

VI CONGRESO DEL GRUPO COOPERATIVO
IBEROAMERICANO DE MEDICINA TRANSFUSIONAL

EFEECTO DE LAS CITOCINAS EN LAS REACCIONES ADVERSAS TRANSFUSIONALES



celulas
Rojas



Granulocitos



Plasma



Plasma-rico
Plaquetas



Plaquetas

Dr. René Cárdenas Morales

Las Citocinas

- Son proteínas o glucoproteínas de bajo peso molecular (15-25 kDa),
- Son producidas y liberadas por diversos tipos de células, como respuesta a un estímulo de activación
- Ejercen su acción a través de receptores específicos.

BREVE RESEÑA HISTORICA

1950 – 1970: Identifican moléculas proteicas con función específica

Ejm.: Interferón (IFNs), Factor Activador Macrófagos

1970: Varias citocinas purificadas y caracterizadas con diferentes nombres Ej.:

γ -IFN = proteína anti-viral derivada de los LT

1980: Época de oro. Citocinas son individualizadas, clonadas con el uso de Ac. Monoclonales.

1990: Biología molecular. Uso terapéutico.

Las Citocinas

- Actúan como mensajeros intercelulares
- La acción es breve y autolimitada
- Actúan a través de receptores de la superficie celular
- A menudo tienen múltiples efectos
- Interacciones en red
- Transducción de señales a través de receptores para citocinas

Las Citocinas

- No se almacenan como moléculas pre-formadas
- Síntesis se inicia por una nueva transcripción genética
- Los ARNm son inestables
- Una vez sintetizadas suelen secretarse con rapidez dando lugar a un pico de liberación

CLASIFICACION POR SU ORIGEN

- 1.- Linfocinas (Deriv. de Linfocitos)
Monocinas (Deriv. de Monocitos)
- 2.- Agentes Anti-virales (IFNs)
- 3.- Factores de Crecimiento y Desarrollo
Hematopoyéticos (**Factor Estimulante de Colonias**)
- 4.- Factores de Crecimiento y Desarrollo
no Hematopoyético

CLASIFICACION POR FAMILIAS

1.- Interleucinas: IL-1 α ; IL-1 β , IL-2 a IL-15

2.- Quimiocinas : IL-8, MCP-1

3.- Interferones : IFN- α , IFN- β , IFN- γ

4.- Fact. Crec. / Inmunomodulación / Citotoxicos:
TNF- β , TNF- α , TGF- β

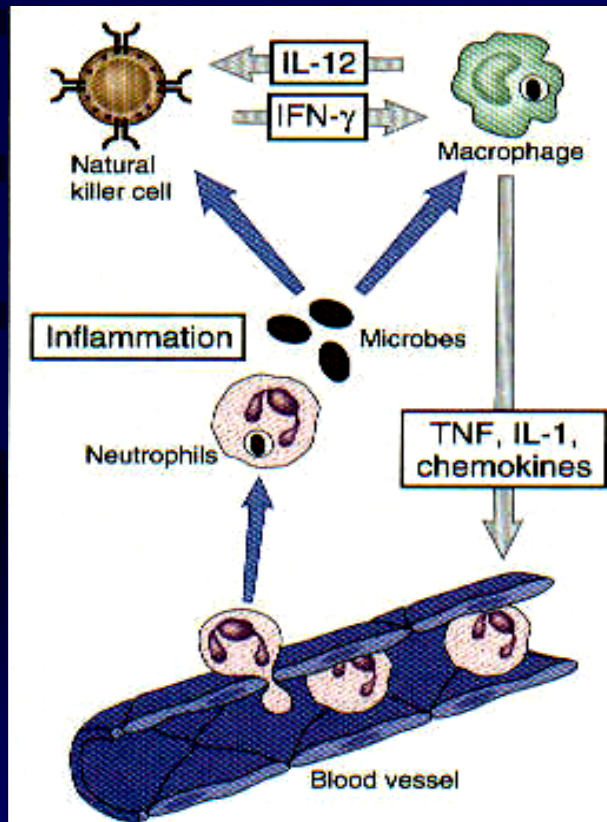
5.- Factores Estimulantes de Colonización:
G-CSF, GM-CSF, M-CSF, IL-3, IL-7

