



# RECOMENDACIONES PARA PREVENCIÓN LPART (TRALI)

**Jornada de HV  
Ministerio de Sanidad  
Mayo 2009**

M. Corral Alonso  
S. De Transfusión. HUS



# PREVENCIÓN DE LPART (TRALI)

- Definición / Diagnóstico
- Mecanismos de LPART
- Epidemiología de LPART
- Estrategias de prevención



# PREVENCIÓN DE LPART (TRALI)

- ¿Cómo definir la LPART?

- ¿Qué criterios objetivos usar en la clasificación de LPART



# Definición de LPA (Consenso 1994)



- Hipoxemia
- Comienzo agudo
- Infiltrados bilaterales en Rx Tórax
- No evidencia de sobrecarga circulatoria



# Canadian TRALI



## Consensus Conference 2004

L  
P  
A  
T  
R  
L  
P  
A

- Hipoxemia
- Comienzo agudo: durante o hasta 6h posttransfusión
- Infiltrados bilaterales en Rx Tórax
- No evidencia de sobrecarga circulatoria

- Sin otros factores de riesgo de LPA



# Canadian TRALI Consensus Conference 2004

## “ POSSIBLE LPART ”

- Hipoxemia
- Comienzo agudo: durante o hasta 6h posttrans.
- Infiltrados bilaterales en Rx Tórax
- No evidencia de sobrecarga circulatoria
- Uno o más factores de riesgo de LPA asociados



# Factores de riesgo de LPA

## LPART / " Posible LPART "

- Shock séptico / sepsis (40% de riesgo)
- Aspiración
- Contusión pulmonar/ politraumatismo
- Neumonía
- Quemados
- Bypass cardiopulmonar (2% de riesgo)....



# Otras definiciones de LPART (TRALI)

- NHLBI
- ISBT
- BEST
- AABB...



¿Por qué es importante  
distinguir



LPART de " Posible LPART " ?

- " Posible LPART " : diagnóstico incierto
- Comunicación diferenciada en los programas de HV
- Estrategias diferentes en investigación y manejo del donante



# ¿ Se excluyen de la definición de LPART



- **Casos leves** de LPART:
  - parece que existen criterios no bien definidos
- Casos que “ **coexisten** ” con sobrecarga circulatoria
- Casos en los que la LPA “ **preexistente** ” empeora con la transfusión





# LPART (TRALI): presentación clínica



- Disnea
- Tos, en ocasiones con expectoración hemoptoica
- En ocasiones náuseas, vómitos, tiritona
- Taquipnea, ortopnea
- Cianosis
- Fiebre, hipotensión/ hipertensión
- Ausencia de ingurgitación yugular
- Leucopenia transitoria

*Kopko PM et al. Transfusion-related acute lung injury. Report of a clinical look-back investigation. JAMA 2002;287:1968-1971.*

# EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

## Infiltrado bilateral difuso

Normal



TRALI





# Componentes sanguíneos implicados

- Concentrados de hematíes
- Concentrados de plaquetas
- Plasma
- Crioprecipitado
- Progenitores hematopoyéticos



# Diagnóstico de LPART

- No existe ninguna prueba patognomónica
- Es un diagnóstico clínico e inicialmente de exclusión



# LPART (TRALI): Incidencia



- Frecuencia real de TRALI es desconocida
  - Desconocimiento de los facultativos
  - Diagnóstico difícil
- Frecuencia: 0,014-0,02% / unidad transfundida 1,2
- Formación de facultativos: 1/3000 transfusiones 3

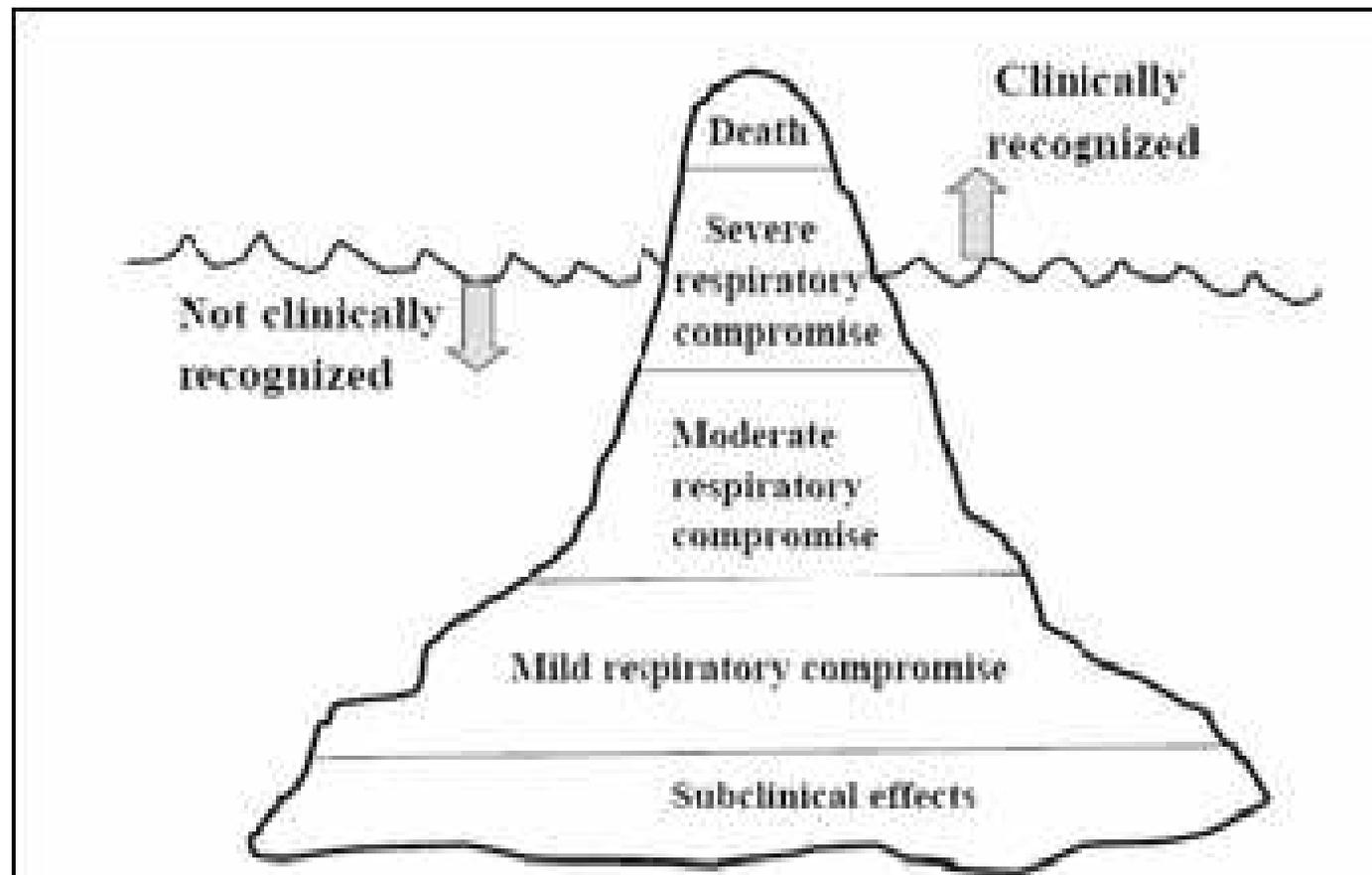
1 Kopko PM and Holland PV. Transfusion-related acute lung injury. Br J Haematol 1999;105:322-9.

