

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### REACCIONES TRANSFUSIONALES ASOCIADAS A ANTICUERPOS ANTIGRANULOCÍTICOS: ASPECTOS FISIOPATOGÉNICOS Y MOLECULARES DEL DAÑO PULMONAR AGUDO TRANSFUSIONAL

### TRANSFUSION REACTIONS ASSOCIATED WITH ANTIGRANULOCYTIC ANTIBODIES: PHYSIOPATHOGENIC AND MOLECULAR ASPECTS OF TRANSFUSION ACUTE PULMONARY DAMAGE

Autores: Gilberto Soler Noda,<sup>1</sup> Yisenia Romero Díaz,<sup>2</sup> Antonio Bencomo Hernández<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Lic. en Tecnología de la Salud, Especialidad Medicina Transfusional. Máster en Bioquímica en la Mención de Inmunología. Profesor Asistente. Facultad de Tecnología de la Salud, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana. Cuba. Correo electrónico: [gsolem@infomed.sld.cu](mailto:gsolem@infomed.sld.cu)

<sup>2</sup>Lic. en Bioquímica y Biología Molecular. Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana. Cuba. Correo electrónico: [yisi2801@gmail.com](mailto:yisi2801@gmail.com)

<sup>3</sup>Lic. en Biología. Doctor en Ciencias de la Salud. Profesor e Investigador Titular. Facultad de Ciencias Médicas Comandante Manuel Fajardo. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana. Cuba. Correo electrónico: [bencomo@infomed.sld.cu](mailto:bencomo@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

*Introducción:* existen sistemas antigénicos leucocitarios asociados a reacciones transfusionales. Los anticuerpos dirigidos contra algunos sistemas causan reacción transfusional febril no hemolítica y daño pulmonar agudo asociado a la transfusión. La pesquisa de estos anticuerpos es la estrategia para evaluar a los pacientes y donantes involucrados en estas reacciones. *Objetivo:* profundizar en las características fisiopatogénicas, diagnóstico y medidas de prevención del daño pulmonar agudo asociado a la transfusión. *Métodos:* se realizó una revisión de la literatura, a través del sitio web PubMed y el motor de búsqueda Google Académico, de artículos publicados en los últimos 10 años sobre el daño pulmonar agudo asociado a la transfusión. Se hizo un análisis y resumen de la bibliografía revisada. *Desarrollo:* en el daño pulmonar agudo asociado a la transfusión mediado por anticuerpos, es requisito que los presentes en el donante se unan al antígeno diana presente en el receptor, lo que conduce a la activación del complemento y causa secuestro pulmonar y activación de los neutrófilos. En algunos casos los anticuerpos no son detectados en el donante ni en el receptor. Los ensayos más empleados para la detección de anticuerpos anti-HNA son las técnicas de aglutinación, de inmunofluorescencia o citometría de flujo y la técnica de inmovilización de antígenos granulocíticos con anticuerpos monoclonales. *Consideraciones finales:* deben tomarse medidas preventivas para evitar la transfusión de productos sanguíneos que contengan anticuerpos antileucocitarios, a la vez que la identificación de los factores de riesgo perfeccionaría la estimación de riesgo-beneficio en este procedimiento terapéutico.

**Palabras clave:** sistemas antigénicos leucocitarios; reacción transfusional; daño pulmonar agudo



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### ABSTRACT

*Introduction:* HLA and HNA leukocyte antigenic systems are associated with transfusion reactions. Antibodies directed against both systems cause febrile nonhemolytic transfusion reaction and acute pulmonary damage associated with transfusion. The investigation of these antibodies is the strategy to evaluate the patients and donors involved in these reactions. *Objective:* to deepen the physiopathogenic, mechanistic characteristics, diagnosis and measures of prevention of acute pulmonary damage associated with transfusion. *Methods:* a review of the literature was conducted, through the PubMed website and the Google academic search engine, of articles published in the last 10 years on the acute pulmonary damage associated with transfusion. An analysis and summary of the reviewed bibliography was made. *Development:* in acute lung damage associated with antibody-mediated transfusion, it is required that those present in the donor bind to the target antigen present in the receptor, which leads to complement activation and causes pulmonary sequestration and activation of neutrophils. In some cases the antibodies are not detected in the donor or in the recipient. The most commonly used assays for the detection of anti-HNA antibodies are the agglutination, immunofluorescence or flow cytometry techniques and the immobilization technique of granulocytic antigens with monoclonal antibodies. *Final considerations:* preventive measures must be taken to avoid the transfusion of blood products containing anti-leukocyte antibodies, while the identification of risk factors would improve the risk-benefit estimate in this therapeutic procedure.

**Keywords:** *leukocyte antigenic systems; transfusion reaction; acute pulmonary damage*

### INTRODUCCIÓN

La reacción transfusional es una respuesta adversa a la transfusión, que por lo general se produce durante o inmediatamente después de la misma y que se suele deber a la combinación de un antígeno (Ag) con un anticuerpo (Ac). Los efectos adversos de la transfusión analizados por la relación temporal con la misma se pueden dividir en agudos, cuando aparecen durante el acto transfusional o poco después de finalizar (hasta 24 horas), y en retardados, cuando tienen lugar más allá de las 24 horas de la transfusión. Según el mecanismo de producción, pueden dividirse en inmunológicos, cuando en su aparición interviene una reacción Ag-Ac y en no inmunológicos

Los sistemas antigénicos leucocitarios HLA y HNA están asociados a reacciones transfusionales. Los Ac dirigidos contra ambos sistemas causan reacción transfusional febril no hemolítica (RTFNH) y daño pulmonar agudo asociado a la transfusión (*TRALI por sus siglas en inglés*) y la pesquisa de Ac dirigidos contra estos, es la estrategia actual para evaluar los pacientes y donantes involucrados en estas reacciones.<sup>1</sup> Dada la complejidad y gravedad del daño pulmonar agudo secundario a la transfusión, se profundiza en las características fisiopatológicas, mecanísticas, diagnóstico y medidas de prevención de este tipo de reacción transfusional.

### MÉTODOS

Se realizó una revisión de la literatura, a través del sitio web *PubMed* y el motor de búsqueda *Google* académico, de artículos publicados en los últimos 10 años sobre TRALI. Se hizo un análisis y resumen de la bibliografía revisada para abordar los aspectos fisiopatológicos y moleculares del daño pulmonar agudo transfusional.

### ANÁLISIS E INTEGRACIÓN DE LA INFORMACIÓN

#### Reacciones transfusionales causadas por anticuerpos antileucocitarios

Los Ac dirigidos contra antígenos específicos de polimorfos nucleares neutrófilos (PMN) y contra antígenos (Ag) HLA, están involucrados en la ocurrencia de RTFNH y TRALI en receptores de componentes sanguíneos que contengan granulocitos o de componentes plasmáticos que presenten mediadores moleculares producidos por estas y otras células sanguíneas.<sup>2</sup>



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### Reacción transfusional febril no hemolítica (RTFNH)

En 1957, Brittingham encontró que la transfusión de sangre completa en pacientes que presentaban leucoaglutininas era la causa de fiebre alta en estos pacientes y que se podía evitar con la remoción del "buffy coats" de la unidad a transfundir.<sup>3</sup>

Se sospecha de RTFNH cuando la temperatura del receptor aumenta 1°C o más por encima de 38°C durante o después de la transfusión; acompañada de escalofríos intensos. Estos últimos pueden aparecer sin fiebre concomitante por lo que se le denomina como RTFNH atípica o afebril. En algunos casos el aumento de la temperatura puede estar enmascarado por la administración previa de antipiréticos. Otras causas de fiebre aislada pueden ser reacción transfusional hemolítica, reacción transfusional séptica y también puede estar asociada a la enfermedad de base.<sup>4</sup>

Las evidencias plantean dos mecanismos en la ocurrencia de RTFNH: los anticuerpos antileucocitarios y las citocinas liberadas producto de la lesión por conservación de los productos a transfundir y su infusión al receptor. Los Ac citotóxicos pueden presentar especificidad contra Ag HLA, HNA; o Ac en el receptor contra Ag de linfocitos, granulocitos o plaquetas presentes en la unidad a transfundir.<sup>5</sup>

