



REVISIÓN

Lesión pulmonar aguda producida por transfusión

J.M. Añón^{a,*}, A. García de Lorenzo^b, M. Quintana^b, E. González^a y M.J. Bruscas^a

^aServicio de Medicina Intensiva, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, Castilla-La Mancha, España

^bServicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Recibido el 31 de enero de 2009; aceptado el 17 de marzo de 2009

Disponible en Internet el 25 de septiembre de 2009

PALABRAS CLAVE

Lesión pulmonar aguda;
Transfusión;
Síndrome de distrés respiratorio agudo;
Lesión pulmonar aguda producida por transfusión

KEYWORDS

Acute lung injury;
Transfusion;
Acute respiratory distress syndrome;
Transfusion related acute lung injury

Resumen

El término TRALI (*transfusion related acute lung injury* 'lesión pulmonar aguda producida por transfusión') fue acuñado en 1985. Es un síndrome clínico relativamente raro, que puede constituir una amenaza para la vida y que se caracteriza por insuficiencia respiratoria aguda y edema pulmonar no cardiogénico durante o después de una transfusión de productos hemáticos. Aunque su verdadera incidencia es desconocida se le ha atribuido un caso por cada 5.000 transfusiones de cualquier producto hemático y ha sido la causa más frecuente de muerte relacionada con la transfusión durante 3 años en Estados Unidos. Se han propuesto 2 etiologías. La primera es un episodio mediado por anticuerpos debido a la transfusión de anticuerpos contra el antígeno leucocitario o anticuerpos antigranulocito a pacientes cuyos leucocitos presentan antígenos afines. La segunda es un modelo en el que se precisan 2 eventos: el primero está relacionado con el cuadro clínico del receptor (sepsis, trauma, etc.) que produce activación endotelial y secuestro de neutrófilos, y el segundo es la transfusión de sustancias con capacidad de modificar la respuesta biológica que activa los leucocitos adheridos que produce daño endotelial y aumento de permeabilidad capilar. El tratamiento es de soporte en función de la gravedad del cuadro clínico, y la prevención se centra en 3 estrategias: selección de donantes, actuación sobre el almacenamiento de los productos hemáticos y evitar las transfusiones innecesarias.

© 2009 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Transfusion-related acute lung injury

Abstract

The term Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI) was coined in 1985. It is a relatively rare, life-threatening clinical syndrome characterized by acute respiratory failure and non-cardiogenic pulmonary edema during or following a blood transfusion. Although its true incidence is unknown, a rate 1 out of every 5000 transfusions has been quoted. TRALI has been the most common cause of transfusion-related fatalities during three years in the USA. Two different etiologies have been proposed. The first is a single

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmaelizalde@telefonica.net (J.M. Añón).

antibody-mediated event involving the transfusion of anti-HLA or antigranulocyte antibodies into patients whose leukocytes express the cognate antigens. The second is a two-event model: the first event is related to the clinical condition of the patient (sepsis, trauma, etc.) resulting in pulmonary endothelial activation and neutrophil sequestration, and the second event is the transfusion of a biologic response modifier that activates these adherent polymorphonuclear leukocytes resulting in endothelial damage and capillary leak. The patient management is support as needed based on the severity of the clinical picture and strategies to prevent TRALI are focused on: donor-exclusion policies, product management strategies and avoidance of unnecessary transfusions.

© 2009 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

La TRALI (*transfusion related acute lung injury* 'lesión pulmonar aguda producida por transfusión') es un síndrome clínico que se presenta como hipoxemia aguda y edema pulmonar no cardiogénico durante o después de una transfusión de productos hemáticos. Ha sido la causa más frecuente de muertes relacionada con la transfusión sanguínea durante 3 años consecutivos en EE. UU. y la segunda en el Reino Unido¹. En los últimos años, múltiples publicaciones anglosajonas están llamando la atención sobre su importancia, pero a pesar de esto es prácticamente nula la literatura médica en castellano al respecto, por lo que se considera necesaria la puesta al día de una entidad considerada el efecto adverso más mortal de los producidos por la transfusión sanguínea.

Definición

En el año 2003 el National Heart Lung and Blood Institute Working Group on TRALI, de EE. UU., estableció los criterios para su definición² (tabla 1). La lesión pulmonar aguda (LPA) se definió de acuerdo con los criterios de la conferencia de consenso norteamericano-europea de Lesión Pulmonar Aguda/Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (LPA/SDRA) de 1994³, pero además se incluyó alguna modificación. En

aqueos pacientes en los que no se pueda obtener una muestra de gasometría arterial, si la SaO₂ es menor o igual al 90% respirando aire ambiente, la PaO₂ correspondiente será menor o igual de 60 mmHg, con lo que la relación PaO₂/FiO₂ será menor de 300 y cumplirá, por lo tanto, los criterios de LPA. Para incluir los casos menos graves no se contempla la necesidad de ventilación mecánica.

Algunos aspectos de la definición merecen comentarse:

1. La definición subraya la aparición de la TRALI como una nueva LPA que se desarrolla con una clara relación temporal con la transfusión en pacientes con o sin factores de riesgo alternativos para la LPA.
2. En los pacientes sin factores de riesgo alternativos, el diagnóstico de TRALI se realiza si aparece una nueva LPA durante la transfusión de productos hemáticos o durante las 6 primeras horas tras completarla.
3. Se excluyen los pacientes con LPA preexistente porque los criterios para definir el empeoramiento de LPA podrían ser difíciles de establecer. Sin embargo, no se excluyen los pacientes con enfermedad pulmonar previa antes de la transfusión, puesto que el mismo mecanismo que produce TRALI en pulmones normales podría producirlo en pulmones con enfermedad preexistente.
4. La definición establece 6 h como límite para el comienzo de los síntomas, aunque más frecuentemente ocurre en una o 2 h tras la transfusión.

Tabla 1 Criterios para la definición de la lesión pulmonar aguda producida por transfusión (National Heart Lung and Blood Institute Working Group on Transfusion Related Acute Lung Injury)

Criterios de LPA (North American European Consensus Conference, definition of ALI. 1994) ³	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comienzo agudo 2. Presión de oclusión de la arteria pulmonar < 18 mmHg o sin evidencia de aumento de presión en la aurícula izquierda 3. Radiología de tórax: infiltrados bilaterales 4. PO₂/FiO₂ < 300 mmHg independientemente del nivel de PEEP aplicado o* de SaO₂ < 90% respirando aire ambiente
Criterios adicionales para la TRALI	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comienzo en las primeras 6 h de la transfusión de hemoderivados 2. No existencia de LPA previa a la transfusión 3. La TRALI es posible aunque exista otro factor de riesgo de LPA 4. La transfusión masiva no debe excluir la posibilidad de TRALI

Adaptado de Toy et al².

LPA: lesión pulmonar aguda; TRALI: *transfusion related acute lung injury* 'lesión pulmonar aguda producida por transfusión'.

*Añadido por el grupo de trabajo para reconocer la TRALI en situaciones en las que no se ha obtenido gasometría arterial.