CLASIFICACION POR SUS FUNCIONES

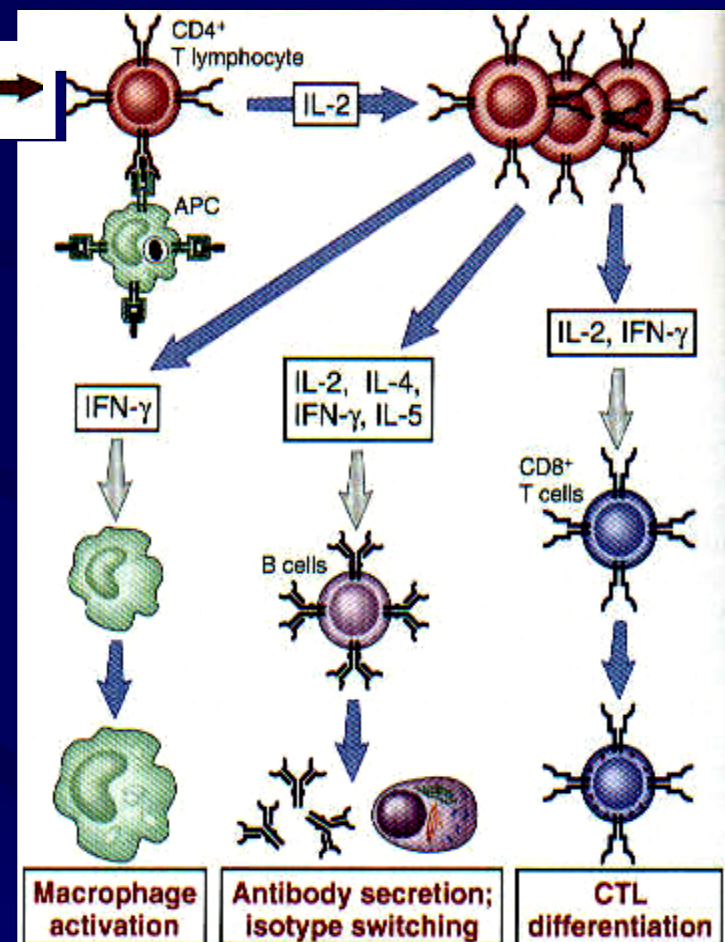
- 1.- Mediadores de la Inmunidad Natural**
IFN-Tipo I; TNF; I L-1; I L-6; Quimiocinas (CKs)
- 2.- Regulan activación, crecimiento y diferenciación de los LT,:** I L-2; I L-4.
- 3.- Regulan Inmunidad y Mediadores Inflamatorios**
IFN- γ ; Linfotoxinas; I L-5; I L-10; I L-12;
Factor Inhibitorio de la Migración (MIF)
- 4.- Estimulantes de la Hematopoyesis**
I L-3; I L-7; GM-CSF; M-CSF; G-CSF; otros CSFs.

FUNCIONES INMUNITARIAS E INFLAMATORIAS DE LAS CITOCINAS

Inmunidad Innata o Natural



Inmunidad Adaptativa o Especifica



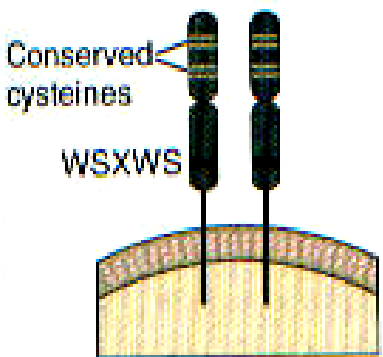
FAMILIAS DE RECEPTORES DE LAS CITOCINAS

1. Receptores Tipo I (Hematopoyeticos)
2. Receptores Tipo II (IFN- α β , IFN- γ , IL-10)
3. Receptores Tipo III (TNF- α , LT, CD 40, etc)
4. Receptores de Superfamilia de Igs (IL-1, M-CSF, Stem cell factor)
5. Familia de las Siete Helices Transmembranas