2 Popovsky MA and Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. Transfusion 1985;25:573-7.

3 Silliman et al. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. Blood 2003.141: 454-462



# LPART (TRALI): la punta del iceberg



Boshkov. Crit Care Clin 2005



# Etiopatogenia de LPART



## Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury

M. A. POPOVSKY AND S. B. MOORE

Table 1. Morbidity of transfusion-related acute lung injury

Condition	Cases	
	n	%
Required oxygen support	36	100
Required mechanical ventilation	26	72
Pulmonary infiltrates		
Rapid resolution (< 96 hr)	25	81
Slow resolution (≥ 7 days)	4	17
Mortality	2	6
Long-term sequelae	6	17

Table 2. Laboratory data from 36 patients with transfusion-related acute lung injury

Test	Cases	
	n	%
Granulocyte antibodies		
Patient (pretransfusion)	2	6
Donor	32	89
Lymphocytotoxic antibodies (donor)	26	72
HLA-specific antibodies	11*	65
HLA-antigen (patient)/antibody correspondence	10*	59

\* Seventeen patients were tested.

Popovsky, Moore. AJRCCM 1985

Vox Sanguinis 1985; 49: 126- 34



# Etiopatogenia de LPART

Silliman et al. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. Blood 2003.141: 454-462

- **Cuestiona** la hipótesis patogénica inmune
- **Factores predisponentes:** e. hematológica/ bypass c.
- Los CP son los CS implicados con mayor frecuencia
- Tendencia a estar implicadas plaquetas "viejas"
- No diferencia entre casos y controles en acs.  
antileucocitos

Número pequeño de tests en CS de casos y controles



# Etiopatogenia de LPART

	Nº de casos	Resultados test: n	Casos con resultados +
<b>Acs. Antigranulocitos Donantes TRALI (n=104)</b>	<b>28</b>	<b>16 + débil</b>	<b>4</b>
<b>Donantes control (n=24)</b>	<b>5</b>	<b>3 + débil</b>	<b>2</b>
<b>Acs. HLA clase I Don. TRALI (n=104)</b>	<b>28</b>	<b>1 moderadamente +</b>	<b>1</b>
<b>Don. Control (n=5)</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
<b>Acs. HLA clase II (n= 75)</b>	<b>20</b>	<b>5 moderadamente +</b>	<b>5</b>

nested case-control study: 46 enfermos

Silliman et al. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. Blood 2003.141: 454-462



# Etiopatogenia LPART



- Anticuerpos antileucocito en plasma del donante frente a antígenos de neutrófilos, antígenos HLA I, II, ...

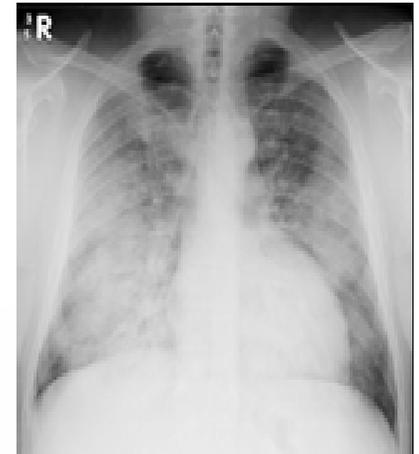
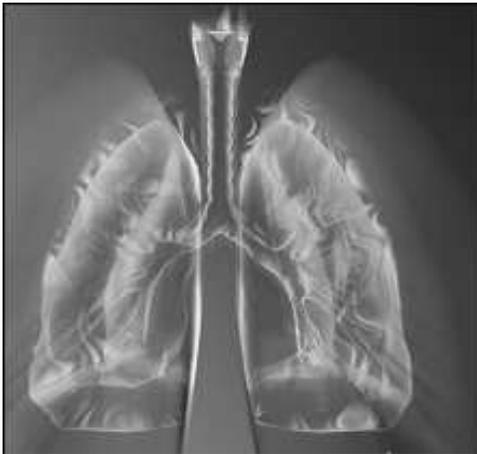
- Liberación de sustancias biológicamente activas durante el almacenamiento: citocinas, lípidos