De forma similar, las unidades de plasma donadas pueden contener Ac que reaccionan con los Ag celulares del receptor. Las citocinas derivadas de leucocitos, en particular IL-8, IL-1b, y IL-6, acumuladas en los productos plaquetarios también inducen fiebre, así como altas concentraciones de CD40L (CD154) soluble presente en el sobrenadante de los productos centrifugados. La generación de citocinas es directamente proporcional al tiempo de almacenamiento.<sup>6</sup>

La investigación se debe realizar de forma inmediata ya que la fiebre puede ser el primer signo de otras reacciones más graves, incluida la reacción transfusional hemolítica o la sepsis, sin olvidar la condición clínica del paciente.<sup>7</sup> La fiebre y los escalofríos también pueden ser causados por diferentes fármacos o estar asociados con la inflamación. La fiebre con neutropenia complica el cuadro clínico en aquellos pacientes con quimioterapia mieloablativa, por las múltiples transfusiones de concentrado de eritrocitos y plaquetas.<sup>8</sup>

La prevención de las reacciones febriles recae en la administración de productos leucodepletados para lo que están disponibles varias técnicas, aunque el método más empleado es la utilización de filtros de leucodepleción prealmacenamiento, que remueve más del 99,9 % de los leucocitos presentes en las unidades de sangre total, con lo que se previene también la aloinmunización HLA y la trasmisión de citomegalovirus.<sup>9</sup>

La identificación de la especificidad de los Ac anti-HLA, granulocitos o plaquetas que causan RTFNH no es rutinaria y el diagnóstico es por exclusión.

### Daño pulmonar agudo asociado a la transfusión (TRALI)

Los receptores de transfusiones de granulocitos en ocasiones experimentan reacciones caracterizadas por deficiencia respiratoria, fiebre y desaturación de la oxihemoglobina. En la radiografía de tórax de estos pacientes se observan infiltrados pulmonares. En los casos menos graves la disfunción pulmonar es ligera a moderada y en pocas horas se elimina. Usualmente ocurre en receptores aloinmunizados contra Ag HLA de clase I y HNA. Esta se produce por la formación de complejos Ag-Ac que son atrapados en los capilares pulmonares lo que provoca alteraciones en la ventilación/perfusión y por lo tanto, hipoxia.<sup>10</sup> En los casos muy graves se presenta además, hipotensión y taquipnea graves, vómitos, diarreas, fiebre, hipotermia, dispnea, cianosis y leucopenia seguida de leucocitosis e incluso muerte. En la radiografía de tórax se observan marcados infiltrados pulmonares bilaterales y poca efusión pleural.<sup>11</sup>

El término TRALI fue utilizado por primera vez en la década de 1980, por Popovsky y colaboradores, para describir este tipo de reacción y la idea de que era producida por Ac dirigidos contra Ag HLA fue ampliamente aceptada.<sup>12</sup> En 1985, estos autores reportaron 36 casos de TRALI, definidos por la evidencia radiográfica de infiltrados pulmonares 4 horas después de la transfusión. El 72 % de los pacientes requirió ventilación mecánica y de ellos, el 80 % tuvo una rápida resolución de estos infiltrados y retorno de valores gasométricos normales 96 horas posteriores al daño pulmonar. Sin embargo, en el 17 % los infiltrados persistieron hasta 7 días y



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

fallecieron el 6 % de los pacientes. En el 72 % fueron encontrados Ac dirigidos contra Ag HLA en el 65 % de los donantes, respectivamente.<sup>13</sup>

En el año 2005 el *National Heart Lung and Blood Institute Working Group on TRALI*, de EE.UU, estableció los criterios para la definición de TRALI como daño pulmonar agudo ocurrido dentro de las 6 horas posteriores a la transfusión de componentes plasmáticos u otro componente que contenga plasma en pacientes sin daño pulmonar preexistente y sin ningún otro factor de riesgo.<sup>14</sup>

En estos casos se produce distrés respiratorio agudo con: tensión arterial pulmonar 18 mm Hg o sin evidencia clínica evidente de hipertensión atrial izquierda; infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax; e hipoxemia con una relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  300 mm Hg o saturación de oxígeno 90 % respirando aire ambiente. Esta definición de TRALI no es dependiente de la presencia de Ac antileucocitarios en el componente sanguíneo.<sup>15</sup>

Respecto a esta definición, Añón y colaboradores<sup>16</sup> plantearon:

- la definición subraya la aparición de TRALI como una nueva lesión pulmonar aguda (LPA) que se desarrolla con una clara relación temporal con la transfusión en pacientes con o sin factores de riesgo alternativos para la LPA.
- 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.
- 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.
- 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.

### Incidencia

La incidencia real de TRALI es desconocida. Diferentes estudios reportan incidencias que oscilan entre el 0,1-15 % con un rango de incidencia entre 1 en 7 900 unidades de plasma fresco congelado y 1 en 432 unidades de sangre total transfundidas, observándose las mayores frecuencias en el paciente crítico. Los estimados históricos reportan un rango de mortalidad en este tipo de pacientes entre el 5-8 %, pero más del 60 % fallece por esta causa.<sup>17</sup>

### Antígenos leucocitarios

Para evaluar una reacción transfusional en la que se sospeche la asociación con Ag leucocitarios, es importante determinar si el Ac está presente en el componente a transfundir o en el donante; si son detectados, es imprescindible precisar su especificidad contra Ag HLA, HNA o ambos, presentes en el receptor.<sup>18</sup>

#### Genes y Ag HLA

En general, los genes y Ag HLA de clase I y II tienen estructura y funciones muy similares y los Ac contra estos Ag pueden causar reacciones transfusionales.<sup>19</sup>

Las moléculas de clase I y II presentan cadenas ligeras y pesadas. Los genes que codifican las cadenas pesadas de clase I y ambas cadenas de clase II se localizan en la región MHC del cromosoma 6. Todas las moléculas HLA de clase I comparten la misma cadena ligera  $\alpha_2$  microglobulina, cuyo gen se localiza en el cromosoma 15. (figura 1)<sup>19</sup>

Los Ag más relevantes en la ocurrencia de reacciones transfusionales son los Ag HLA-A, B y C, codificados por tres genes separados *HLA-A*, *HLA-B* y *HLA-C*, los cuales presentan estructuras muy similares. Cada uno presenta 8 exones que codifican los dominios extracitoplasmáticos  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  y  $\alpha_3$ ; un dominio transmembrana y el tallo citoplasmático. El primer exón de la cadena  $\alpha$  de clase I codifica la secuencia "líder"; los exones 2, 3 y 4 son altamente polimórficos y codifican los dominios extracelulares  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  y  $\alpha_3$  responsables de la unión del péptido al



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

receptor de célula T (TCR); el exón 5 codifica la región transmembrana, los exones 6 y 7 el tallo citoplasmático y el exón 8 la región 3' no traducida.<sup>20</sup>

Los Ag HLA de clase II incluyen HLA-DR, -DP y -DQ. La estructura de estos difiere de los de clase I ya que son heterodímeros compuestos por cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  del mismo tamaño aproximadamente. Los genes que codifican las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  de clase II tienen similar estructura pero la cadena  $\alpha$  tiene 5 exones y la  $\beta$  6 exones. Para ambos genes de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ , el exón 1 codifica el péptido "líder", los exones 2 y 3 codifican dos dominios extracelulares; el exón 4 el dominio transmembrana; el exón 5 el tallo citoplasmático y el exón 6 la región 3' no traducida.<sup>21</sup>

Existen 5 isotipos de las moléculas HLA de clase II designadas como HLA-DM, HLA-DO, HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR, donde las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  están organizadas como pares. Los genes que codifican las cadenas  $\alpha$  son designados como "A" y las cadenas  $\beta$  como "B". Las moléculas HLA-DM son el producto de los genes HLA-DMA y HLA-DMB; HLA-DO de los genes HLA-DOA y HLA-DOB; HLA-DP, de los genes HLA-DPA1 y HLA-DPB1; y HLA-DQ, de los genes DQA1 y DQB1, respectivamente.<sup>21</sup>