5. Puede aparecer TRALI con la transfusión de sólo una unidad. Así, la LPA tras politransfusión puede únicamente representar un mayor riesgo de infusión de una unidad que contenga anticuerpos antileucocito, sustancias biológicamente activas o ambos.
6. En los pacientes con factores de riesgo diferentes a la transfusión, la aparición de LPA puede ser o no TRALI. En tales pacientes la nueva LPA puede deberse a la transfusión, pero alternativamente puede relacionarse con otro factor de riesgo y ser la transfusión sólo coincidente. La valoración del curso clínico del paciente es necesaria para determinar si la nueva LPA es o no por transfusión. En tales casos se puede valorar la probabilidad de TRALI al determinar otros aspectos tales como: a) si el paciente estaba estable antes de la transfusión; b) si la nueva LPA se desarrolló claramente con la transfusión, y c) la incidencia de LPA con el factor de riesgo.

En 2004 la conferencia de consenso organizada por el Canadian Blood Service and Hema-Quebec (Canadá) estableció los criterios de la definición canadiense⁴ (tabla 2) que, aunque muy similares a los de la conferencia de consenso de EE. UU., introdujo la diferencia entre *TRALI* y *posible TRALI* en función de si existe o no una relación temporal con algún otro factor de riesgo alternativo de producción de LPA.

Tanto una como otra tienen limitaciones⁵:

1. Sólo identifican casos nuevos y graves de hipoxemia. Las formas leves de TRALI podrían pasar desapercibidas.
2. El diagnóstico de TRALI en pacientes con otros factores de riesgo de LPA requiere una experta valoración y aun así existen casos indeterminados (lo que se recogió en la definición de consenso del grupo canadiense).
3. La definición no incluye pruebas de laboratorio, por lo que el diagnóstico es exclusivamente clínico.
4. El límite de 6 h puede no detectar casos que se desarrollen más tarde.

Recientemente, Marik y Corwin⁶ han propuesto una ampliación de la definición de la TRALI en función del

período de comienzo del cuadro clínico: *TRALI clásica*, que comienza durante las primeras 6 h de la transfusión y que coincidiría con el modelo de TRALI inmune y *TRALI diferida o tardía*, que comienza entre las 6 y las 72 h de la transfusión y cuyo mecanismo de producción sería por mediadores (tabla 3).

Incidencia

El diagnóstico de la TRALI es clínico, infrecuentemente sospechado y, por lo tanto, poco reconocido. Kopko et al⁷ demostraron su infradiagnóstico; identificaron retrospectivamente a 11 pacientes con síntomas de TRALI tras la transfusión de un donante implicado en un caso fatal en el que se encontraron anticuerpos antineutrófilo.

La incidencia de TRALI en Norteamérica (incluido Canadá) ha oscilado de 1/100.000–1/10.000 transfusiones en Quebec (depende del producto hemático transfundido) a 1/5.000–1/1.323 transfusiones en EE. UU. En Europa ha sido más infrecuentemente comunicado, con incidencias que oscilan entre 1,3/1.000.000–1/7.900⁸. Sin embargo, la verdadera incidencia de TRALI no es del todo conocida y una causa fundamental ha sido la falta de una definición de consenso a la que sólo hace pocos años se ha llegado.

En la tabla 4 puede observarse la heterogeneidad mostrada por diferentes estudios en cuanto a su incidencia, así como la diferente probabilidad de desarrollar TRALI en función del producto hemático transfundido^{9–12}. Además, en el caso de las plaquetas, la incidencia depende de su forma de obtención, de manera que ésta se ha estimado en un caso por cada 432 unidades cuando las plaquetas se obtienen de sangre total, y en un caso por cada 1.224 unidades cuando se obtienen mediante aféresis¹¹.

La TRALI es una de las complicaciones más graves de la transfusión sanguínea. Su mortalidad se ha estimado en el 1–10%¹ y según los datos de la Food and Drug Administration fue la causa más frecuente de muerte relacionada con la transfusión sanguínea en EE. UU. entre 2001 y 2003¹³.

Todos los componentes sanguíneos se han implicado y con más frecuencia, aquellos que contienen plasma. Los

Tabla 2 Criterios para la definición de la lesión pulmonar aguda producida por transfusión (Canadian Blood Service and Hema-Quebec)

Criterios de TRALI	LPA: a. Comienzo agudo b. Hipoxemia: $PO_2/FiO_2 < 300$ mmHg o $SaO_2 < 90\%$ respirando aire ambiente c. Rx de tórax: infiltrados bilaterales d. No hay evidencia de aumento de presión en la aurícula izquierda. No existencia de LPA previa a la transfusión Aparición durante las primeras 6 h de la transfusión <i>Sin relación temporal con otros factores de riesgo para la LPA</i>
Posible TRALI	LPA No existencia de LPA previa a la transfusión Aparición durante las 6 primeras horas de la transfusión <i>Relación temporal clara con otras causas de LPA</i>

Adaptado de Kleinman et al⁴.

LPA: lesión pulmonar aguda; Rx: radiografía; TRALI: *transfusion related acute lung injury* 'lesión pulmonar aguda producida por transfusión'.

Tabla 3 Ampliación de la definición de la lesión pulmonar aguda producida por transfusión

	TRALI “clásico”	TRALI “diferido”
Inicio	Entre 2–6 h	Entre 6–72 h
Ritmo de desarrollo	Rápido	En horas
Factores de riesgo	No	Sepsis, trauma, quemados, etc.
Escenario	Fuera de la UCI	Pacientes de la UCI
Fisiopatología	Anticuerpos antineutrófilo	Mediadores biológicos
N.º de unidades	Usualmente una	Múltiples
Incidencia	Infrecuente 1/5.000 transfusiones de concentrados de hematíes	Frecuente 5–25% pacientes de la UCI 40–57% con transfusiones masivas
Fiebre	Frecuente	Infrecuente
Curso	Se resuelve en 48–96 h	Se resuelve lentamente
Resolución	Completa	Puede progresar a un SDRA fibroproliferativo
Mortalidad (%)	5–10	35–45

Adaptado de Marik PE, Corwin HL⁶.

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; TRALI: *transfusion related acute lung injury* ‘lesión pulmonar aguda producida por transfusión’; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Tabla 4 Riesgo de la lesión pulmonar aguda producida por transfusión por componente sanguíneo transfundido

Autor/país	Periodo de estudio	Ámbito de estudio	PFC	Plaquetas ST	Plaquetas AF	CH	Todos
Popovsky ⁹ (EE. UU.)	Mediados de la década de 1980	Hospital					1:5.000
Silliman ¹⁰ (EE. UU.)	Principios de la década de 1990	Hospital					1:2.000
Silliman ¹¹ (Canadá)	1991–95	Hospital	1:19.441	1:432	1:1.224	1:4.410	1:1.120
Wallis (Reino Unido) ¹²	1991–2002	Hospital	1:7.896				

CH: concentrado de hematíes; PFC: plasma fresco congelado; Plaquetas AF: plaquetas obtenidas por aféresis; Plaquetas ST: plaquetas obtenidas de sangre total.

concentrados de plaquetas obtenidos de sangre total han causado el mayor número de reacciones, seguido de plasma fresco congelado, concentrado de hematíes, sangre total, concentrados de plaquetas obtenidos por aféresis¹¹, granulocitos^{14,15}, crioprecipitados¹⁶ y gammaglobulina intravenosa¹⁷. Esta última tiene la capacidad de producir TRALI si contiene una cantidad significativa de anticuerpos dirigidos contra los antígenos leucocitarios (HLA) del huésped, pero se considera un episodio muy infrecuente⁸.