FAMILIAS DE RECEPTORES DE LAS CITOCINAS

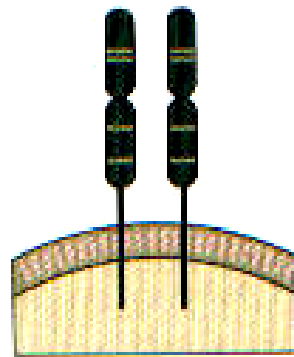
Cytokine receptor families

Type I cytokine (hemopoietin) receptors



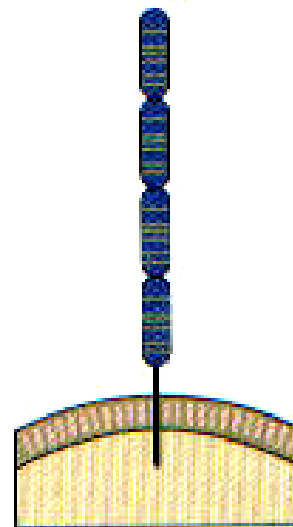
IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, GM-CSF, G-CSF, growth hormone, prolactin

Type II cytokine receptors



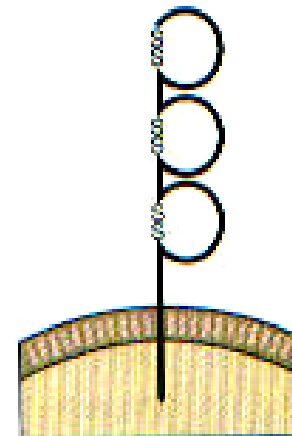
IFN- α/β , IFN- γ , IL-10

TNF receptors



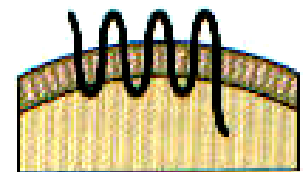
TNF- α , LT, CD40 ligand, Fas ligand, nerve growth factor

Immunoglobulin superfamily receptors



IL-1, M-CSF, stem cell factor

Seven transmembrane α -helical receptors



Chemokines

RECEPTORES DE CITOCINAS

- Los receptores de las citocinas muestran elevada afinidad por sus ligandos

➤ *Constante de Disociación: K_d 10^{-10} y 10^{-12} M.*

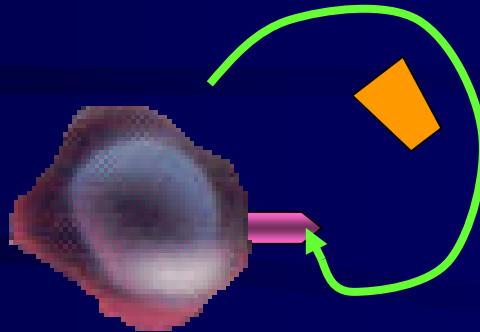
➤ *Anticuerpos: K_d de 10^{-7} y 10^{-11} M.*

➤ *Mol HMC: K_d de solo 10^{-6} M.*

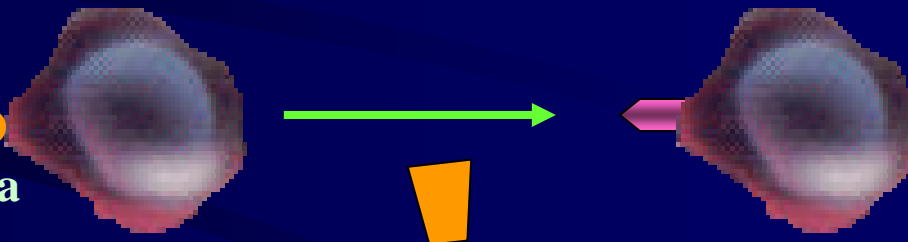
Conclusión: *solo necesitan cantidades muy pequeñas de citocinas para desencadenar efectos biológicos.*