La expresión de las moléculas HLA-DR es más complicada que la expresión de otras moléculas HLA de clase II porque todas las cadenas  $\alpha$  son codificadas por el gen HLA-DRA1. Sin embargo, varios genes funcionales y pseudogenes HLA-DRB codifican para HLA-DR  $\beta$ . Las diferentes combinaciones de los genes HLA-DRB son conocidas como haplotipos y varios de estos han sido descritos. Las moléculas HLA-DR pueden presentar cadenas  $\beta$  codificadas por los genes DRB1, DRB3, DRB4 o DRB5. HLA-DRB2, HLA-DRB6, HLA-DRB7, HLA-DRB8 y HLA-DRB9 son pseudogenes. El gen HLA-DRB1 y el pseudogen DRB9 están expresados en todos los haplotipos HLA. El gen HLA DRB está presente en 5 haplotipos, algunos de estos no son funcionales (haplotipos DR1, DR8 y DR10); otros presentan DRB1 más uno de los tres genes funcionales: DRB3, DRB4, o DRB5.<sup>19</sup>

### Genes y Ag HNA

Los Ag HNA (del inglés *human neutrophil antigens*) comprenden un grupo de glucoproteínas (GP) expresadas en la membrana de los PMN y los Ac contra estos están implicados en la ocurrencia de TRALI, neutropenia neonatal aloinmune, neutropenia autoinmune y en reacciones febriles. Los alelos HNA están definidos por uno, dos o más formas alternativas de los genes que codifican para sus respectivas GP que portan uno o más epítopes HNA que son reconocidos por Ac. Hasta el momento se han identificado cinco sistemas antigénicos HNA y siete Ag.<sup>22</sup>

Los Ag del sistema HNA-1 son exclusivos de los PMN y están codificados por el gen *FCGR3B*, es parte de la región de alta homología del gen que codifica para *Fc $\gamma$ R* en el cromosoma 1. Inicialmente fue descrito como un sistema bialélico constituido por los aloantígenos NA1 (HNA-1a) y NA2 (HNA-1b); posteriormente se demostró que contenía un tercer Ag, SH (HNA-1c) que fue explicado como resultado de la duplicación del gen y un entrecruzamiento desequilibrado en el proceso de meiosis entre dos genes *FCGR3B* muy próximos en el mismo cromosoma, o contrariamente, en la deficiencia del gen. Por otra parte, la expresión de los genes HNA-1 también está influenciada por la expresión del gen *FCGR2C* y la relación de ambos genes fue reconocida como un solo bloque haplotípico. Los Ag HNA-1a y HNA-1b son codificados por los alelos *FCGR3B\*01* y *FCGR3B\*02*, los cuales difieren en la posición de cinco nucleótidos dentro del exón 3. El alelo *FCGR3B\*03* codifica la expresión de los Ag HNA-1c y HNA-1b. La presencia de diferentes nucleótidos en el gen *FCGR3B* producto de la recombinación, conduce al alto grado de polimorfismo.<sup>23</sup>

Recientemente se han identificado dos casos de neutropenia neonatal aloinmune, en el que ambas madres portaban los alelos *FCGR3B\*01*, *\*02*, *\*03* y que producían un Ac reactivo contra Fc $\gamma$ RIIIb codificado por el alelo *FCGR3B\*02* y no por *FCGR3B\*03* que reconocía un epítote sobre HNA-1b y HNA-1c por lo que se ha propuesto designarlo como HNA-1d.<sup>23</sup>

La expresión celular del Ag HNA-2, al igual que el HNA-1, es específico para los PMN y se ubican en la GP CD177. En algunos individuos los PMN están desprovistos de CD177 que resulta en un fenotipo nulo para el Ag HNA-2 (HNA-2<sub>nul</sub>). La base molecular para tal deficiencia fue demostrada en dos individuos como resultado de un "splicing" incorrecto del gen. Sin embargo, se ha demostrado que los Ac anti-HNA-2 desarrollado por los individuos deficientes de este Ag no presentan alorreactividad por lo que se concluye que son isoanticuerpos.<sup>24</sup>



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

El sistema antigénico HNA-3 se localiza en la proteína transportadora de colina 2 (CTL2) y es codificada por el gen *SLC44A2*. Los aloantígenos HNA-3a y HNA-3b se localizan en PMN, linfocitos, plaquetas y en varios tejidos como pulmón, hígado y colon. HNA-3a difiere de HNA-3b en el cambio de arginina por glutamina en el primer dominio extracelular de la GP CTL2.<sup>25</sup>

El Ag Mart<sup>a</sup> (ahora HNA-4a) se ubica en la subunidad CD11b/ $\alpha_M$  del complejo CD11b/CD18 (Mac-1, CR3). El mRNA de la integrina- $\alpha_M$ , codifica para una proteína de 1 153 aminoácidos, que en individuos positivos para el Ag HNA-4a, se caracteriza por la presencia de arginina en la posición 61 de la proteína madura. El Ag HNA-4b difiere de este por la presencia de arginina en la posición 766 de dicha proteína.<sup>26</sup>

El Ag HNA-5a se localiza en el complejo  $\alpha_L\beta_2$ -integrina la cual abarca la subunidad  $\beta$  de CD18 y la subunidad  $\alpha_L$  de CD11, en asociación no covalente. Se caracteriza por la presencia de treonina en la posición 766 de la proteína madura. El complejo  $\alpha_L\beta_2$ -integrina está expresado en todos los tipos leucocitarios.<sup>23</sup>

### POLIMORFOS NUCLEARES NEUTRÓFILOS Y TRALI

Popovsky y Moore fueron los primeros en postular que los PMN eran las células responsables del TRALI y estas afirmaciones fueron confirmadas en modelos animales.<sup>27</sup> En respuesta a una infección, se envían a los tejidos señales proinflamatorias que causan activación del endotelio vascular, lo que se traduce en un aumento en la expresión de selectinas sobre la superficie de las células endoteliales (CE) que se vierte sobre los PMN. En respuesta al estímulo proinflamatorio se sintetizan y liberan quimiocinas como la IL-8 que incrementa la expresión de moléculas de adhesión celular, especialmente moléculas de adhesión intracelular 1 (ICAM-1). Las quimiocinas causan rápidos cambios conformacionales en las  $\beta_2$ -integrinas de PMN que provocan una firme adherencia de los PMN a las CE vasculares vía  $\beta_2$ -integrinas de PMN e ICAM-1 sobre las CE.<sup>28</sup> El cambio de PMN no adherentes a adherentes es conocido como "preparación" y no solo involucra la adhesión de los PMN sino también la secreción de productos microbicidas tras la activación de estas células para eliminar el agente infeccioso. En respuesta a las quimiotaxinas, los PMN se dirigen al sitio de infección para fagocitar y destruir el agente invasor siguiendo el gradiente de mediadores quimiotácticos. (figura 2)<sup>29,30</sup>

En la LPA mediada por PMN, los primeros pasos son idénticos excepto que el estímulo es formado en el espacio intravascular y no en el tejido. Estos PMN "preparados" son secuestrados en el pulmón y tras un segundo estímulo como por ejemplo modificadores de la respuesta biológica (MRB) o Ac en la transfusión, son activados causando liberación de moléculas microbicidas, daño al endotelio celular (EC), aumento de la permeabilidad capilar y LPA. Estos agentes activadores no tienen la capacidad de activar a los PMN quiescentes, solo en los ya "preparados" para esta función.<sup>29</sup>

Existen diferentes situaciones clínicas que pueden causar activación proinflamatoria del endotelio vascular: infecciones virales (adenovirus o citomegalovirus), trauma o cirugía mayor en la que se liberan concentraciones significativas de factor de necrosis tumoral (TNF- ) y la transfusión masiva, la que expone al receptor a grandes concentraciones de lípidos neutros que activan las CE.<sup>31</sup>

### PATOGÉNESIS

Diferentes mecanismos básicos han sido propuestos en la patogénesis de TRALI y en estos se destaca la presencia de PMN.