Hemovigilancia

La hemovigilancia es un sistema que permite la detección, registro y análisis de la información relativa a efectos adversos e inesperados de la transfusión sanguínea. La mayoría de los países europeos tienen un sistema de hemovigilancia en función de la directiva europea 2005/61/EC/¹⁸.

Una de las redes de hemovigilancia más importantes en la Unión Europea es la red británica SHOT (*Serious Hazards Of Transfusion*). En relación con el efecto adverso que nos

ocupa, sus datos acumulados desde 1996 a 2007 (n=4.334) muestran un 5,1% (n=219) de casos de TRALI. En el año 2007 se registraron 561 efectos adversos de los que un 4,3% (n=24) correspondieron a TRALI. Cinco de éstos se produjeron por transfusión de hematíes, otros 5 por transfusión de plaquetas, uno por otro tipo de productos y en 13 casos no se pudo determinar. En la [figura 1](#) se muestra el número de casos de probable TRALI y las muertes atribuidas desde el año 1996 hasta 2007 comunicados por la red SHOT¹⁹. Los datos de otras redes de hemovigilancia se muestran en la [tabla 5](#)^{18–23}.

Fisiopatología

TRALI inmune

El papel de los anticuerpos antileucocito en la patogenia de la TRALI se puso de manifiesto en la década de 1950 cuando se administró a un sujeto experimental 50 ml de sangre de un paciente que contenía leucoaglutininas. El receptor presentó fiebre, insuficiencia respiratoria, hipotensión

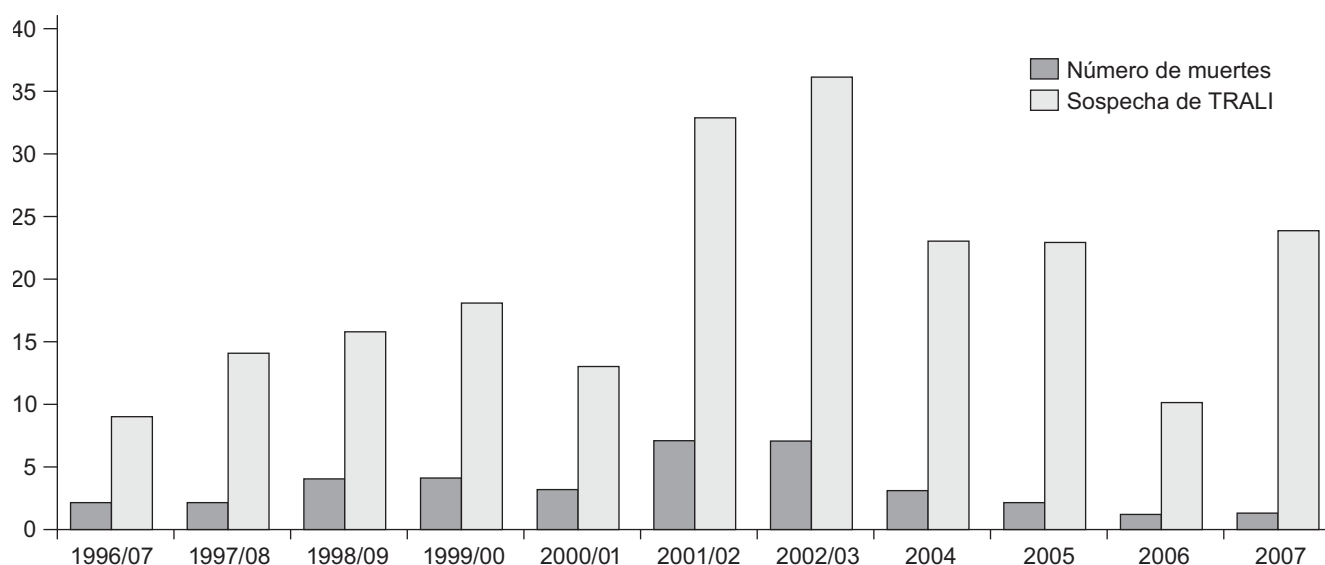


Figura 1 Casos de probable lesión pulmonar aguda producida por transfusión y muertes atribuidas, publicados por año. Tomado de Serious Hazards Of Transfusion. Annual report 2007 (URL: www.shotuk.org).

Tabla 5 Casos de lesión pulmonar aguda producida por transfusión publicados por redes de hemovigilancia

	Reino Unido	Alemania	Dinamarca	Francia	Canadá (Québec)	Noruega	Finlandia	Suecia
Período	1996–2003	1995–2002	1999–2003	1994–1998	2000–2003	2004–2005	2004–2005	2004
Casos de TRALI	139	101	9	34	21	2	10	11
Porcentaje de todos los efectos adversos	7	3	7	0,15	0,5	ND	ND	ND
Mortalidad (%)	9 (24*)	ND	ND	20	9,5	ND	ND	ND

ND: no disponible; TRALI: *transfusion related acute lung injury* 'lesión pulmonar aguda producida por transfusión'.

*Incluye muertes atribuidas a probable TRALI.

arterial e infiltrado pulmonar bilateral en la radiología de tórax con recuperación completa a los 3 días²⁴. Posteriormente se publicaron algunos estudios esporádicos sobre insuficiencia respiratoria asociada a la transfusión de anticuerpos antileucocitarios en donantes^{25,26}. El término TRALI se acuñó en 1985 cuando Popovsky y Moore⁹ publicaron una serie de 36 pacientes, mayoritariamente quirúrgicos (n=31), que desarrollaron insuficiencia respiratoria, hipoxemia e hipotensión arterial en ausencia de sobrecarga hemodinámica entre 1–6 h después de la transfusión de componentes sanguíneos. El 72% de éstos precisó ventilación mecánica. Se produjo una resolución a las 96 h del comienzo del cuadro clínico en el 81% de los casos y la mortalidad fue del 6%. Se demostró la presencia de anticuerpos leucocitarios y anti-HLA tipo I en un amplio porcentaje de los donantes.