Activación de complemento

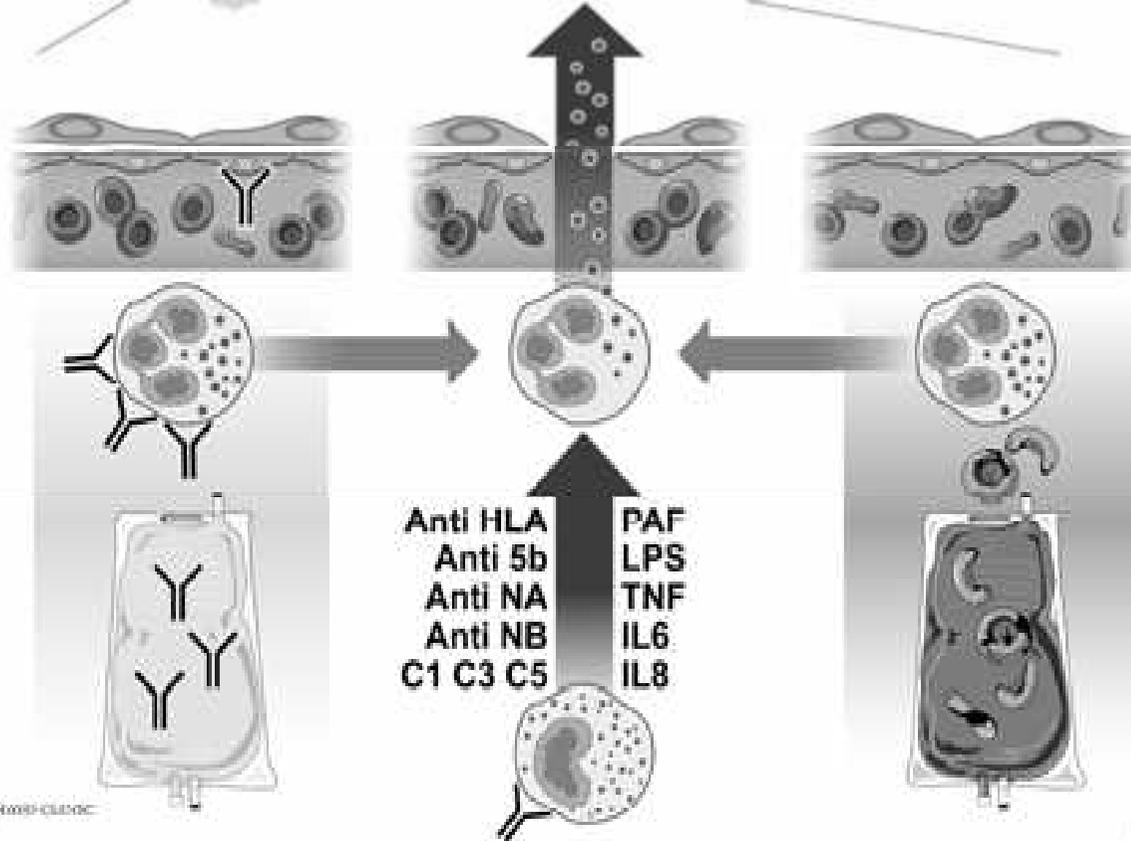
Secuestro de los leucocitos en el pulmón

Daño del endotelio vascular

- Paso de agua desde el intersticio pulmonar al alveolo:  
**edema agudo de pulmón**