#### *TRALI mediado por Ac*

La infusión al receptor de Ac anti-HLA y -HNA presentes en el donante fue demostrado en las primeras series investigadas. Es requisito que el Ac presente en el donante se una al Ag diana presente en el receptor, lo que conduce a la activación del complemento y causa secuestro pulmonar y activación de los PMN con liberación de mediadores químicos, daño al endotelio vascular, aumento de la permeabilidad y LPA. La generalidad de estos Ac son citotóxicos o proinflamatorios, excepto los Ac anti-HNA-3a que presentan actividad aglutinante. Este mecanismo explica la aparición de TRALI en individuos sanos.<sup>1</sup>



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

La relevancia *in vivo* de Ac anti-HLA de clase I ha sido confirmada en modelos murinos donde el Ac monoclonal (AcMc) contra Ag MHC de clase I produce LPA reproducible en dosis de 4.5 mg/kg. Los PMN son requeridos para reconocer los complejos Ag-Ac depositados en la superficie de las CE y esta actividad citotóxica es llevada a cabo vía activación de los receptores Fc. Los modelos animales "knockout" para este receptor, no manifestaron TRALI tras la administración del Ac. Los ratones desarrollaron LPA a las 2 horas posteriores a la infusión con una mortalidad del 50 %.<sup>32</sup>

Utilizando como modelo conejos, se demostró la significación de los Ac anti-HNA. La infusión de una mezcla de PMN (HNA-3a positivos), Ac anti- HNA-3a y plasma de conejo como fuente de complemento causó LPA a las 3-6 horas posteriores; sin embargo, la carencia de alguno de estos tres componentes en la mezcla no provocó la aparición de TRALI. En ratas se obvió la necesidad de complemento con la infusión de AcMc anti-HNA-2a (CD177) y provocó la aparición de TRALI espontáneo con la infusión de PMN con alta densidad de HNA-2a y causó LPA ligera que aumentó la intensidad tras la administración de N-formil-Met-Leu-Phe.<sup>27</sup> Este ensayo permitió demostrar la oxidación de los PMN que expresaban alta densidad de Ag HNA-2a sin afectar aquellas células de baja densidad antigénica o que no portaban el Ag. Por otra parte, la transfusión de Ac contra Ag HNA puede resultar en neutropenia aloinmune, dependiendo de las características de las interacciones Ag-Ac.<sup>32</sup>

Los Ac específicos contra Ag HLA de clase II han sido implicados en gran número de casos con TRALI.<sup>33</sup> La unión específica de estos Ac con el Ag sobre monocitos *in vitro* resulta en la síntesis intracelular de TNF $\alpha$ , IL-1b factor tisular a las 4 horas posteriores, comparado con monocitos idénticos incubados con suero control.<sup>34</sup> Tras 20 horas de incubación se observa la presencia de citocinas y quimiocinas (IL-8, GRO $\alpha$ ), que posteriormente activan los PMN secuestrados en los capilares pulmonares. Estudios recientes, realizados *in vitro*, con cultivo de CE vasculares y monocitos estimulados con Ac anti-HLA de clase II, demostraron la presencia de leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) y TNF $\alpha$  en el sobrenadante, acompañado de apoptosis de las CE. Los Ag HLA de clase II son expresados sobre las CE y la transfusión de Ac contra estos media la aparición de TRALI con activación de las CE, secuestro y ligero aumento de la permeabilidad capilar. A pesar de lo atractivo de este mecanismo, es necesario un tiempo prolongado para la síntesis y liberación de citocinas y quimiocinas (4-20 h), en un período menor esta citocinas no son liberadas extracelularmente.<sup>35</sup>

Por definición, el TRALI ocurre hasta 6 horas después de la transfusión, generalmente, ocurre 1-2 h; la síntesis de quimiocinas y citocinas en un tiempo hasta 20 veces mayor no se relaciona con la ocurrencia de TRALI; sin embargo, la producción de LTB<sub>4</sub> y TNF $\alpha$  en los modelos es consistente temporalmente con la ocurrencia de TRALI. Este modelo requiere otros estudios ya que el número de monocitos que están en contacto con las CE pulmonares es relativamente alta, como la presencia de monocitos que contienen LTA<sub>4</sub> hidrolasa para sintetizar LTB<sub>4</sub> a partir de LTA<sub>4</sub>; mientras que las CE solo pueden sintetizar cisteinil-leucotrienos vía activación de LTA<sub>4</sub> sintetasa y glutatión (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>).<sup>36</sup>

La expresión de Ag HLA de clase II sobre PMN solo ha sido demostrada en pacientes neutropénicos tratados con G-CSF o GM-CSF. La exposición a tales citocinas puede predisponerlos a TRALI por lo que no manifiestan LPA mediado por PMN. Este dato es importante porque muchas interacciones ocurren entre las CE pulmonares y monocitos con concentraciones significativas de LTB<sub>4</sub> y la expresión de moléculas HLA de clase II es un factor potencial.<sup>37</sup>

### MODELO DE LOS DOS EVENTOS

El TRALI ha sido documentado en casos en que los Ac no son detectados en el donante ni en el receptor.<sup>33</sup> Si la infusión de Ac específicos contra Ag leucocitarios fuese necesario para que ocurra el TRALI, entonces se produciría esta reacción en la mayoría de los receptores que presentan el Ag diana.

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. En diferentes estudios con donantes que presentaban altos títulos de Ac dirigidos contra Ag HLA clase I solo, HNA-3a, HLA clase I y clase II o HLA clase II solo; pocos pacientes transfundidos desarrollaron TRALI. La condición clínica del paciente parecer ser un aspecto importante en la ocurrencia de TRALI, el que sería el primer evento de este modelo.<sup>38</sup>

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

El segundo evento responde a características intrínsecas del producto a transfundir, y puede ser tanto a Ac presentes en el producto como MRB que son acumuladas durante el almacenamiento del producto y actúan como "agentes preparadores" de los PMN, como por ejemplo lisofosfatidil-colina (liso-PC) y las citocinas IL-6 y 8, que se acumulan en la fracción plasmática de los productos celulares y permiten la efectiva oxidación y adherencia de los PMN *in vitro*, sirviendo de segundo evento en este modelo. (figura 3)<sup>30,36</sup>

Diferentes estudios clínicos fundamentan la teoría del modelo de los dos eventos donde primero se identificaron por separado 4 posibles eventos primarios que no estaban presentes en el grupo control: (1) infección activa, (2) cirugía reciente, (3) terapia con citocinas y (4) transfusión masiva.<sup>39</sup> El segundo evento lo constituyó la infusión de lípidos bioactivos presentes en los productos almacenados: (1) las unidades empleadas llevaban un tiempo más prolongado de almacenamiento que las unidades control y que no provocaron reacciones transfusionales; (2) la presencia significativa en el plasma de PMN "preparados" comparado con las unidades control y (3) el reconocimiento de lípidos neutros y liso-PC en pacientes que desarrollaron TRALI comparado con las unidades de plasma pretransfusión.<sup>40</sup>

### DIAGNOSTICO INMUNOHEMATOLÓGICO

La investigación de Ac anti-HLA de clase I y II no serán descritas en este artículo por la existencia de excelentes trabajos de revisión e investigación con este propósito, pero es importante señalar que son técnicas de muy alta sensibilidad que detectan Ac en el suero de donantes o de receptores que pueden ser relevantes en el rechazo de trasplantes. Por otra parte, aunque el primer paso en la investigación de TRALI es la pesquisa de Ac anti-HLA en el donante, diferentes reportes revelan el pequeño número de Ac anti-HLA de clase I que inducen TRALI.<sup>41</sup>

De igual modo, en un alto porcentaje de hombres no transfundidos se detectan Ac anti-HLA de clase I y II con el empleo de tecnología LUMINEX. Estas técnicas pueden sobrestimar el papel de los Ac anti-HLA en la ocurrencia de TRALI.<sup>42</sup>

Los ensayos más empleados para la detección de Ac anti-HNA son las técnicas de aglutinación (GAT), de inmunofluorescencia (GIFT) o citometría de flujo y la técnica de inmovilización de antígenos granulocíticos con anticuerpos monoclonales (MAIGA). En la técnica de GAT, las células y el suero o plasma del receptor o donante son incubadas de 4-6 horas a 30°C, cuando los Ac están presentes aglutinan a los PMN como resultado de sus quimiotaxinas y de las interacciones homotípicas PMN:PMN. Es una técnica muy confiable pero menos sensible que otros ensayos. Puede detectar Ac dirigidos contra los Ag HNA-1, -2, -3, -4 y -5; y es el ensayo que mejor identifica los Ac con especificidad HNA-3a.<sup>43</sup>