Los anticuerpos implicados en la TRALI se dirigen tanto contra los HLA como contra los aloantígenos neutrofílicos humanos (HNA), así como contra otros antígenos expresados en los neutrófilos. De los anticuerpos con especificidad conocida, aquéllos dirigidos contra HNA-1a, HNA-1b, HNA-2a, HNA-3a (5b) y HLA-A2 son los más frecuentemente documentados^{27–31}. También se ha asociado a la TRALI la presencia de anticuerpos dirigidos contra los HLA clase II. Sin

embargo, éstos no se expresan en los neutrófilos en reposo y la investigación de un caso de sospecha de TRALI mediado por anticuerpos anti-HLA clase II no demostró la presencia de antígenos en la superficie de los neutrófilos del paciente³². Aunque la unión de anticuerpos de HLA tipo II a los monocitos con posterior liberación de citoquinas y activación de los neutrófilos se ha indicado como un posible mecanismo³³, la TRALI causada por la presencia de anticuerpos anti-HLA tipo II sólo se considera como "posible" hasta que se disponga de más datos³⁴.

Los anticuerpos del donante son los que causan la mayoría de los casos de TRALI; sin embargo, en el 6% de los casos del estudio de Popovsky y Moore⁹ se produjo una TRALI por anticuerpos en la sangre del receptor, hecho que también han documentado otros autores^{28,29}. En estos casos, fundamentalmente, la transfusión de sangre total o de células rojas no deplecionadas de leucocitos pueden producir la TRALI.

Un argumento contra el modelo inmune es que algunos pacientes transfundidos no desarrollaron TRALI, a pesar de la presencia de antígenos leucocitarios. Pero se han ofrecido varios argumentos para explicar esto: 1) la heterocigosis del antígeno del receptor reconocido por el anticuerpo; 2) el

cuadro clínico del paciente transfundido puede predisponer a una mayor o menor manifestación de la reacción pulmonar por transfusión, y 3) la falta de detección por parte de los clínicos y la falta de diagnóstico de las formas leves³⁴.

TRALI no inmune

En 1992 Silliman et al³⁵ propusieron el modelo de TRALI no inmunitaria o de 2 eventos. Según este modelo, el primer evento es una agresión que activa el endotelio pulmonar y favorece el reclutamiento y la adherencia de los neutrófilos al endotelio capilar. El segundo evento se produce por algo que activa los neutrófilos y causa liberación de factores citotóxicos y daño endotelial con lesión capilar. Se ha propuesto que el primer paso puede incluir un número de afecciones tales como sepsis, trauma, cirugía, etc. El segundo comprendería la exposición a agentes biológicamente activos o con capacidad de modificar la respuesta biológica presentes en la sangre transfundida y producidos por las células sanguíneas durante el almacenamiento. El concepto de este segundo evento surge de la observación de que los productos sanguíneos almacenados se correlacionan con una mayor

probabilidad de desarrollar reacciones transfusionales y que estos agentes potencialmente activos en los productos sanguíneos aumentan su concentración con el tiempo de almacenamiento. Se ha identificado una variedad de factores con capacidad de modificar la respuesta biológica generados en sangre almacenada y que se han implicado como factores etiológicos de TRALI, entre los que cabe destacar las lisofosfatidilcolinas y las citoquinas inflamatorias, tales como interleucina (IL)-6 e IL-8¹ (fig. 2).

Vía común: daño a la membrana alveolocapilar

Tanto en la forma inmune como en la no inmune, el neutrófilo se ha postulado como la célula protagonista. Para conocer la patogenia de la TRALI debemos considerar el tránsito de los neutrófilos a través del lecho vascular pulmonar en condiciones fisiológicas. La red capilar pulmonar es geoméricamente compleja, ampliamente interconectada y contiene una alta concentración de neutrófilos. A diferencia de las células rojas que pueden fácilmente cambiar su forma y atravesar el pulmón en unos segundos, los neutrófilos circulan irregularmente. Debido a que el

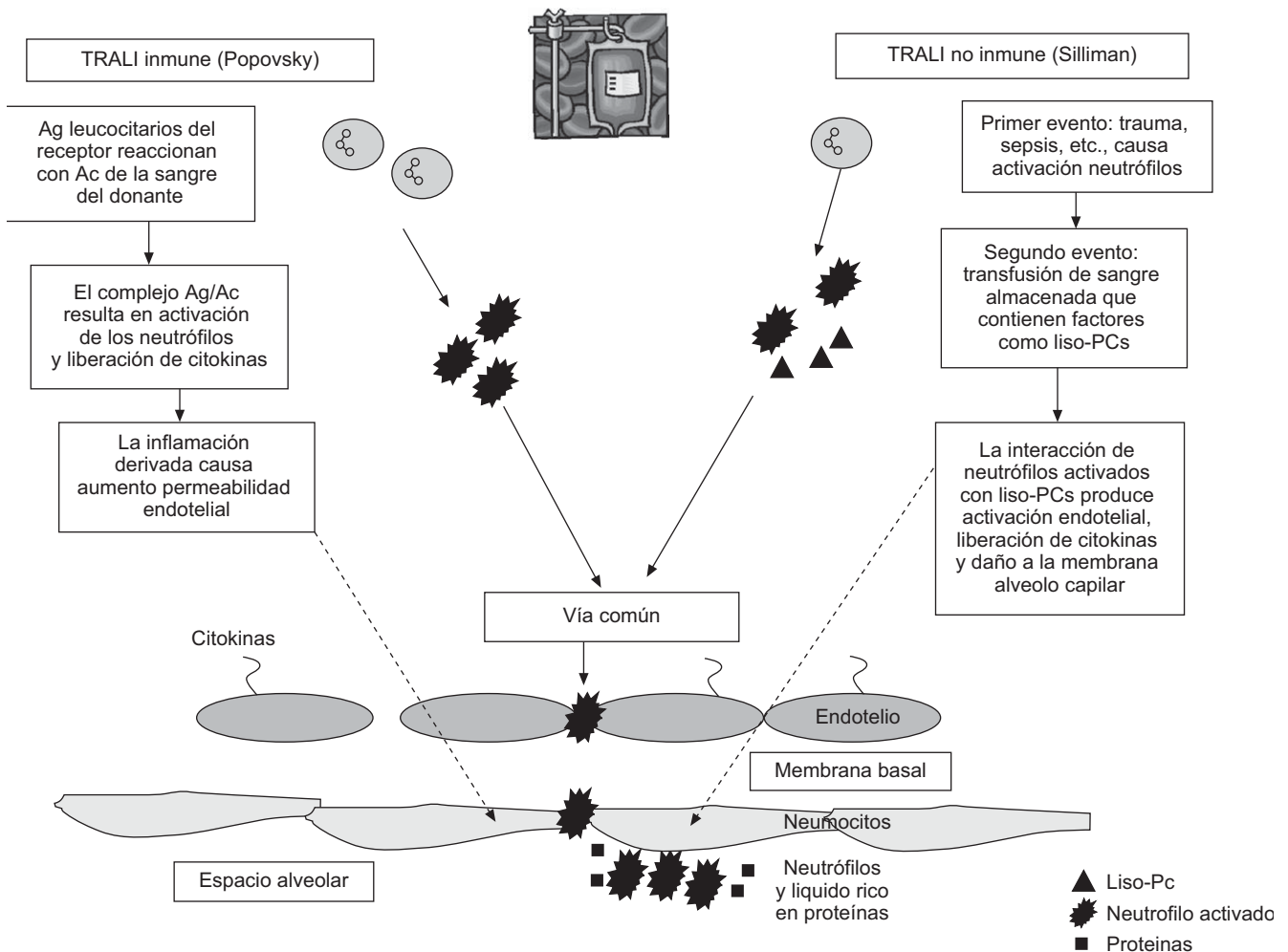


Figura 2 Esquema de la fisiopatología del modelo de lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI) inmune y del modelo de TRALI no inmune. Modificado de Swanson K, Dwyre DM, Krochmal J, Raife TJ. Transfusión-related acute lung injury (TRALI): Current clinical and pathophysiologic considerations. *Lung*. 2006;184:177-85. Liso-PCs: Lisofosfatidilcolinas.

tamaño medio de los neutrófilos es similar o mayor que el diámetro capilar, a menudo deben detenerse y cambiar la morfología antes de iniciar el paso a través de éstos. El tiempo invertido en esta deformación es probablemente el más largo del tiempo de tránsito, que puede oscilar entre 2 s y 20 min³⁴.