### Permeability Pulmonary Edema

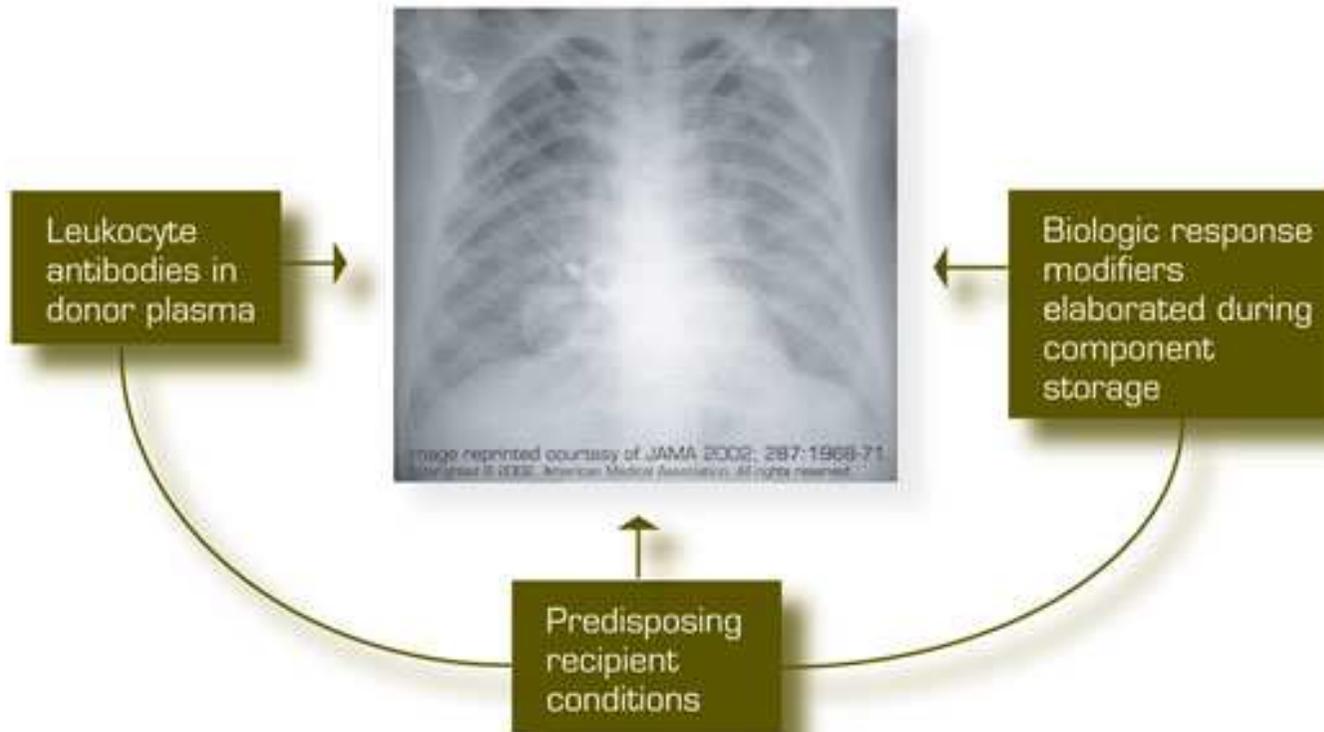




# Etiopatogenia LPART



## TRALI





# Etiopatogenia LPART



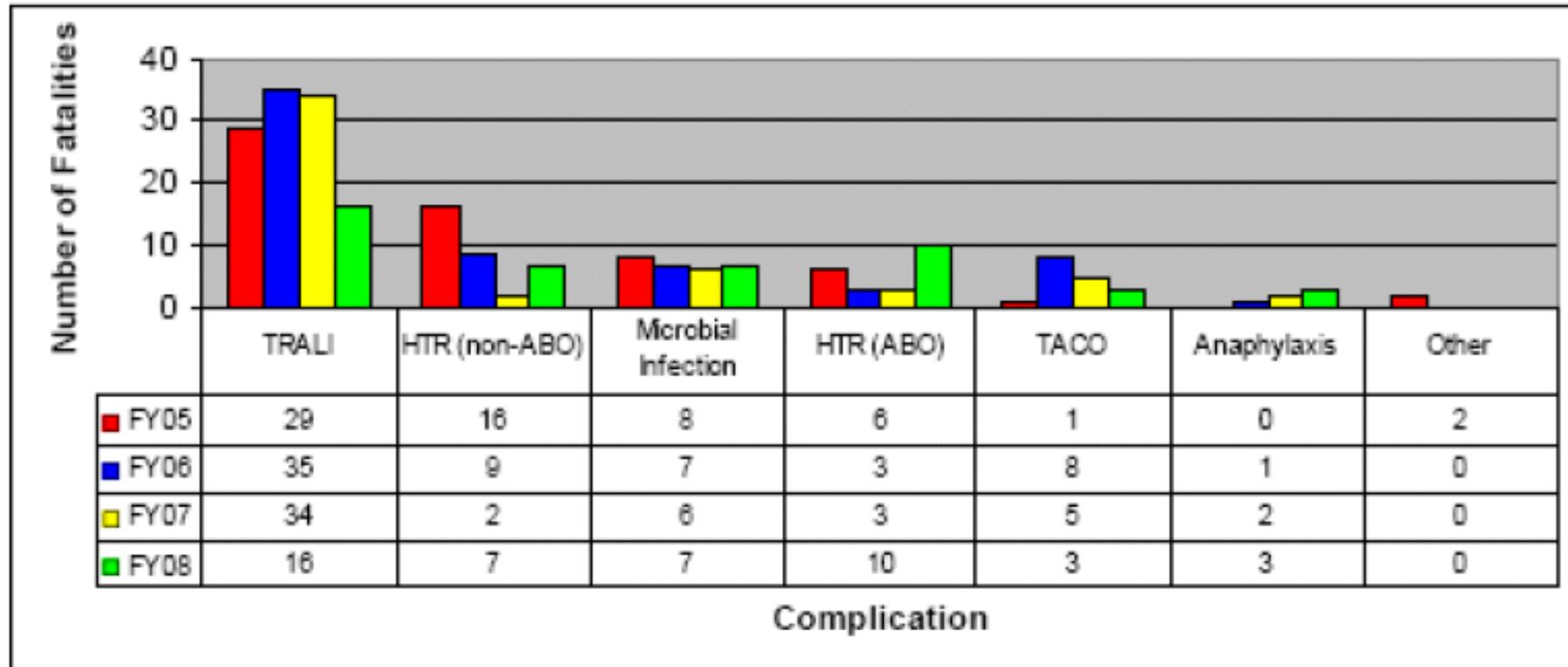
Gajic et al. Transfusion Related Acute Lung Injury in the Critical y Ill : Prospective Nested Case-Control Study.  
*Am J Respir Crit Care Med.* 2007

- La probabilidad de LPA es determinada por:
  1. factores del enfermo (sepsis y abuso de alcohol)
  2. Factores RT
    - cantidad de plasma, sexo del donante, hª obstétrica
    - acs. Antileucocito
    - lípidos biológicamente activos: LysoPC
- Los factores transfusionales juegan un papel en la mayoría de Enfermos que desarrollan LPA tras transfusión
  - dificultad de diferenciar LPART de "posible LPART
  - La diana más atractiva en las estrategias de prevención



# Por qué tanta preocupación con LPART: SHOT

Figure 1: Transfusion-Related Fatalities by Complication, FY2005 through FY2008



“Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion,”

