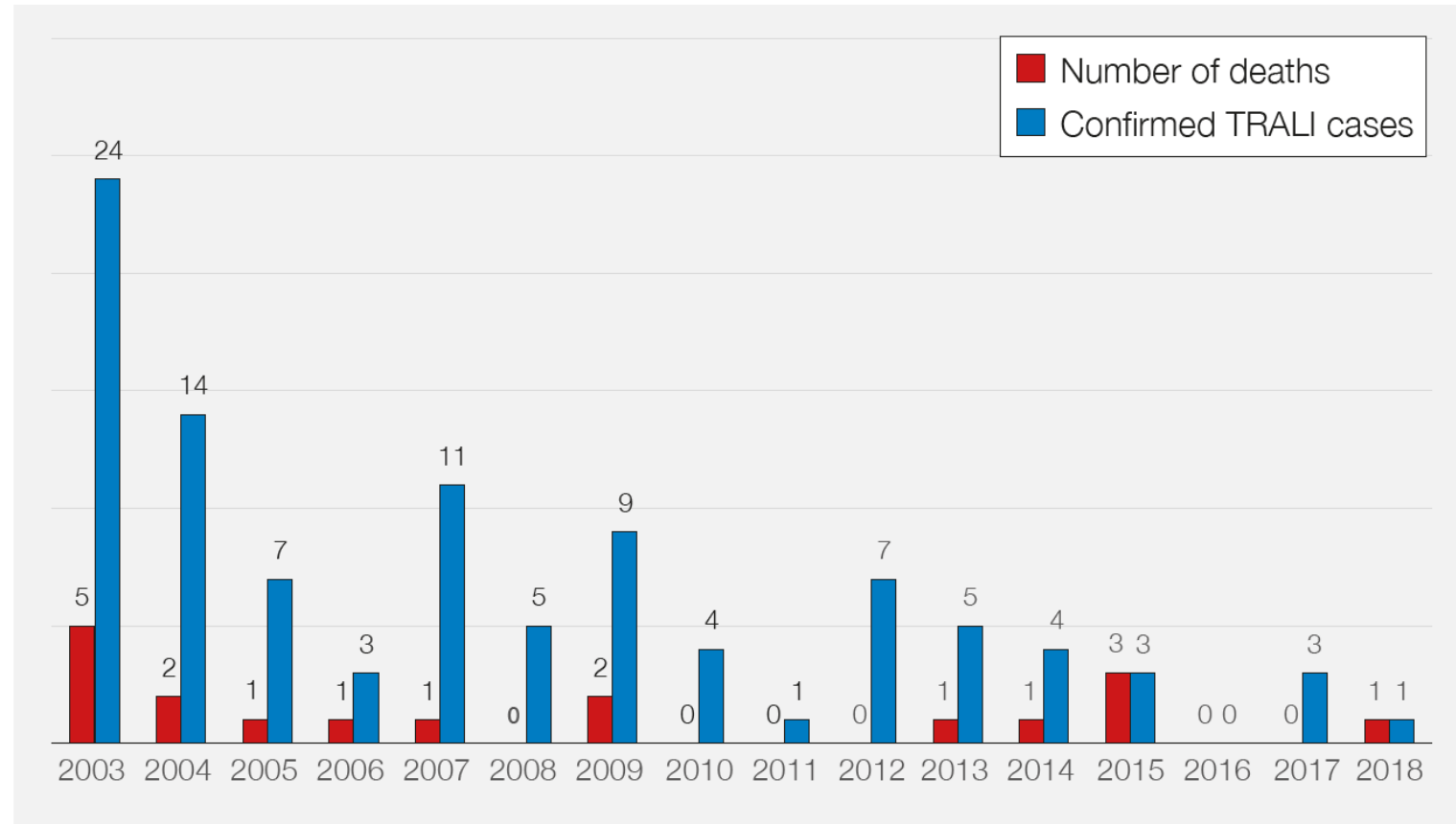
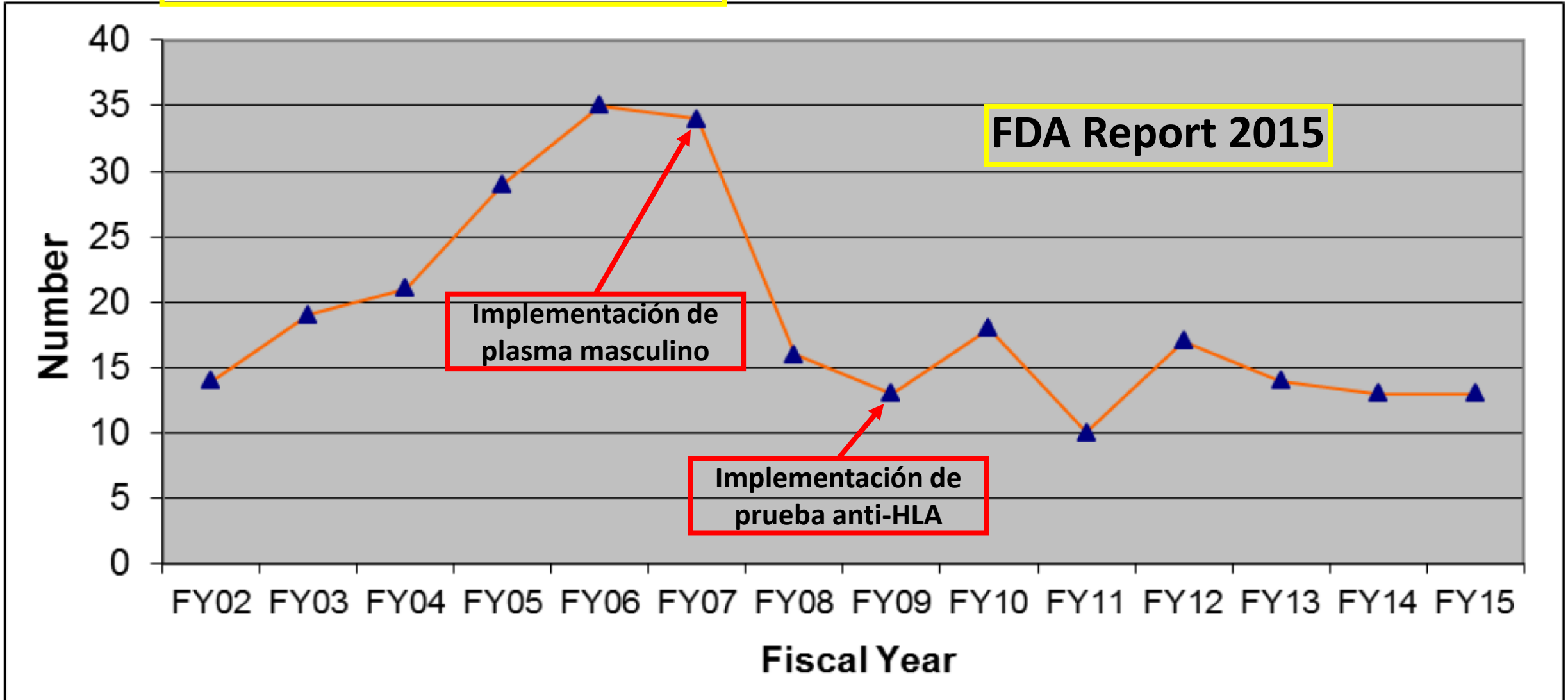