ACCIONES DE LAS CITOCINAS

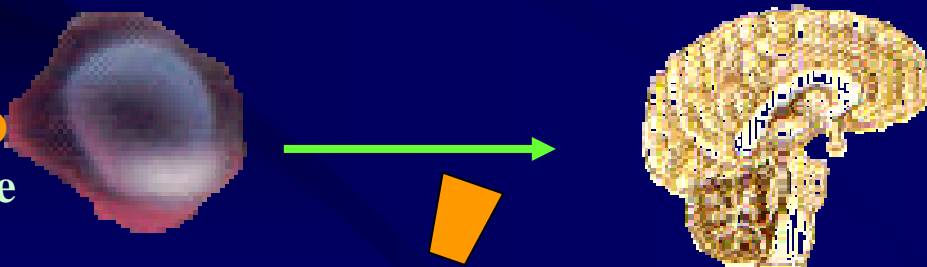
AUTOCRINO
Misma Célula



PARACRINO
Célula Cercana



ENDOCRINO
Célula Distante





**Las Citocinas en
Las Reacciones Adversas
Post-Transfusionales**

FORMA DE INICIO DE LAS R. T.

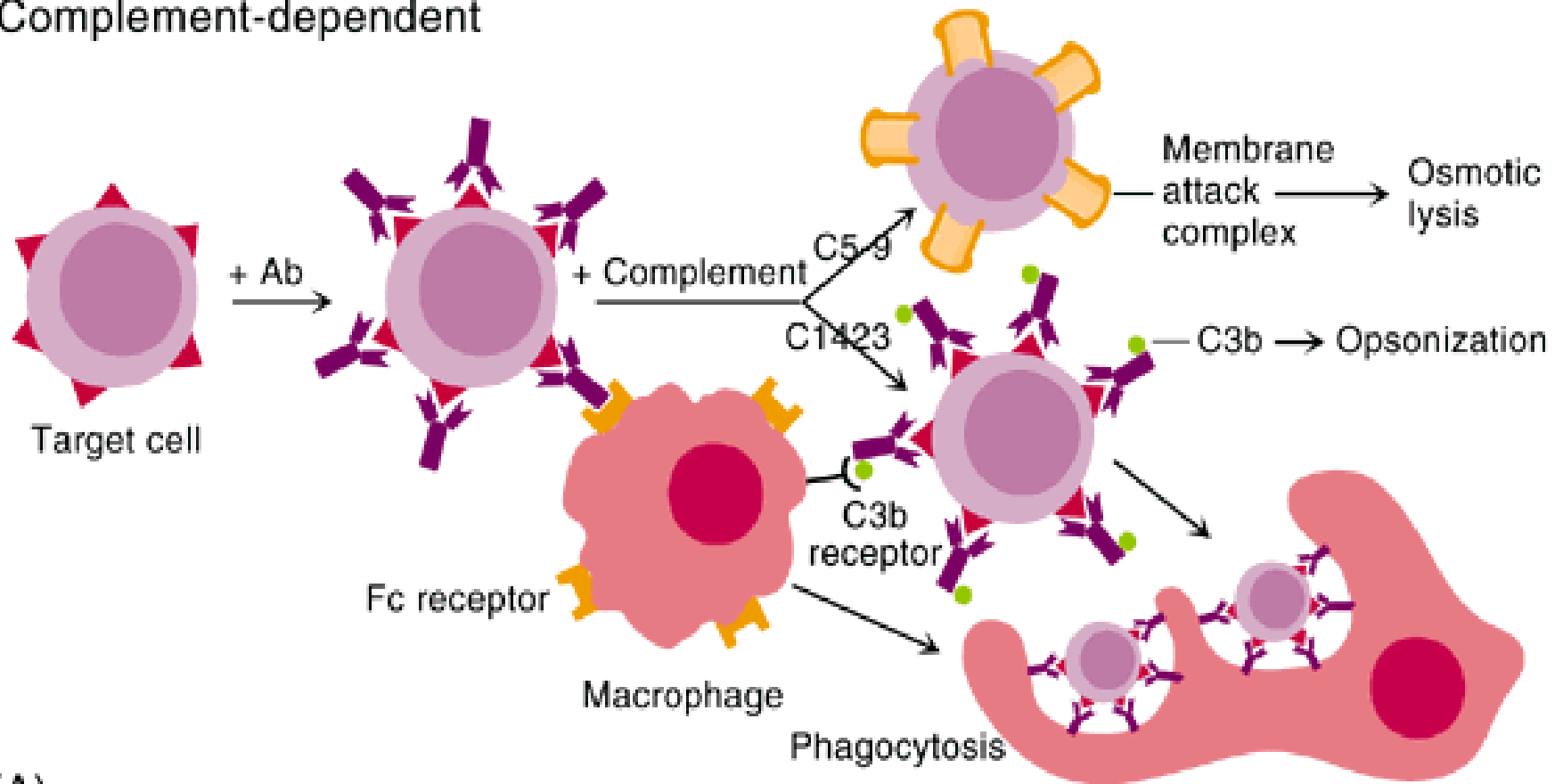
Tipo/ Reacción	Transfusión	Primeras 24 horas	3 d.	7 d.	10 d.	17 d.	21 d.
Hemolítica inmediata	X						
Hemolítica retardada			X	X	X	X	X
Alérgica	X						
Anafiláctica	X						
Febril no hemolítica	X						
Contaminación bacteriana	X	X					
Síndrome Trali	X	X					
Enfermedad I vs H				X	X	X	
Púrpura postransfusional				X	X		
Sobrecarga circulatoria.	X	X					