La aglutinación de los granulocitos inducida por los anticuerpos en los componentes sanguíneos transfundidos quedan atrapados en la primera microvasculatura encontrada tras la transfusión. Se sabe que la mayoría de los anticuerpos leucocitarios de la clase IgG producen aglutinación activa y no una pasiva aglutinación de los neutrófilos. Los neutrófilos estimulados por anticuerpos leucocitarios o por lípidos biológicamente activos liberan radicales de oxígeno y otros elementos que dañarán las células endoteliales de los capilares pulmonares, lo que se seguirá de un aumento de la permeabilidad vascular y del paso de líquido y proteínas al alveolo.

Hay evidencias clínicas y experimentales que ponen de manifiesto que la inducción de TRALI no siempre parte de la primoactivación de los neutrófilos, sino que puede también desencadenarla un endotelio pulmonar activado por la enfermedad subyacente, que puede inducir el atrapamiento de los neutrófilos en el lecho capilar pulmonar donde los activarán los componentes presentes en los productos hemáticos³⁶.

TRALI en presencia de neutropenia

Tanto las reacciones antígeno/anticuerpo leucocitario como las derivadas de la actividad de los lípidos con capacidad de modificación de la respuesta biológica sobre los leucocitos primoactivados requieren la presencia de neutrófilos en el receptor. Sin embargo, existen casos raros de TRALI en pacientes neutrópenicos. En estos casos se ha considerado que la TRALI puede deberse a la transfusión de sustancias biológicamente activas, como el factor de crecimiento del endotelio vascular (un eficaz factor de permeabilidad) y el CD40 ligandina (que estimula la síntesis y liberación de IL-1 β , prostaglandina E2 (PGE2) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) de los macrófagos pulmonares, células endoteliales y fibroblastos, e intensifica la permeabilidad vascular y la inflamación). Además, se han encontrado HLA tipo II en el endotelio vascular, por lo que en la transfusión de anticuerpos anti-HLA tipo II serían capaces de producir lesión endotelial¹.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de un paciente que desarrolla bruscamente un cuadro de insuficiencia respiratoria tras una transfusión de productos hemáticos debe incluir sobrecarga hemodinámica, reacción anafiláctica, contaminación bacteriana de los productos hemáticos transfundidos y reacción hemolítica transfusional. En la [tabla 6](#) se muestran estas entidades, con las que se debe llevar a cabo el diagnóstico diferencial de la TRALI y se destacan algunos hallazgos que pueden ser de ayuda para su diferenciación. Pero, además del diagnóstico diferencial con estas entidades, se debe tener en cuenta aquellos conocidos factores de riesgo de LPA/SDRA, como *shock séptico*, síndrome de aspiración

de contenido gástrico, contusión pulmonar, neumonía, sobredosis de fármacos, fracturas de huesos largos con desarrollo de embolia pulmonar, etc., en aquellas situaciones en las que la transfusión de productos hemáticos es coincidente¹.

Prevención de la lesión pulmonar aguda producida por transfusión

La prevención de la TRALI se centra en 3 estrategias: 1) política de exclusión de donantes; 2) actuación sobre el almacenamiento, y 3) evitar las transfusiones innecesarias.

Política de exclusión de donantes

Una gran parte de los casos de TRALI son secundarios a la transfusión de productos hemáticos obtenidos de mujeres multiparas. La formación de anticuerpos en multiparas es resultado de la exposición durante el embarazo a antígenos leucocitarios paternos. Estos anticuerpos son dirigidos contra los HNA en el 0,4% de las mujeres y contra los HLA en el 24% de éstas. La probabilidad de desarrollar anticuerpos anti-HLA aumenta con el número de embarazos. Densmore et al³⁷ encontraron que el 14,6% de las mujeres donantes que había tenido uno o 2 embarazos tenía anticuerpos anti-HLA y esta tasa aumentaba al 26,3% entre las donantes multiparas, definido como mujeres con 3 o más embarazos. Palfi et al³⁸ concluyeron que el plasma transfundido obtenido de donantes multiparas produjo una pequeña pero significativa disminución en el cociente PaO₂/FiO₂ de 100 pacientes, que no se observó tras la transfusión de plasma de un grupo control. Los autores indicaron que esto podría representar una forma leve de TRALI y cuestionaron el uso general de plasma de donantes multiparas, aunque reconocían que su exclusión sería poco razonable, puesto que podría tener graves consecuencias para la disponibilidad de productos hemáticos. La exclusión de todas las donantes mujeres podría reducir el *pool* de donantes potenciales en un 50% y la exclusión de las multiparas en un 30%^{11,37,39}.

Sin embargo, y debido a la asociación de donantes femeninos con casos de TRALI, el National Blood Service de Gran Bretaña inició en 2003 la exclusión de mujeres como donantes de plasma fresco y concentrados de plaquetas⁴⁰. El Dutch National Blood Service ha copiado el cambio efectuado en el Reino Unido en la política de donación y ha excluido a las mujeres como donantes de plasma fresco congelado desde octubre de 2006⁴¹.