<http://www.fda.gov/cber/blood/fatal08.htm>

# ¿Por qué tanta preocupación con LPART? SHOT

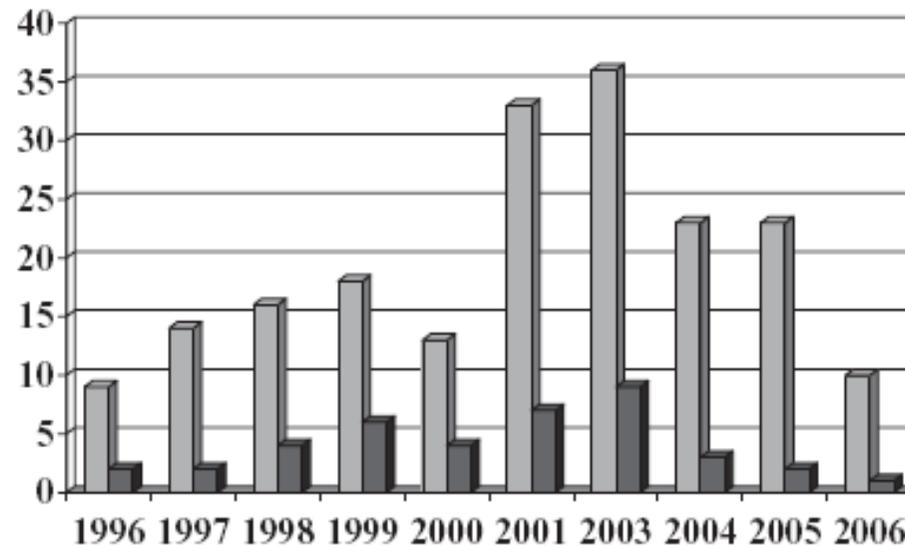
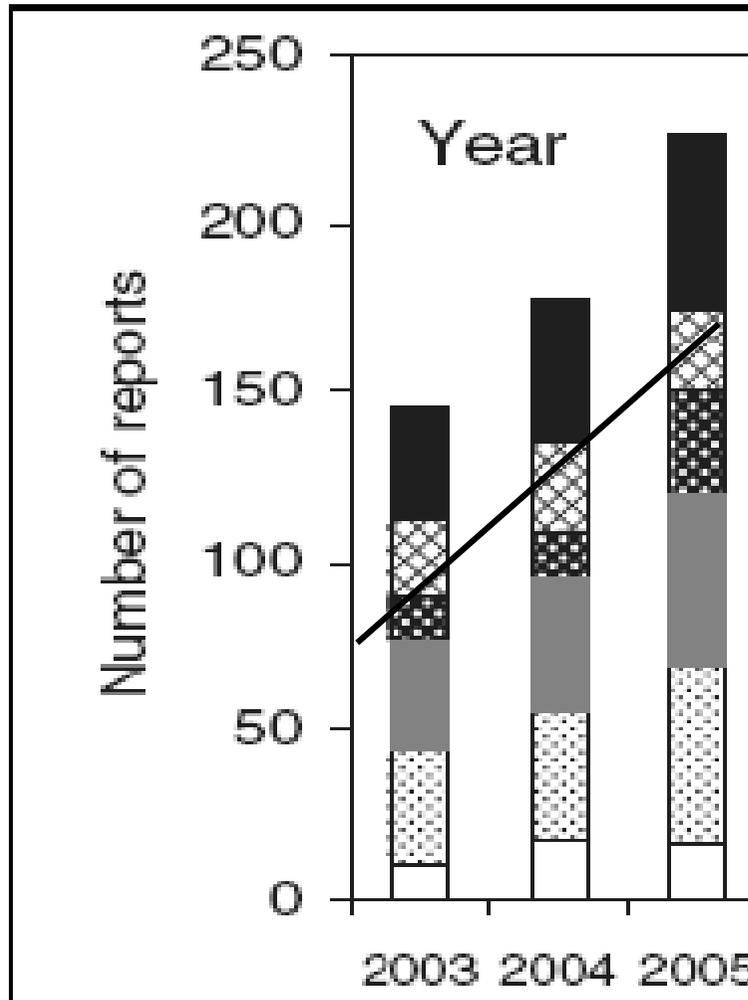


Fig. 1. All reports of TRALI (□; n = 195) and deaths (■; n = 40) from 1996 through 2006 inclusive. Reporting years from 1996 until 2000 each cover 12 months from October 1 until September 30; 2001 covers 15 months from October 1, 2001, to December 31, 2002; 2003 and subsequently cover calendar years.



# Por qué tanta preocupación con LPART: SHOT



Eder A, Herron R, Strupp A, et al. Transfusion-related acute lung injury surveillance (2003-2005) and the potential impact of the selective use of plasma from male donors in the American Red Cross. *Transfusion* 2007; 47:599-607



# Prevención de LPART



¿Es posible prevenir/evitar  
la LPART?

¿Cómo manejar a los donantes  
implicados en reacciones  
de LPART?



### Donante asociado:

CS transfundido a enfermo  
con LPART

### Donante implicado:

Con acs. Anti HLA clase I, II,  
o acs. antiHNA con especificidad  
frente a ags. del receptor



# Estudios en donantes/ receptores: LPART



## Donantes

- Acs. HLA clase I, II
  - Acs. Anti HNA
- } escrutinio  
identificación

## Receptores

- Tipaje HLA clase I, II
- Tipaje de neutrófilos

Si acs. +: p. Cruzada D-R



# Estudios en donantes/ receptores: LPART



Deben realizarse tras  
información clínica rigurosa

- son caros
- disponibles en labs. especializados
- implica llamada al/los donantes



# Objetivo del manejo del donante en prevención de LPART



Proteger a futuros receptores

**Aún muchas cuestiones discutidas**

- ¿ igual en LPART que en " posible LPART " ?
- ¿ la misma acción en todos los donantes?
- ¿ debemos actuar en base a los tests de laboratorio?