MECANISMO PATOGENICO DE LAS REACCIONES HEMOLITICAS

- Lisis o inactivación de las células blanco por complemento
- Fagocitosis de célula blanco con o sin activación del complemento
- Lisis o inactivación de célula blanco por linfocitos NK

REACCION HEMOLITICA MEDIADA POR COMPLEMENTO

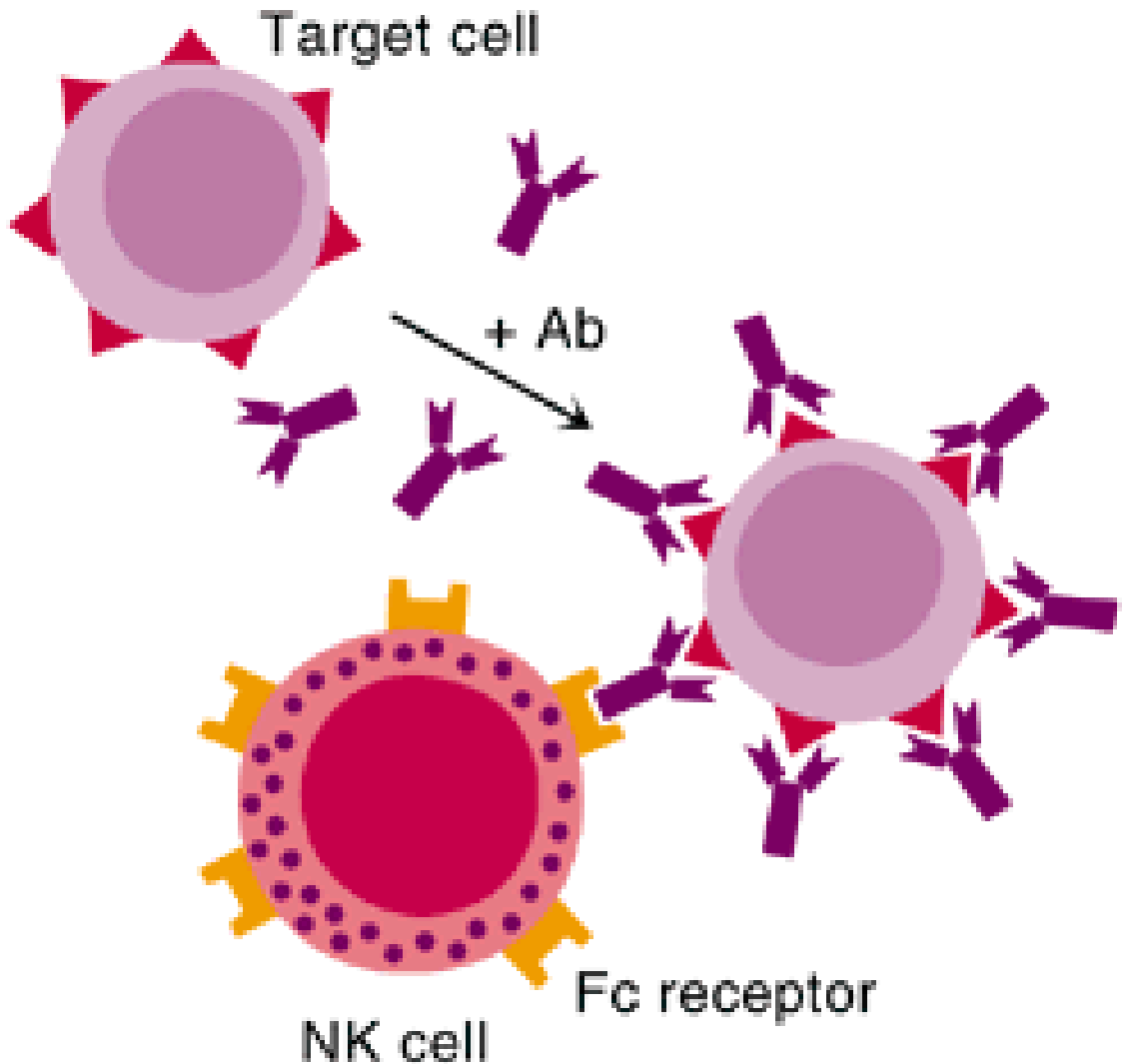
Complement-dependent



(A)

**LISIS O
INACTIVACION
DE CELULA
BLANCO POR
LINFOCITOS NK**

ADCC



Reacción Hemolítica Aguda Intravascular