Dos estudios más recientes han comparado el uso de plasma obtenido de mujeres donantes con el obtenido de hombres en diferentes situaciones. Gajic et al⁴² compararon retrospectivamente un grupo de 112 pacientes críticos a los que se les había transfundido productos hemáticos con elevados volúmenes de plasma procedentes de donantes femeninos con otro grupo similar al que se le transfundió productos hemáticos procedentes de donantes masculinos, y encontraron una peor oxigenación en el primer grupo que en el segundo. Wright et al⁴³, también retrospectivamente, encontraron que la exclusión de mujeres para la obtención de plasma fresco redujo significativamente la LPA del 36 al 21% en los pacientes que recibieron múltiples transfusiones

Tabla 6 Diagnóstico diferencial de la lesión pulmonar aguda producida por transfusión

Diagnóstico diferencial	Tiempo desde el comienzo de los síntomas en relación con el inicio de la transfusión	Signos y síntomas mayores	Características de diferenciación
TRALI	Minutos-horas (generalmente dentro de la primera hora)	Disnea, hipoxemia, edema pulmonar, taquicardia, hipotensión ocasional	Edema pulmonar no cardiogénico (criterios de definición de LPA/SDRA) Fiebre frecuente
Sobrecarga circulatoria por transfusión	Variable (de minutos a horas)	Disnea, hipoxemia, edema pulmonar o taquicardia	El enfermo tiene enfermedad cardíaca asociada o sobrecarga de volumen cuando se inicia la transfusión Edema pulmonar cardiogénico (presión venosa yugular elevada, S3 galope, elevada presión capilar pulmonar de enclavamiento, cardiomegalia en la Rx de tórax) Fiebre no frecuente
Reacción anafiláctica	Minutos	Broncoespasmo, dificultad respiratoria, hipotensión, cianosis, eritema generalizado	Rash, urticaria y edema Hipotensión Broncoespasmo debido a edema bronquial
Contaminación bacteriana de productos sanguíneos	Minutos	Fiebre, hipotensión, colapso vascular	Fiebre y deterioro hemodinámico No se ve con el plasma (se almacena congelado y se descongela antes de usarlo), es raro con los concentrados de hematíes. Es más frecuente con las plaquetas
Reacción hemolítica transfusional	Minutos	Fiebre, hipotensión, hemoglobinuria, plasma rosa-rojo-marrón, coagulación intravascular diseminada	Generalmente con concentrados de hematíes Hemólisis asociada a hipotensión

Adaptado de Boshkov LK¹.

LPA/SDRA: lesión pulmonar aguda/síndrome de distrés respiratorio agudo; Rx: radiografía.

por reparación quirúrgica de rotura de la aorta abdominal. Vlaar et al⁴¹ han investigado el efecto de esta política en Holanda sobre la incidencia de la TRALI en los pacientes críticos en comparación con un período de tiempo anterior al cambio, y encontraron una significativa reducción del riesgo tras la exclusión de mujeres donantes. La American Association of Blood Banks ha llevado a cabo una estrategia similar para separar los individuos potencialmente inmunizados de las donaciones de plasma y de plaquetas⁴⁰.

Algunos autores consideran desproporcionada la medida⁸ y consideran más razonable una estrategia dirigida a la realización de un *screening* de las donantes^{8,39}. Sin embargo, la pregunta para plantearse ante esta estrategia es ¿qué se debería medir? Aunque se ha indicado la exclusión de los anticuerpos dirigidos contra HNA-1a, HNA-2a, HNA-3a y HLA-A2, lo que eliminaría los más relevantes, habría otros que pasarían desapercibidos, como los anticuerpos anti-HLA-B, también causantes de TRALI. Se debe tener en cuenta, además, que estas técnicas de *screening* son caras y no están disponibles en muchos bancos de sangre. Aunque el tiempo dirá la efectividad de este tipo de medidas, para algunos la

elección del producto hemático en función del sexo parece actualmente una adecuada estrategia para mejorar la seguridad de las transfusiones de productos hemáticos⁴⁴.

Actuación sobre el procesado de los productos hemáticos

Las estrategias para la prevención de la TRALI no inmune (algunas indicadas y otras introducidas) son acortamiento de los tiempos de almacenamiento de concentrados de hematíes y de plaquetas, leucorreducción y uso de productos hemáticos con células lavadas.

Puesto que sólo los elementos celulares son capaces de generar lípidos con actividad biológica durante el almacenamiento^{35,45,46}, se ha pensado que aquellos pacientes con una enfermedad de base que los haría subsidiarios de desarrollar una TRALI no inmune podrían beneficiarse de recibir productos hemáticos “frescos” (p. ej.: concentrados de hematíes de menos de 2 semanas de almacenamiento y plaquetas de menos de 3 días)^{11,13}. Esto minimizaría la

exposición a lípidos activos que son capaces de desencadenar el “segundo evento” en los enfermos críticos.

La leucorreducción universal (LRU) consiste en la eliminación de leucocitos en todos los hemoderivados por debajo de unos niveles de seguridad establecidos ($1-5 \times 10^6$ por unidad) en todas las transfusiones a cualquier tipo de receptor⁴⁷. Los lípidos biológicamente activos son los principales mediadores de la TRALI no inmune y su acúmulo en concentrados de hematíes o de plaquetas puede reflejar actividad de los leucocitos sobre las membranas celulares para generar lípidos. Según esta hipótesis, la reducción de leucocitos disminuiría la actividad de los neutrófilos preactivados de los concentrados de hematíes y plaquetas almacenados⁴⁴. El grupo de Silliman^{48,49} no pudo demostrar claros efectos de la leucodepleción sobre la primoactivación de los neutrófilos o sobre la inducción de la TRALI mediante el empleo de modelos experimentales. Sin embargo, en un estudio retrospectivo en el que se evaluó el efecto de la leucorreducción prealmacenamiento sobre las reacciones transfusionales en Canadá se encontró una significativa disminución de las reacciones de la TRALI tras la puesta en marcha del programa de leucorreducción⁵⁰. El uso de productos hemáticos leucodeplecionados seguramente reducirá la incidencia de TRALI causada por anticuerpos leucocitarios en el receptor y probablemente también reducirá las reacciones de etiología no inmune. La LRU se ha introducido en muchos países. En 1998 se establecieron las guías para la leucorreducción de los componentes sanguíneos en el Reino Unido⁵¹. En España la leucorreducción por filtración prealmacenamiento se lleva a cabo desde 2002, pero no se realiza en todas las comunidades autónomas de forma similar⁴⁷.

Otra estrategia indicada para la prevención de la TRALI no inmune ha sido el lavado de los componentes celulares de los productos hemáticos para eliminar los lípidos biológicamente activos. Existen pocos datos sobre la efectividad de tal medida y su potencial prevención debería sopesarse con la disminución de la calidad de las células producida por esta medida. El lavado acorta la vida media de las plaquetas y células rojas a 4 y a 24 h respectivamente, y consecuentemente disminuye la cantidad de células de ambos productos disponibles para el receptor. Se necesita más cantidad de sangre transfundida para obtener los mismos efectos, aumenta el coste general de la transfusión sanguínea y es un proceso que retrasa la transfusión, por lo que su utilización como método de prevención de TRALI no inmune está por determinarse⁵².

Evitar las transfusiones innecesarias

Los intensivistas pueden contribuir a reducir el riesgo de TRALI en la práctica clínica diaria. Si los 2 puntos anteriormente expuestos dependen de políticas de selección de donantes y almacenamiento de productos hemáticos que quedan fuera del control del intensivista, una adecuada política transfusional en las UCI contribuirá a reducir el riesgo de aparición fundamentalmente de la forma de TRALI no inmune asociada habitualmente al enfermo crítico.

La anemia es la anomalía hematológica más frecuente en los pacientes médicos y quirúrgicos ingresados en la UCI y su etiología es multifactorial. Para evitar los efectos de

letéreos de la anemia del paciente crítico y para corregir otras alteraciones frecuentes en este tipo de enfermos, un elevado porcentaje de éstos recibe transfusiones de productos hemáticos durante su estancia en las UCI⁵³.