# Objetivo del manejo del donante en prevención de LPART



**Proteger a futuros receptores**

**Aún muchas cuestiones discutidas**

- Exclusión como donantes
- Aceptarlos
  - CH lavados
  - no plasma para uso transfusional
  - no PQ de aferesis..
- Mantenerlos en registro de "posible riesgo"



# Estrategias de prevención de LPART basadas en resultados de laboratorio



## Donantes

1. ¿acs. anti HLA I, II o HNA + específicos contra ags. del receptor y o p. cruzada positiva?
2. ¿acs. anti HLA I, II o HNA + no reactivos con ags. del Receptor?
3. ¿acs. anti HLA I, II o HNA negativos?



# Otras estrategias de prevención de LPART



## 4. ¿Qué hacer ante futuros donantes con h<sup>a</sup> obstétrica y o transfusional?

- tests acs. HLA I,II, HNA?: si +, ¿qué hacer?
- no testar pero ¿excluir para producción de plasma?
- ¿excluir a todos estos donantes?

## 5. Considerar la hipótesis del papel de sust. biológicamente activas:

- evitar la transfusión de CS "viejos" a receptores de riesgo
- ¿quiénes son receptores con riesgo?

## 6. ¿Otras medidas de prevención?



## International Forum: Measures to prevent TRALI. Vox Sanguinis 2007; 92, 258- 277



15 participantes

1. Casi todos los países: exclusión de donantes con acs. específicos contra ags. del receptor
2. Donante con acs. y receptor que no posee los ags. correspondientes: **muy variable**
  - exclusión definitiva
  - exclusión basada en la especificidad de los acs.
  - exclusión si el donante es el único implicado
  - exclusión cuando ese donante es implicado por 2ª vez
3. Donante (y receptor si se estudia) con acs. negativos: **muy variable**



## International Forum: Measures to prevent TRALI. Vox Sanguinis 2007; 92, 258- 277

15 participantes

4. Ningún país hace escrutinio sistemático de donantes con h<sup>a</sup> obstétrica y o transfusional
  - estrategias variables: plasma para uso transfusional solo de varones, plasma tratado con SD para uso transfusional, exclusión de donantes con h<sup>a</sup> transfusional...
5. Ningún país, excepto Polonia, adopta medidas en relación con la hipótesis de sustancias "biológicamente activas"
6. Papel de la leucorreducción en prevención de TRALI



# Estrategias de prevención de LPART en España



No hay recomendaciones oficiales  
En Cataluña (Dra Nogués y Dr. Muñiz, 2007)

1. Exclusión si acs. en donante específicos frente a ags. receptor: particularidades
2. Exclusión si acs. en donante específicos antiHNA o HLAII
3. Se aceptan los donantes sin acs. anti HNA, antiHLA
4. No se estudian donantes con h<sup>a</sup> obstétrica / transfusional:
  - Se evita el uso de grandes vol. de su plasma (PTT)  
No se excluyen como donantes
5. No medidas generales:
  - se evita el uso de CS "viejos" en receptores con LPART



# Estrategias de prevención de LPARTen España



No hay recomendaciones oficiales

Cantabria: Insunza A, Romon I, González Ponte et al.:  
Implementation of a strategy to prevent TRALI  
in a regional blood centre.  
Transf Med 2004; 14: 157- 164

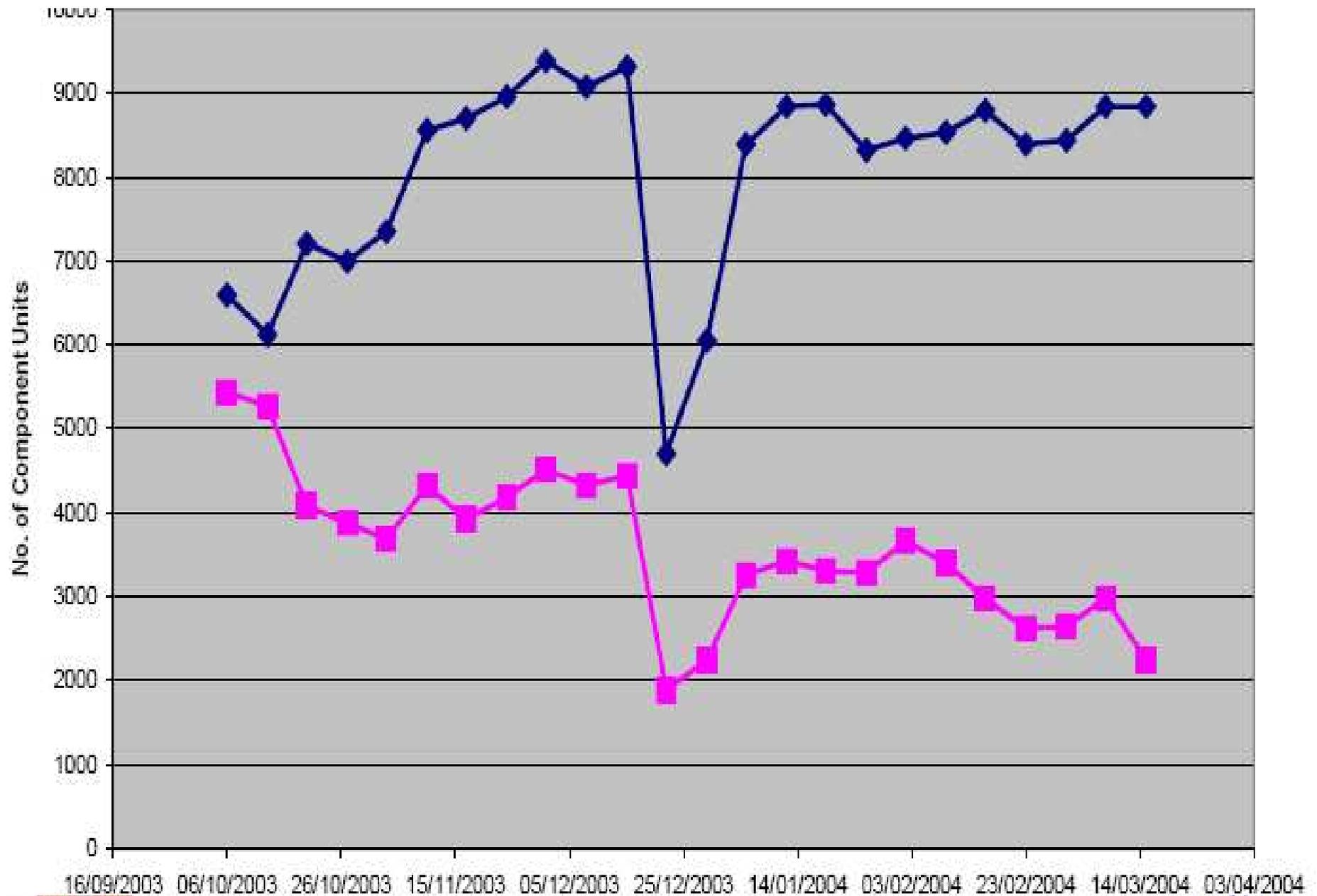
- Donantes de aferesis mujeres con h<sup>a</sup> obstétrica:  
estudio acs. HLA I, II
  - si test positivo: plasma para fraccionamiento
- Donantes de ST mujeres con h<sup>a</sup> obstétrica:  
plasma para fraccionamiento