En el ensayo de GIFT, la reacción Ag-Ac es detectada con el empleo de un Ac secundario acoplado a un fluorocromo y observada bajo un microscopio de fluorescencia. Antes de la incubación con el suero, las células son tratadas con paraformaldehído al 1 %, 5 min, a una temperatura entre 20-24°C para prevenir las uniones no específicas de los Ac a los receptores Fc de los neutrófilos y para estabilizar la membrana celular. Las reacciones fuertes son fácilmente distinguibles, pero se requiere de entrenamiento para distinguir las reacciones débiles del "ruido de fondo". La citometría de flujo es igual al GIFT con la diferencia en el empleo de un citómetro de flujo donde se realiza la lectura de la muestra.<sup>44</sup>

El ensayo de MAIGA permite detectar Ac específicos dirigidos contra GP de la membrana del neutrófilo donde se ubican los Ag específicos. En este ensayo los neutrófilos son incubados con el suero problema, lavados e incubados con el Ac monoclonal murino específico contra la GP. Posteriormente se solubiliza la membrana liberando el complejo Ac humano-Ag-Ac monoclonal, el cual es capturado por Ac fijados en el fondo del pocillo contra inmunoglobulinas de ratón, la reacción se detecta por la adición de un Ac conjugado con fosfatasa alcalina o peroxidasa dirigido contra la inmunoglobulina humana y se lee en un espectrofotómetro.<sup>45</sup>

El ensayo de MAIGA puede ser empleado para la detección de Ac específicos contra los Ag HNA-1a, HNA-1b, y HNA-1c sobre FcγRIIIb (CD16), HNA-2a sobre GP NB1 (CD177), HNA-4a sobre el receptor del fragmento del complemento C3bi (CR3 o CD11b), y HNA-5a sobre el Ag 1 de función leucocitaria (LFA-1 o CD11a). La utilización de panel de neutrófilos procedentes de donantes con fenotipo HNA-1a conocido permite la identificación de Ac con especificidad anti- HNA-1a, -1b y -1c. En adición, los Ac dirigidos contra FcγRIIIb pero





## ARTÍCULO DE REVISIÓN

que no son específicos contra los Ag HNA-1a, -1b y -1c son también detectados. El ensayo tiene la ventaja de reconocer los Ac dirigidos contra los Ag HNA aunque concomiten Ac HLA.<sup>45</sup>

La mayor desventaja de estas técnicas radica en que solo se aplican en los laboratorios de referencia.

### PREVENCIÓN DE LA OCURRENCIA DE TRALI

#### MANIPULACIÓN DE LOS PRODUCTOS SANGUÍNEOS

El lavado de los productos celulares sanguíneos remueve todos los mediadores implicados en el TRALI que están presentes en la fracción plasmática; sin embargo, el procedimiento de lavado es caro, consumidor de tiempo y tiene una durabilidad restringida.<sup>46</sup> Por otra parte, la reducción del volumen de plasma en los componentes celulares ha tenido pocos resultados ya que el TRALI puede ser "disparado" por pequeñas cantidades de plasma presente en el producto. En adición la leucodepleción prealmacenamiento remueve todos los mediadores derivados de plaquetas y leucocitos que están relacionados con el TRALI; sin embargo, no es efectivo en la inhibición de TRALI mediado por MRB *in vivo*.<sup>47</sup>

#### SELECCIÓN DEL DONANTE

El empleo de plasma obtenido de donantes masculinos ha repercutido en una significativa reducción en el número total de casos de TRALI, particularmente en los casos fatales;<sup>48</sup> aunque no todos los casos están asociados a donantes femeninos. En un estudio reportado por Middleburg y colaboradores, encontraron que el 48 % de los casos de TRALI fueron causados por plasma proveniente de donantes masculinos.<sup>49</sup>

La utilización de métodos de pesquisa rápidos para el escrutinio de los Ac HLA y HNA en los donantes se hace pertinente especialmente en los donantes de aféresis. Sin embargo, el costo y el tiempo requerido es significativo y muchos de estos ensayos presentan altos niveles de sensibilidad requeridos para el trasplante de órganos pero no han sido validados para la medicina transfusional. Además, las pruebas para la detección de Ac HNA no presentan actualmente la tecnología disponible para la pesquisa masiva.<sup>50</sup>

#### MANEJO DE LOS DONANTES IMPLICADOS EN LA OCURRENCIA DE TRALI

La detección de Ac en los donantes está seguido de la confirmación de la presencia del Ag incompatible en el receptor o pruebas cruzadas incompatibles entre el donante y el receptor. Los bancos de sangre necesitan tener sistemas efectivos para identificar los donantes implicados para que futuras donaciones no causen TRALI. Si el Ac está dirigido contra un Ag público el donante puede ser excluido o su plasma empleado para otros fines.<sup>17</sup>

El TRALI es una de las complicaciones más serias de la práctica transfusional, siendo los Ac antileucocitarios en unión a otros factores los máximos responsables de la activación de los PMN. Medidas preventivas deben ser tomadas para evitar la transfusión de productos sanguíneos que contengan Ac antileucocitarios, a la vez que la identificación de los factores de riesgo perfecciona la estimación de riesgo-beneficio en este procedimiento terapéutico.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Warner MA, Welsby IJ, Norris PJ, Silliman CC, Armour S, Wittwer ED, et al. Point-of-care washing of allogeneic red blood cells for the prevention of transfusion-related respiratory complications (WAR-PRC): a protocol for a multicenter randomised clinical trial in patients undergoing cardiac surgery. *BMJ Open*. 2017; 7: e016398. doi:10.1136/bmjopen-2017-016398
2. Peters AL, Van Stein D, Vlaar A. Antibody-mediated transfusion-related acute lung injury; from discovery to prevention. *British Journal of Haematology*. 2015; 170: 597-614. doi: 10.1111/bjh.13459
3. Rebetz J, Semple JW, Kapur R. The Pathogenic Involvement of Neutrophils in Acute Respiratory Distress Syndrome and Transfusion-Related Acute Lung Injury. *Transfus Med Hemother*. 2018. doi: 10.1159/000492950



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

4. Savage WJ. Transfusion Reactions. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2016; 30: 619-34. doi: [org/10.1016/j.hoc.2016.01.012](https://doi.org/10.1016/j.hoc.2016.01.012)
5. Shander A, Bracey AWJr, Goodnough LT, Gross I, Hassan NE, Ozawa S, et al. Patient blood management as standard of care. *Anesth Analg.* 2016; 123:1051-3. doi:10.1213/ANE.0000000000001496
6. Hamzeh-Cognasse H, Damien P, Nguyen KA, Arthaud CA, Eyraud MA, Chavarin P, et al. Immune-reactive soluble OX40 ligand, soluble CD40 ligand, and interleukin-27 are simultaneously oversecreted in platelet components associated with acute transfusion reactions. *Transfusion.* 2014; 54: 613-25. doi: 10.1111/trf.12378
7. Rajesh K, Harsh S, Amarjit K. Effects of Prestorage Leukoreduction on the Rate of Febrile Nonhemolytic Transfusion Reactions to Red Blood Cells in a Tertiary Care Hospital. *Ann Med Health Scien Res.* 2015; 5(3):185-8. doi:10.4103/2141-9248.157498.
8. Bennett-Guerrero E, Kirby BS, Zhu H, Herman AE, Bandarenko N, McMahon TJ. Randomized study of washing 40- to 42-day-stored red blood cells. *Transfusion.* 2014; 54, 2544-52.
9. Kleinman S, Stassinopoulos A. Risks associated with red blood cell transfusions: potential benefits from application of pathogen inactivation. *Transfusion.* 2015; 55(12):2983-3000. doi: 10.1111/trf.13259
10. Clifford L, Jia Q, Subramanian A, [Yadav H](#), [Wilson GA](#), [Murphy SP](#), et al. Characterizing the epidemiology of postoperative transfusion-related acute lung injury. *Anesthesiology.* 2015; 122(1):12-20. doi: 10.1097/ALN.0000000000000514
11. Alvarez P, Carrasco R, Romero-Dapueto C, [Castillo RL](#). Transfusion-related acute lung injury (TRALI): current concepts. *Open Respir Med J.* 2015; 26; 9:92-6. doi: 10.2174/1874306401509010092
12. Popovsky MA, Abel MD, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury associated with passive transfer of antileukocyte antibodies. *Am Rev Respir Dis.* 1983; 128(1):185-9. doi:[10.1164/arrd.1983.128.1.185](https://doi.org/10.1164/arrd.1983.128.1.185)
13. Popovsky MA, Moore SB: Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion.* 1985; 25(6):573-7.
14. Semple JW, McVey MJ, Kim M. Targeting transfusion-related acute lung injury: the journey from basic science to novel therapies. *Crit Care Med.* 2018; 46:e452-e458.
15. Peters AL, Vlaar AP. Redefining transfusion-related acute lung injury: don't throw the baby out with the bathwater. *Transfusion.* 2016; 56(9): 2384-8. doi: 10.1111/trf.13643
16. Añón JM, García de Lorenzo A, Quintana M, González E, Bruscas MJ. Lesión pulmonar aguda producida por transfusión. *Med Intensiva.* 2010; 34(2): 139-49. doi:10.1016/j.medin.2009.03.007
17. Kim J, Na S. Transfusion-related acute lung injury; clinical perspectives. *Korean J Anesthesiol.* 2015; 68(2): 101-5. doi:10.4097/kjae.2015.68.2.101
18. Popovsky MA. Transfusion-related acute lung injury: three decades of progress but miles to go before we sleep. *Transfusion.* 2015; 55(5):930-4. doi: 10.1111/trf.13064
19. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
20. Wang SS, Carrington M, Berndt SI, Slager SL, Bracci PM, Voutsinas J, et al. HLA Class I and II Diversity Contributes to the Etiologic Heterogeneity of Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes. *Cancer Res.* 2018; 78(14): 4086-96. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2900
21. Raj P, Rai E, Song R, Khan S, Wakeland BE. Regulatory polymorphisms modulate the expression of HLA class II molecules and promote autoimmunity. *eLife.* 2016; 5: e1208. doi: 10.7554/eLife.12089