El grupo de hemoderivados de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) ha publicado recientemente los resultados de una encuesta nacional dirigida a conocer el hábito transfusional en las UCI españolas. Los resultados más llamativos del trabajo se pueden resumir en: 1) sólo en el 4,8% de las UCI encuestadas la transfusión se realiza en función de un protocolo elaborado y consensuado; 2) en el 69% no existe un comité de transfusiones o si lo hay no genera normas de consumo; 3) en el 82% de las UCI la media de transfusión de concentrados de hematíes es de 2-4 (cifras que pueden ser adecuadas en contextos de hemorragia aguda, pero excesivas en pacientes críticos con anemia no hemorrágica) y sólo en el 14,3% se transfunde frecuentemente uno de éstos, y 4) tan sólo en el 44% de las respuestas se considera clara la relación entre transfusión y morbilidad. En las conclusiones del trabajo se insiste en la necesidad de evitar la sobretransfusión así como de crear protocolos educacionales y conferencias de consenso que establezcan las recomendaciones oportunas sobre el uso de hemoderivados y sus alternativas farmacológicas⁵⁴.

Tratamiento

El tratamiento de la TRALI es de soporte en función de las necesidades y no difiere del tratamiento de la LPA de cualquier otra etiología. Los casos leves podrán tratarse con medidas convencionales de oxigenoterapia, y los casos más graves requerirán intubación endotraqueal y ventilación mecánica. Se deben aplicar las estrategias de protección recomendadas en la LPA/SDRA dirigidas a evitar el daño pulmonar producido por ventilación mecánica⁵⁵⁻⁵⁷.

La presencia de deterioro hemodinámico, en ocasiones presente, requerirá la administración de fluidos. No se recomienda la administración agresiva, puesto que al igual que en la LPA/SDRA de otra etiología se ha confirmado recientemente que una estrategia conservadora se acompaña de una mejoría de la función pulmonar con disminución del tiempo de ventilación mecánica y de la estancia en la UCI⁵⁸. La falta de respuesta a la fluidoterapia obligará a la introducción de inotrópicos. El uso de corticoides se ha comunicado en algún *case report*, pero su utilización en la TRALI es empírica y no existe ninguna base de evidencia para su utilización⁵⁹.

Finalmente, debemos tener en cuenta que ante la sospecha de un caso de TRALI se debe detener la transfusión y remitir, cuando sea posible, el producto hemático sospechoso al banco de sangre para que se lleven a cabo las determinaciones oportunas, con vistas a conocer el papel de los anticuerpos leucocitarios en la reacción y decidir si debe excluirse al donante.

Bibliografía

1. Boshkov LK. Transfusion-related acute lung injury and the ICU. *Crit Care Clin.* 2005;21:479-95.

2. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, Ambruso DR, Holness LG, Kopko PM, et al. National Heart, Lung and Blood Institute working group on TRALI, Transfusion-related acute lung injury: Definition and review. *Crit Care Med.* 2005;33:721–6.
3. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. *Intensive Care Med.* 1994;20:225–32.
4. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, Davenport R, McFarland J, McPhedran S, et al. Toward an understanding of transfusion-related lung injury: Statement of a consensus panel. *Transfusion.* 2004;44:1774–89.
5. Moore SB. Transfusion-related acute lung injury (TRALI). Clinical presentation, treatment and prognosis. *Crit Care Med.* 2006;34:S114–17.
6. Marik PE, Corwin HL. Acute lung injury following to transfusion: Expanding the definition. *Crit Care Med.* 2008;36:3080–4.
7. Kopko P, Marshall C, MacKenzie M, Holland P, Popovsky M. Transfusion-related acute lung injury report of a clinical look back investigation. *JAMA.* 2002;287:1968–71.
8. Silliman CC, Ambruso DR, Boshkov LK. Transfusion related acute lung injury. *Blood.* 2005;105:2266–73.
9. Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion.* 1985;25:573–7.
10. Silliman CC, Paterson AJ, Dickey WO, Stroneck 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;37:719–26.
11. Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, Elzi DJ, Dickey WO, Podlosky L, et al. Transfusion-related acute lung injury: Epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood.* 2003;101:454–62.
12. Wallis JP, Lubenko A, Wells AW, Chapman CE. Single hospital experience of TRALI. *Transfusion.* 2003;43:1053–9.
13. Goldman M, Webert K, Arnold DM, Freedman J, Hannon J, Blajchman MA, et al. Proceedings of a consensus conference: Towards an understanding of TRALI. *Transfus Med Rev.* 2005;19:2–31.
14. Karp DD, Ervin TJ, Tuttle S, Gorgone BC, Lavin P, Yunis EJ. Pulmonary complications during granulocyte transfusions: Incidence and clinical features. *Vox Sang.* 1982;42:57–61.
15. O'Connor JC, Strauss RG, Goeken NE, Knox LB. A near-fatal reaction during granulocyte transfusion of a neonate. *Transfusion.* 1988;28:173–6.
16. Bray RA, Harris SB, Josephson CD, Hillyer CD, Gebel HM. Unappreciated risk factors for transplant patients: HLA antibodies in blood components. *Hum Immunol.* 2004;65:240–4.
17. Rizk A, Gorson KC, Kenney L, Weinstein R. Transfusion related acute lung injury after the infusion of IVIG. *Transfusion.* 2001;41:264–8.
18. Flesland O. A comparison of complication rates based on published haemovigilance data. *Intensive Care Med.* 2007;33:S17–21.
19. Serious Hazards of Transfusion (SHOT). SHOT Reports & Summaries. [citado Ene 2009] Disponible en: URL: <http://www.shotuk.org>.
20. Graul A, Heiden M, Gräf K, Keller-Stanislawski B. Hämovigilanz in Deutschland—Berichte an das Paul-Ehrlich-Institut über Verdachtsfälle von Transfusionsreaktionen im Beobachtungszeitraum Januar 1995 bis Dezember 2002. *Transfus Med Hemother.* 2003;30:232–8.
21. Joergensen J, Taaning E. DART—a volunteer system of haemovigilance in Denmark. *Transfus Altern Transfus Med.* 2003;5:260–264.
22. TROLL. Hemovigilansrapport for 2006. Blodtransfusjonstjenesten Norge. [citado Ene 2009] Disponible en: URL: <http://www.hemovigilans.no>.
23. Blodverksamheten i Sverige. [citado Ene 2009] Disponible en: URL: <http://www3.svls.se/sektioner/tr/Arkiv/>.
24. Brittingham TE, Chaplin Jr H. Febrile transfusion reactions caused by sensitivity to donor leukocytes and platelets. *JAMA.* 1957;165:819–25.
25. Ward HN. Pulmonary infiltrates associated with leukoagglutinin transfusion reactions. *Ann Intern Med.* 1970;73:689–94.
26. Thompson JS, Severson CD, Parmely MJ, Marmorstein BL, Simmons A. Pulmonary hypersensitivity reactions induced by transfusion of non-HLA leukoagglutinins. *N Engl J Med.* 1971;284:1120–5.
27. Yomtovian R, Press C, Engman H, Kline W, Clay M, Hammerschmidt D, et al. Severe pulmonary hypersensitivity associated with passive transfusion of a neutrophil-specific antibody. *Lancet.* 1984;22:244–6.
28. Nordhagen R, Conradi M, Drömtrop SM. Pulmonary reaction associated with transfusion of plasma containing anti-5b. *Vox Sang.* 1986;51:102–7.
29. Bux J, Becker F, Seeger W, Kilpatrick D, Chapman J, Waters A. Transfusion-related acute lung injury due to HLA-A2-specific antibodies in recipient and NB1-specific antibodies in donor blood. *Br J Haematol.* 1996;93:707–13.
30. Lucas G, Rogers S, Evans R, Hambley H, Win N. Transfusion related acute lung injury associated with interdonor incompatibility for the neutrophil-specific antigen HNA-1a. *Vox Sang.* 2000;79:112–15.
31. Davoren A, Curtis BR, Shulman IA, Mohrbacher AF, Bux J, Kwiatkowska BJ, et al. TRALI due to granulocyte-agglutinating human neutrophil antigen 3a (5b) alloantibodies in donor plasma: A report of two fatalities. *Transfusion.* 2003;43:641–5.
32. Kao GS, Wood IG, Dorfman DM, Milford EL, Benjamin RJ. Investigations into the role of anti-HLA class II antibodies in TRALI. *Transfusion.* 2003;43:185–91.
33. Kopko PM, Paglieroni TG, Popovsky MA, Muto KN, MacKenzie MR, Holland PV. TRALI: Correlation of antigen-antibody and monocyte activation in donor-recipient pairs. *Transfusion.* 2003;43:177–84.
34. Bux J. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): A serious adverse event of blood transfusion. *Vox Sang.* 2005;89:1–10.
35. Silliman CC, Thurman G, Ambruso D. Stored blood components contain agents that prime the neutrophil NADPH oxidase through the platelet-activating-factor receptor. *Vox Sang.* 1992;63:133–6.
36. Bux J, Sachs U. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Br J Haematol.* 2007;136:788–99.
37. Densmore TL, Goodnough LT, Ali S, Dynis M, Chaplin H. Prevalence of HLA sensitization in female apheresis donors. *Transfusion.* 1999;39:103–6.
38. Palfi M, Berg S, Ernerudh J, Berlin G. A randomized controlled trial of transfusion-related acute lung injury: Is plasma from multiparous blood donors dangerous?. *Transfusion.* 2001;41:317–322.
39. Webert KE, Blajchman MA. Transfusion related acute lung injury. *Transfus Med Rev.* 2003;17:252–62.
40. Looney MR. Acute lung injury after blood product transfusion: Are the times changing? *Crit Care Med.* 2008;36:1968–9.
41. Vlaar AP, Binnekade JM, Schultz MJ, Juffermans NP, Koopman MM. Preventing TRALI: Ladies first, what follows?. *Crit Care Med.* 2008;36:3283–4.
42. Gajic O, Yilmaz M, Iscimen R, Kor DJ, Winters JL, Moore SB, et al. Transfusion from male-only vs. female donors in critically ill recipients of high plasma volume components. *Crit Care Med.* 2007;35:1645–8.
43. Wright SE, Snowden CP, Athey SC, Leaver AA, Clarkson JM, Chapman CE, et al. Acute lung injury after ruptured abdominal aortic aneurysm repair: The effect of excluding donations from females from the production of fresh frozen plasma. *Crit Care Med.* 2008;36:1796–802.