## Reino Unido: desde 2002

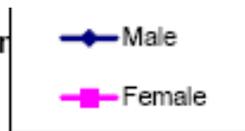
	<b>Donor selection: untransfused males/never pregnant females</b>	<b>Donor selection: males only</b>	<b>Screening for HLA antibodies</b>	<b>Platelet additive solution</b>	<b>Pooling</b>
<b>FFP</b>	<b>Yes</b>	<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>No</b>	<b>Yes (SDFFP)</b>
<b>Pooled platelets (plasma component)</b>	<b>Yes</b>	<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Yes</b>	<b>No</b>
<b>Apheresis platelets</b>	<b>No</b>	<b>No</b>	<b>Yes</b>	<b>Yes</b>	<b>No</b>
<b>Non-OAS blood for large transfusion in neonates</b>	<b>Yes</b>	<b>Yes</b>	<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>No</b>

SO - Oct 2003- male donations  
marked M & directed for FFP  
production

From 5th April -previously  
transfused donors excluded  
(vCJD)



NBS Plasma Component Production





# Estrategias de prevención de LPART- SHOT 2004



- Reducir los CS con alto volumen de plasma procedente de mujeres
- Política de uso de plasma transfusional sólo procedente de varones
- Uso de plaquetas de BC suspendidas en plasma procedente de donante varón

# ¿Son eficaces las estrategias de prevención? SHOT

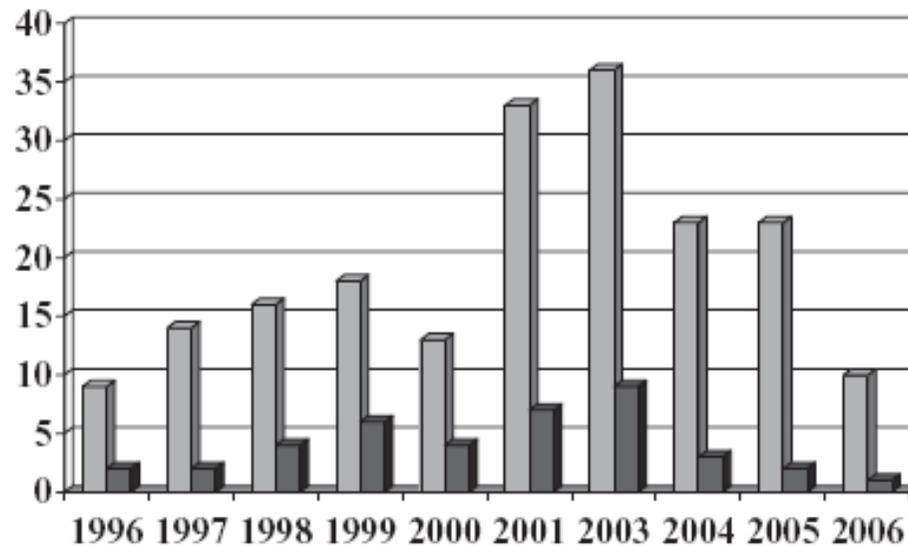


Fig. 1. All reports of TRALI (□; n = 195) and deaths (■; n = 40) from 1996 through 2006 inclusive. Reporting years from 1996 until 2000 each cover 12 months from October 1 until September 30; 2001 covers 15 months from October 1, 2001, to December 31, 2002; 2003 and subsequently cover calendar years.