Figure 1: TRALI Cases FY2002 - FY2015



La incidencia de TRALI, que alguna vez fue la principal causa de mortalidad asociada a las transfusiones, se ha reducido significativamente con la implementación de estrategias de mitigación.

- Diferimiento de donantes de alto riesgo (mujeres con antecedentes de embarazo), una población de donantes de plasma solo masculinos y el cribado de anticuerpos implicados en TRALI
 - SHOT - disminución de TRALI de 24 casos reportados en 2003 a 3 casos en 2017.
 - FDA - disminución de TRALI de 35 casos reportados en 2006 a 8 casos en 2016.
- A pesar de esto, TRALI sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad relacionada con las transfusiones.
- A medida que evolucione nuestra comprensión de TRALI, las estrategias de mitigación también deberán hacerlo.

Otras estrategias de mitigación de TRALI

Estrategia	Mecanismo	Resultados
Uso restrictivo de hemocomponentes	Reducir el segundo golpe de TRALI.	Lógico.
Plaquetas en soluciones aditivas (PAS)	Reducción de anticuerpos HLA y HNA, y de LysoPCs.	Más estudios necesarios.
Lavado de paquetes globulares	Reducción de citoquinas, complemento.	<ul style="list-style-type: none"> Menor expresión endotelial de CD62E (E-selectin) and CD106 (VCAM). Ausencia de TRALI.
Reducción de Patógenos	Desconocido.	No casos de TRALI con plaquetas o PG patógeno-reducidos.
Plasma solvente detergente (S/D)	Dilución de AC HLA y HNA.	No casos de TRALI.
Nuevos filtros de leucorreducción	Remoción de IgG, anti-HLA I y anti-HLA II.	En ratas: menor cebado de neutrófilos y menos casos de TRALI.

Risk factors, management and prevention of transfusion-related acute lung injury: a comprehensive update.

Susan A. Kuldane, Marguerite Kelher, Christopher C. Silliman. *Expert Rev Hematol.* 2019 September ; 12(9): 773–785.

doi:10.1080/17474086.2019.1640599.

Guías Transfusionales - Compromiso para el uso clínico seguro y apropiado de la sangre y sus componentes.

- La única transfusión “segura” es la que no se hace.
- Transfunda a un paciente, no a un resultado de laboratorio
 - Solo transfunda cuando sea clínicamente necesario.
- Transfunda solo lo suficiente para mejorar el estado clínico del paciente.