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

22. Human neutrophil antigens: a nomenclature update based on new alleles and new antigens. Flesch BK & for the International Society of Blood Transfusion (ISBT) HNA nomenclature subcommittee. ISBT Science Series. 2015; 10 (1S): 243-9
23. Flesch BK, Reil A. Molecular Genetics of the Human Neutrophil Antigens. Transfus Med Hemother. 2018. doi: 10.1159/000491031
24. Li Y, Mair DC, Schuller RM, Li L, Wu J. Genetic mechanism of human neutrophil antigen 2 deficiency and expression variations. PLoS Genet. 2015; 11:e1005255.
25. Lopes LB, Baleotti WJr, Suzuki RB, Fabron A Jr, Chiba AK, Vieira-Filho JP, et al. HNA-3 gene frequencies in Brazilians and a new polymerase chain reactionrestriction fragment length polymorphism method for HNA-3a/3b genotyping. Transfusion. 2014; 54: 1619-21.
26. Mraz GA, Crighton GL, Christie DJ. Antibodies to human neutrophil antigen HNA-4b implicated in a case of neonatal alloimmune neutropenia. Transfusion. 2016; 56: 1161-65.
27. Okazaki H, Ishikawa O, Iijima T, Kohira T, Teranishi M, Kawasaki S, et al. Novel swine model of transfusion-related acute lung injury. Transfusion. 2014; 54(12):3097-107. doi: 10.1111/trf.12766
28. Heemskerk N, Asimuddin M, Oort C, van Rijssel J, van Buul JD. Annexin A2 limits neutrophil transendothelial migration by organizing the spatial distribution of ICAM-1. J Immunol. 2016; 196(6):2767-78. doi: 10.4049/jimmunol.1501322
29. Schimmel L, Heemskerk N, van Buul JD. Leukocyte transendothelial migration: a local affair. Small GTPases. 2017; 8(1):1-15. doi: 10.1080/21541248.2016.1197872
30. Silliman CC, Fung YL, Ball JB, Khan SY. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): Current Concepts and Misconceptions. Blood Rev. 2009; 23(6): 245-55. doi:10.1016/j.blre.2009.07.005
31. Morsing KSH, Peters AL, van Buul JD, Vlaar APJ: The role of endothelium in the onset of antibody-mediated TRALI. Blood Rev. 2018; 32: 1-7.
32. Sachs UJ, Hattar K, Weissmann N, Bohle RM, Weiss T, Sibelius U, et al. Antibody-induced neutrophil activation as a trigger for transfusion-related acute lung injury in an ex vivo rat lung model. Blood. 2006; 107(3):1217-9. doi:[10.1182/blood-2005-04-1744](https://doi.org/10.1182/blood-2005-04-1744)
33. Porcelijn L, de Haas M. Neonatal Alloimmune Neutropenia. Transfus Med Hemother. 2018. doi: 10.1159/000492949
34. Goodnough LT, Panigrahi AK. Blood transfusion therapy. Med Clin North Am. 2017; 101: 431-47. doi: 10.1016/j.mcna.2016.09.012
35. Lee YL, King MB, Gonzalez RP, Brevard SB, Frotan MA, Gillespie MN, et al. Blood transfusion products contain mitochondrial DNA damage-associated molecular patterns: a potential effector of transfusion-related acute lung injury. J Surg Res. 2014; 191: 286-9
36. Eder AF, Dy BA, O'Neill EM. Predicted effect of selectively testing female donors for HLA antibodies to mitigate transfusion-related acute lung injury risk from apheresis platelets. Transfusion. 2016; 56:1608-15. doi: 10.1111/trf.13482
37. Roubinian NH, Looney MR, Kor DJ, Lowell CA, Gajic O, Hubmayr RD, et al. Cytokines and clinical predictors in distinguishing pulmonary transfusion reactions. Transfusion. 2015; 55(8):1838-46. doi: 10.1111/trf.13021
38. Lee JA, Sauer B, Tuminski W, Cheong J, Fitz-Henley J2nd, Mayers M, et al. Best Pharmaceuticals for Children Act – Pediatric Trials Network Steering Committee: Effectiveness of granulocyte colony-stimulating factor in hospitalized infants with neutropenia. Am J Perinatol. 2017; 34: 458-64.



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

39. Peters AL, van Hezel ME, Juffermans NP, Vlaar AP. Pathogenesis of non-antibody mediated transfusion-related acute lung injury from bench to bedside. *Blood Rev.* 2015; 29(1):51-61. doi: 10.1016/j.blre.2014.09.007
40. Toy P, Bacchetti P, Grimes B, Gajic O, Murphy EL, Winters JL, et al. Recipient clinical risk factors predominate in possible transfusion-related acute lung injury. *Transfusion.* 2015; 55(5): 947-52. doi: 10.1111/trf.12954
41. Hendrickson JE, Roubinian NH, Chowdhury D, Brambilla D, Murphy EL, Wu Y, et al., National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study (REDS-III). Incidence of transfusion reactions: a multicenter study utilizing systematic active surveillance and expert adjudication. *Transfusion.* 2016; 56:2587-96. doi: 10.1111/trf.13730
42. Rogers TS, Fung MK, Harm SK. Recent Advances in Preventing Adverse Reactions to Transfusion. *F1000Research.* 2015; 4: 1469. doi: 10.12688/f1000research.7048.1
43. Simancas-Racines D, Osorio D, Marti-Carvajal AJ, Arevalo-Rodriguez I. Leukoreduction for the prevention of adverse reactions from allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(12): doi: 10.1002/14651858.CD009745 .pub2.
44. Van Stein D, Beckers EA, Peters AL, Porcelijn L, Middelburg RA, Lardy NM, et al. Underdiagnosing of antibody-mediated transfusion-related acute lung injury: evaluation of cellular-based versus bead-based techniques. *Vox Sang.* 2016; 111:71-8. doi: 10.1111/vox.12383
45. Bierling P, Bux J, Curtis B, Flesch B, Fung L, Lucas G, et al. Recommendations of the ISBT Working Party on Granulocyte Immunobiology for leucocyte antibody screening in the investigation and prevention of antibody-mediated transfusion-related acute lung injury. 2009; 96(3):266-9. doi: 10.1111/j.1423-0410.2008.01144.x
46. Simtong P, Romphruk AV, Hofmann C, Reil A, Sachs UJ, Santoso S. Improvement of monoclonal antibody-immobilized granulocyte antigen assay for the detection of anti-HNA-1 alloantibodies. *Transfusion.* 2018; 58:200-7. doi:10.1111/trf.14428
47. Müller MC, van Stein D, Binnekade JM, Rhenen DJ, Vlaar AP. Low-risk transfusion-related acute lung injury donor strategies and the impact on the onset of transfusion related acute lung injury: a meta-analysis. *Transfusion.* 2015; 55(1): 164-75. doi: 10.1111/trf.12816
48. Salpeter SR, Buckley JS, Chatterjee S: Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. *Am J Med.* 2014; 127(2): 124-131.e3. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.09.017
49. Schmickl CN, Mastrobuoni S, Filippidis FT, [Shah S](#), [Radic J](#), [Murad MH](#), et al. Male-predominant plasma transfusion strategy for preventing transfusion-related acute lung injury: a systematic review. *Crit Care Med.* 2015; 43(1): 205-25. doi: 10.1097/CCM.0000000000000675
50. Middelburg RA, van der Bom JG. Transfusion-related acute lung injury not a two-hit, but a multicausal model. *Transfusion.* 2015; 55:953-60. doi: 10.1111/trf.12966