44. Sachs U. Pathophysiology of TRALI: Current concepts. *Intensive Care Med.* 2007;33:53–11.
45. Silliman CC, Johnson CA, Clay KL, Thurman GW, Ambruso DR. Compounds biologically similar to platelet activating factor are present in stored blood components. *Lipids.* 1993;28:415–18.
46. Silliman CC, Clay KL, Thurman GW, Johnson CA, Ambruso DR. Partial characterization of lipids that develop during the routine storage of blood and prime the neutrophil NADPH oxidase. *J Lab Clin Med.* 1994;124:684–94.
47. Aguado MJ, Villegas R, Márquez S, Corbacho B, Navarro JA. Leucorreducción universal de productos sanguíneos. Revisión sistemática de la literatura y evaluación económica. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía 2006/35. [citado Ene 2009] Disponible en: URL: www.juntadeandalucia.es/salud/contenidos/aetsa/pdf/___AETSA_2006-35_leucorreduccion.pdf.
48. Biffi WL, Moore EE, Offner PJ, Ciesla DJ, González RJ, Silliman CC. Plasma from aged stored red blood cells delays neutrophil apoptosis and primes for cytotoxicity: Abrogation by post-storage washing but not prestorage leukoreduction. *J Trauma.* 2001;50:426–32.
49. Silliman CC, Bjornsen AJ, Wyman TH, Kelher M, Allard J, Bieher S. Plasma and lipids from stored platelets cause acute lung injury in an animal model. *Transfusion.* 2003;43:633–40.
50. Yazer MH, Podlosky L, Clarke G, Nahirniak SM. The effect of prestorage WBC reduction on the rates of febrile nonhemolytic transfusion reactions to platelet concentrates and RBC. *Transfusion.* 2004;44:10–15.
51. Guidelines on the clinical use of leucocyte-depleted blood components. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. *Transfus Med.* 1998;8:59–71.
52. Mair DC, Hirschler N, Eastlund T. Blood donor and component management strategies to prevent transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Crit Care Med.* 2006;34:S137–43.
53. Muñoz M, Leal-Noval SR, García-Erce JA, Naveira E. Prevalencia y tratamiento de la anemia en el paciente crítico. *Med Intensiva.* 2007;31:388–98.
54. Quintana Díaz M, Sánchez Casado M, Leal Noval SR, García de Lorenzo A, grupo de trabajo de hemoderivados y alternativas transfusionales de la SEMICYUC. Resultados de una encuesta nacional sobre hábito transfusional en unidades de cuidados intensivos. *Med Intensiva.* 2009;33:8–15.
55. Toy P, Gajic O. Transfusion-related acute lung injury. *Anesth Analg.* 2004;99:1623–4.
56. Gordo F, Delgado C, Calvo E. Lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica. *Med Intensiva.* 2007;31:18–26.
57. Ventrice EA, Martí-Sistac O, Gonzalvo R, Villagrà A, López-Aguilar J, Blanch L. Mecanismos biofísicos, celulares y modulación de la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica. *Med Intensiva.* 2007;31:73–82.
58. Fernández-Mondejar E, Gordo F. Síndrome de distres respiratorio agudo. Conclusiones y perspectivas de futuro. *Med Intensiva.* 2007;31:133–5.
59. Moore SB. Transfusion-related acute lung injury (TRALI). Clinical presentation, treatment and prognosis. *Crit Care Med.* 2006;34:S114–17.