# TRALI Prevention in the USA: AABB

## Recommendations

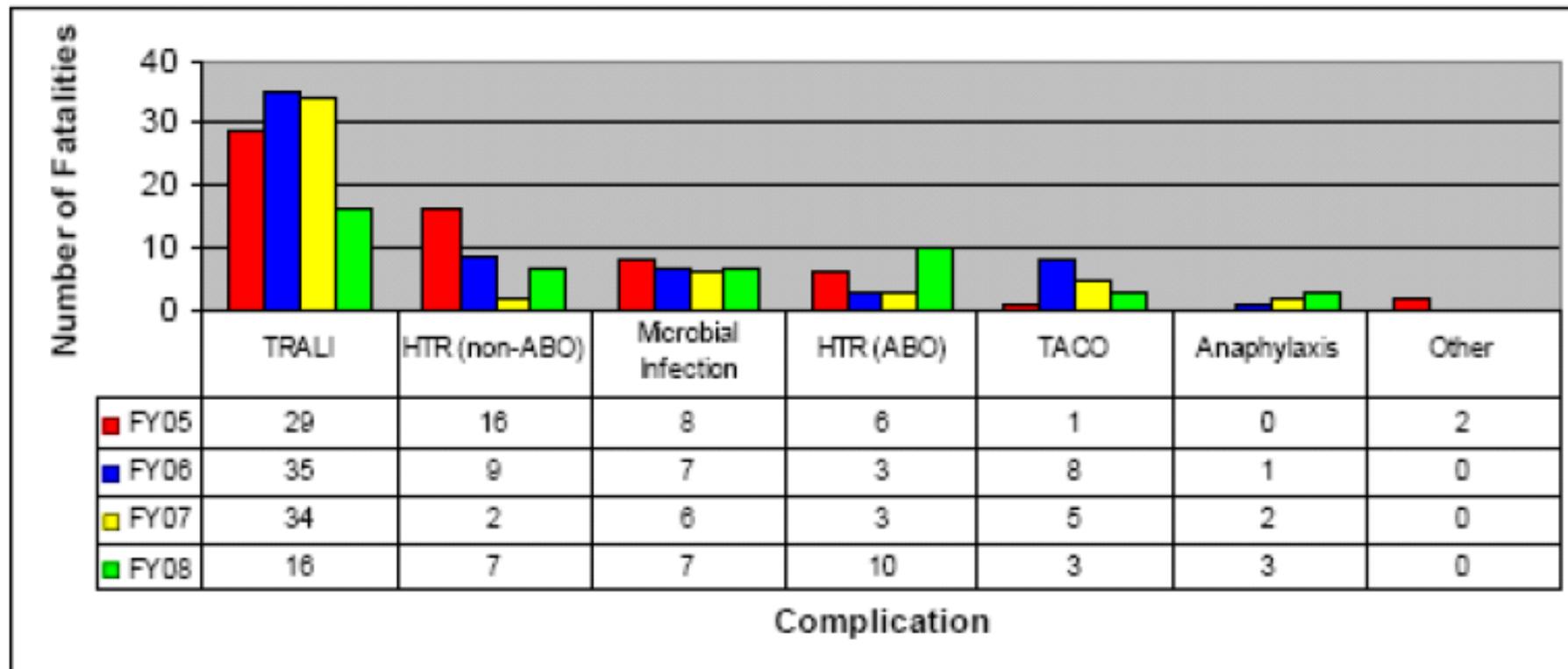
1. Blood collecting facilities should implement interventions to minimize the preparation of high plasma-volume components from donors known to be leukocyte-alloimmunized or at increased risk of leukocyte alloimmunization.
2. Blood transfusion facilities should work towards implementing appropriate evidence-based hemotherapy practices in order to minimize unnecessary transfusion.
3. Blood collection and transfusion facilities should monitor the incidence of reported TRALI and TRALI-related mortality.

AABB recommends that blood collection and transfusion facilities begin implementation of these TRALI risk reduction measures for all high plasma-volume components as soon as possible according to the following schedule.

1. Complete full implementation of the measures relating to plasma components and whole blood by November 2007.
2. Complete full implementation of the measures relating to platelet components as soon as possible, but in any event no later than November 2008.

# ¿Son eficaces las estrategias de prevención?

Figure 1: Transfusion-Related Fatalities by Complication, FY2005 through FY2008



“Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion,”

<http://www.fda.gov/cber/blood/fatal08.htm>



# Estrategias de prevención de la LPAAT



- **Evitar las transfusiones innecesarias:**
  - guías de uso consensuadas
- **En relación con los CS**
  - CS leucorreducidos
  - Evitar CS de pool
  - Restringir el vol. de plasma de los CS: reemplazar con soluciones aditivas
  - Plasma tratado con solvente detergente (minimiza los acs.)
- **En relación con los donantes:**
  - seleccionar las donaciones de varones para plasma para uso transfusional
  - excluir donantes aloimmunizados
  - excluir definitivamente donantes implicados en casos de LPAAT



¿ Hay evidencia suficiente para  
generar estas u otras  
recomendaciones  
de forma general?



# Conclusiones



- La prevención de LPART es un reto difícil para los profesionales de la transfusión
- Se desconocen las medidas efectivas y los inconvenientes que se asocian a las mismas
- La investigación en prevención dará respuesta a la pregunta esencial

¿Cómo proteger al enfermo transfundido de este efecto adverso Fatal?



# Conclusiones



¿ Cual es el papel de la Hemovigilancia?

Fuente de información esencial para

- Proponer políticas de prevención proactivas
- Monitorizar y evaluar la eficacia de las mismas
- Proponer líneas de investigación



## Investigaciones pendientes



### Aspectos epidemiológicos/ patogénicos

- incidencia y gravedad relacionados con diferentes CS
- investigación de "posibles LPART"
- factores clínicos / genéticos que predisponen/ protegen de LPART
- ¿hay formas leves de LPART?



# Tratamiento y pronóstico de la LPAAT

- Parar la transfusión y enviar la bolsa implicada al S de T.
  - Tratamiento de soporte: O<sub>2</sub>, ventilación mecánica, balance negativo de líquidos
- ¿esteroides?

- **Resolución:** usualmente 24- 48 h
- **Mortalidad:** 10%
  - hasta el 60% si hay factores que contribuyen a la LPA