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### Anexos

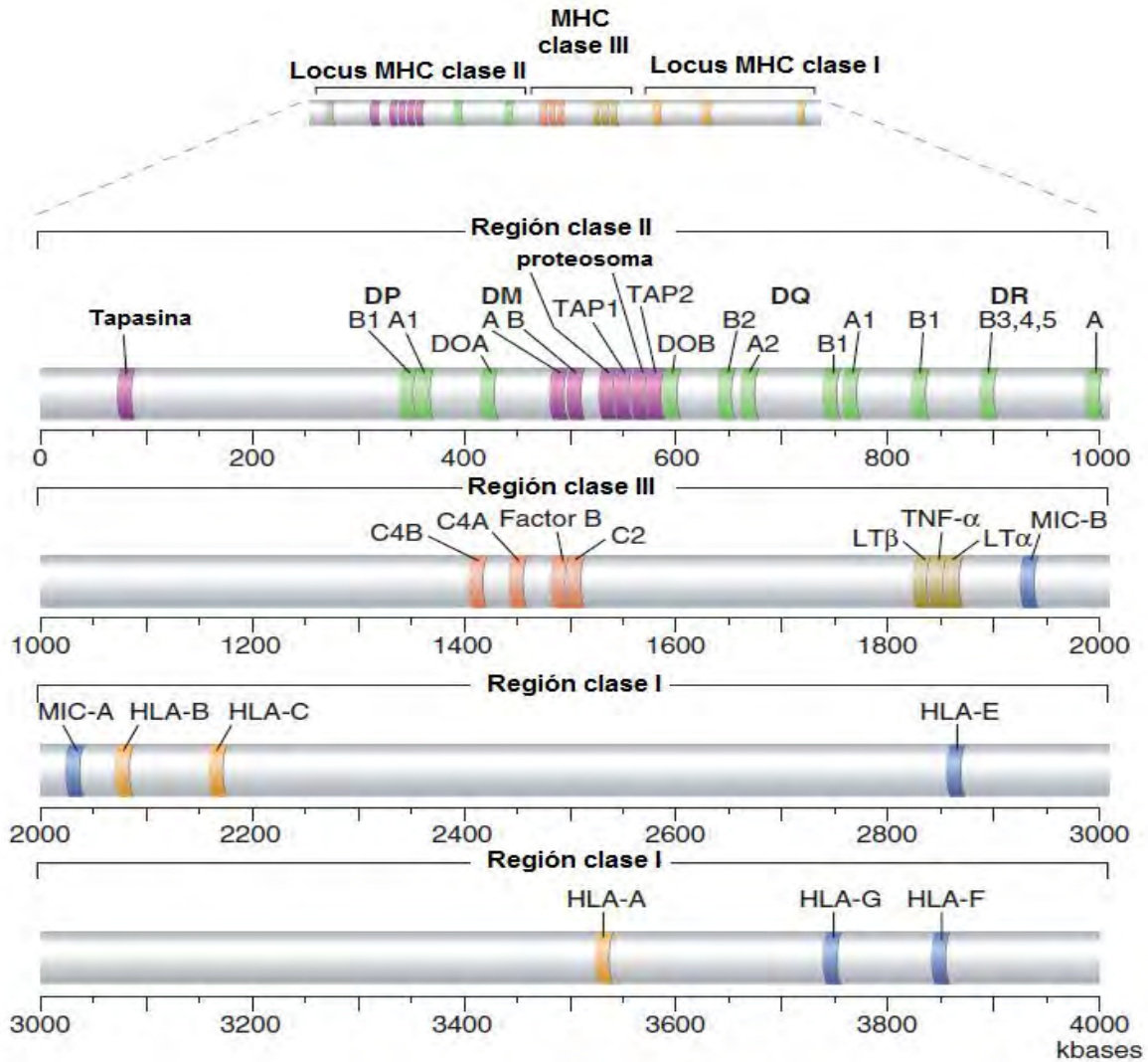
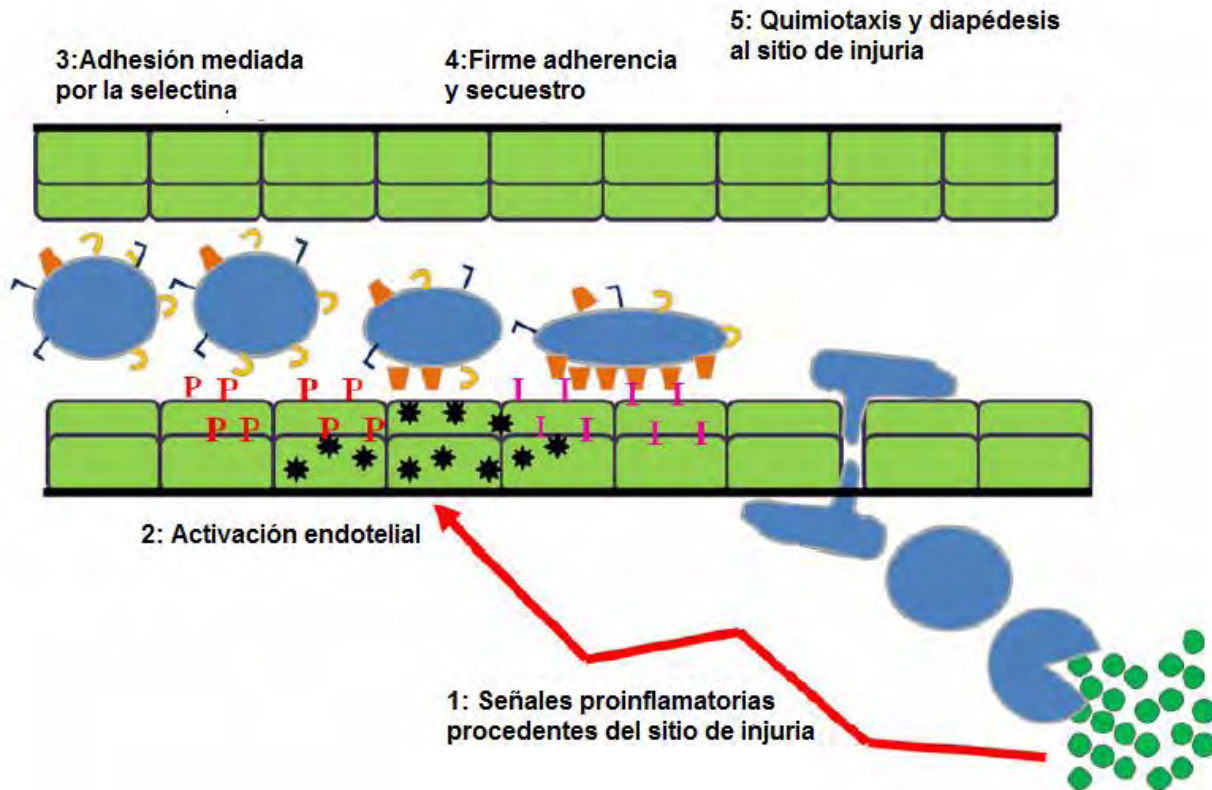
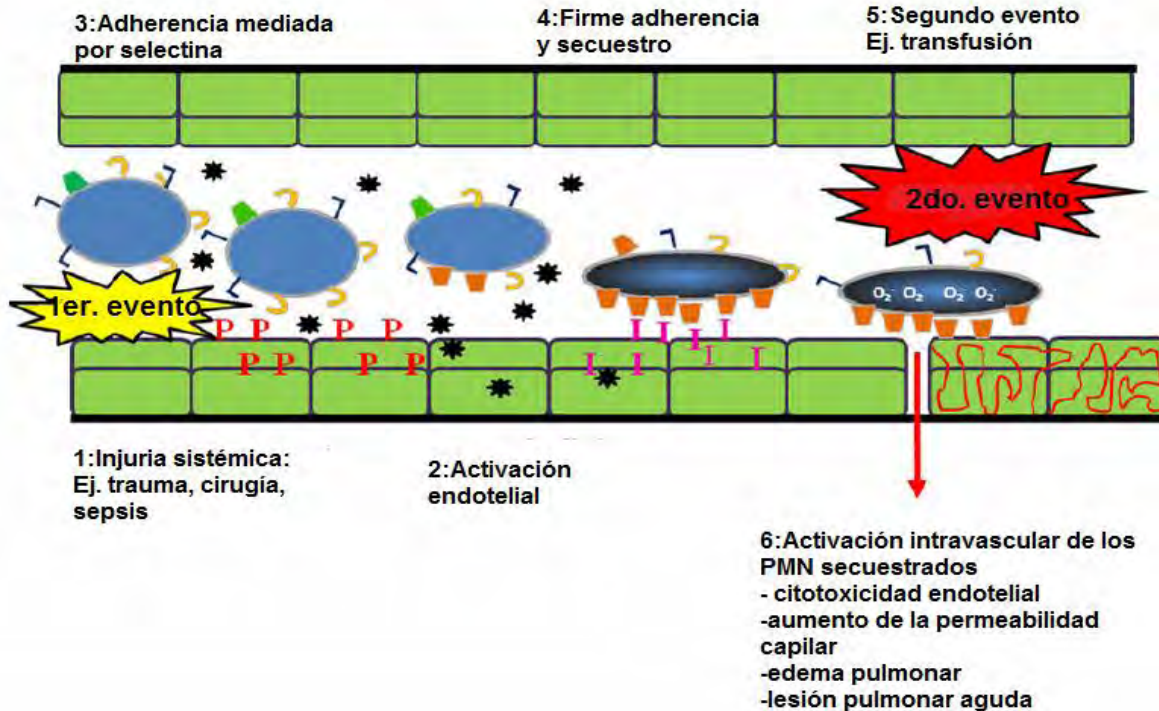


Figura 1. Genes que codifican las cadenas pesadas de HLA de clase I y clase II (Tomado y modificado de Abbas AK, et al. 2017).<sup>19</sup>

**ARTÍCULO DE REVISIÓN****Figura 2. Respuesta inflamatoria mediada por PMN.**

En respuesta a una infección, señales proinflamatorias (1) son enviadas provocando la activación de las células endoteliales (CE) (2) con síntesis y liberación de quimiocinas, incremento en la expresión de P-selectina y de moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM-1). Esta activación permite la atracción PMN: CE mediada por la glucoproteína ligando 1 de P-selectina y la P-selectina endotelial (3). Posterior a esta captura se produce una firme adherencia de los PMN con las CE mediada por el complejo CD11b/CD18 de los PMN y las ICAM-1 de las CE produciendo secuestro de los PMN (4). El resultado final es la diapédesis de los PMN al sitio de injuria. (Tomado y modificado de Silliman CC, et al. 2009).<sup>30</sup>

## ARTÍCULO DE REVISIÓN



**Figura 3. Lesión pulmonar aguda mediada por PMN.**

En respuesta a un estímulo intravascular producto de un daño sistémico (primer evento), las células endoteliales son activadas (1) con síntesis y liberación de quimiocinas, incremento en la expresión de P-selectina y de moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) (2). Esta activación permite la atracción PMN: CE mediada por la glucoproteína ligando 1 de P-selectina y la P-selectina endotelial (3). Posterior a esta captura se produce una firme adherencia de los PMN con las CE mediada por el complejo CD11b/CD18 de los PMN y las ICAM-1 de las CE produciendo secuestro de los PMN (4). El segundo estímulo intravascular (5) (segundo evento: transfusión de anticuerpos contra antígenos de PMN o modificadores de la respuesta biológica) activan los PMN "preparados", causando liberación de moléculas microbidas, incluyendo  $O_2^-$ , provocando daño a las CE, aumento de la permeabilidad capilar y TRALI. (Tomado y modificado de Silliman CC, et al. 2009).<sup>30</sup>



## ARTÍCULO DE REVISIÓN


Carta de declaración del autor o de los autores

La Habana, 8 de octubre de 2018

Dirigido a: Editora Ejecutiva de la RCTS

A continuación le anexamos los datos relacionados con la declaración del autor o los autores del trabajo titulado:  
"Reacciones transfusionales asociadas a anticuerpos antigranulocíticos: aspectos fisiopatogénicos y moleculares del daño pulmonar agudo transfusional"

Enviado a la sección de la revista: Artículo de Revisión

El trabajo no ha sido enviado simultáneamente a otra revista: Si__ No X	El trabajo es original e inédito: Si_X__ No__
Los autores ceden los derechos de publicación a la Revista Cubana de Tecnología de la Salud: Si_X__ No__	Existe <b>conflicto de interés</b> entre los autores: Si__ No_X__
<b>Novedad científica, aporte a la ciencia o importancia</b> de esta publicación: Se profundiza en las característica fisiopatogénicas, diagnóstico y medidas de prevención del daño pulmonar agudo secundario a la transfusión, (TRALI), dada la complejidad y gravedad de esta reacción postransfusional que es causa prevenible de muerte.	
<b>Contribución a las bases epistémicas de Tecnología de la Salud:</b> Los sistemas antigénicos leucocitarios HLA y HNA están asociados a reacciones transfusionales. Los Ac dirigidos contra ambos sistemas causan reacción transfusional febril no hemolítica y daño pulmonar agudo asociado a la transfusión y la pesquisa de Ac dirigidos contra estos, es la estrategia actual para evaluar los pacientes y donantes involucrados en estas reacciones. La actualización sobre el tema enriquece las bases teóricas de Tecnología de la Salud.	
<b>Esta investigación es una salida de proyecto de investigación:</b> Si_X__ No__	
<b>Contribución como autoría</b>	<b>Nombre de los Autores</b>
Contribuciones sustanciales para la concepción o el diseño del trabajo.	MSc. Gilberto Soler Noda
Adquisición, análisis o interpretación de datos.	MSc. Gilberto Soler Noda Lic. Yisenia Romero Díaz
Ha redactado el trabajo o ha realizado una revisión sustancial.	MSc. Gilberto Soler Noda Lic. Yisenia Romero Díaz DrC. Antonio Bencomo Hernández
Aprobó el envío de la versión presentada (y cualquier versión sustancialmente modificada que implica la contribución del autor para el estudio).	MSc. Gilberto Soler Noda DrC. Antonio Bencomo Hernández
Traducción de título y resumen	MSc Gilberto Soler Noda
Todos los autores están de acuerdo con ser personalmente responsables de las propias contribuciones y las de los autores y garantizan que las cuestiones relacionadas con la precisión o integridad de cualquier parte del trabajo, incluso en las cuales el autor no estuvo personalmente involucrado, fueron adecuadamente investigadas, resueltas y la resolución fue documentada en la literatura: Si_x__ No__	
Todos los autores están de acuerdo con la versión final de la publicación: Si_x__ No__	
Todos los autores garantizan el cumplimiento de los aspectos éticos de la investigación y de publicación científica, así como de la bioética: Si_x__ No__	
Fecha de recibido: 24 de enero de 2018 Fecha de aprobado: 11 de junio de 2018	
 <p>Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.</p>	