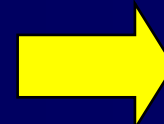
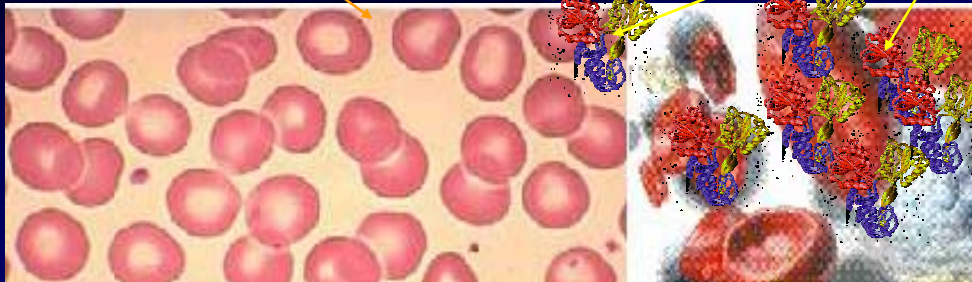
Sangre Total o
Glóbulos rojos: A, B, AB
En receptores de grupo "O"

REACCION
HEMOLITICA
INMEDIATA

G.R. del
Donante

Anticuerpos del paciente

Hemólisis



REACCIÓN HEMOLITCA POR TRANSFUSIÓN PASIVA DE ANTICUERPOS

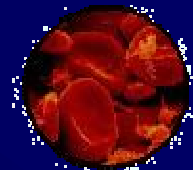
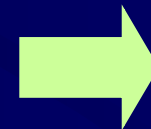
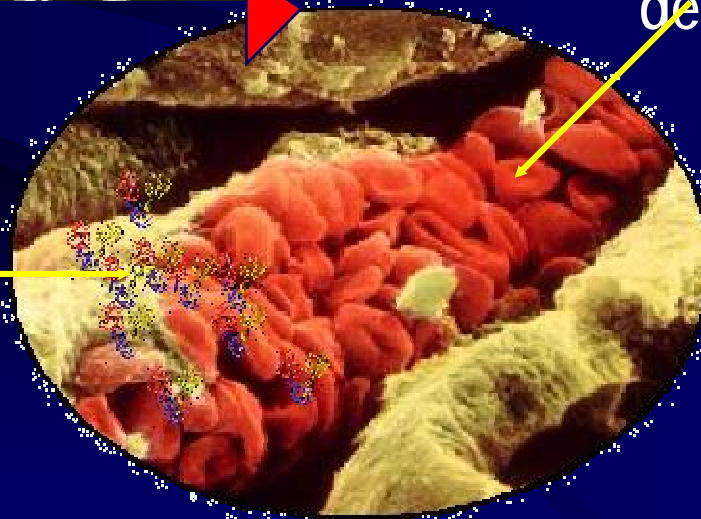


Sangre Total o Plasma de donantes de grupo: "O"

REACCION HEMOLITICA AGUDA

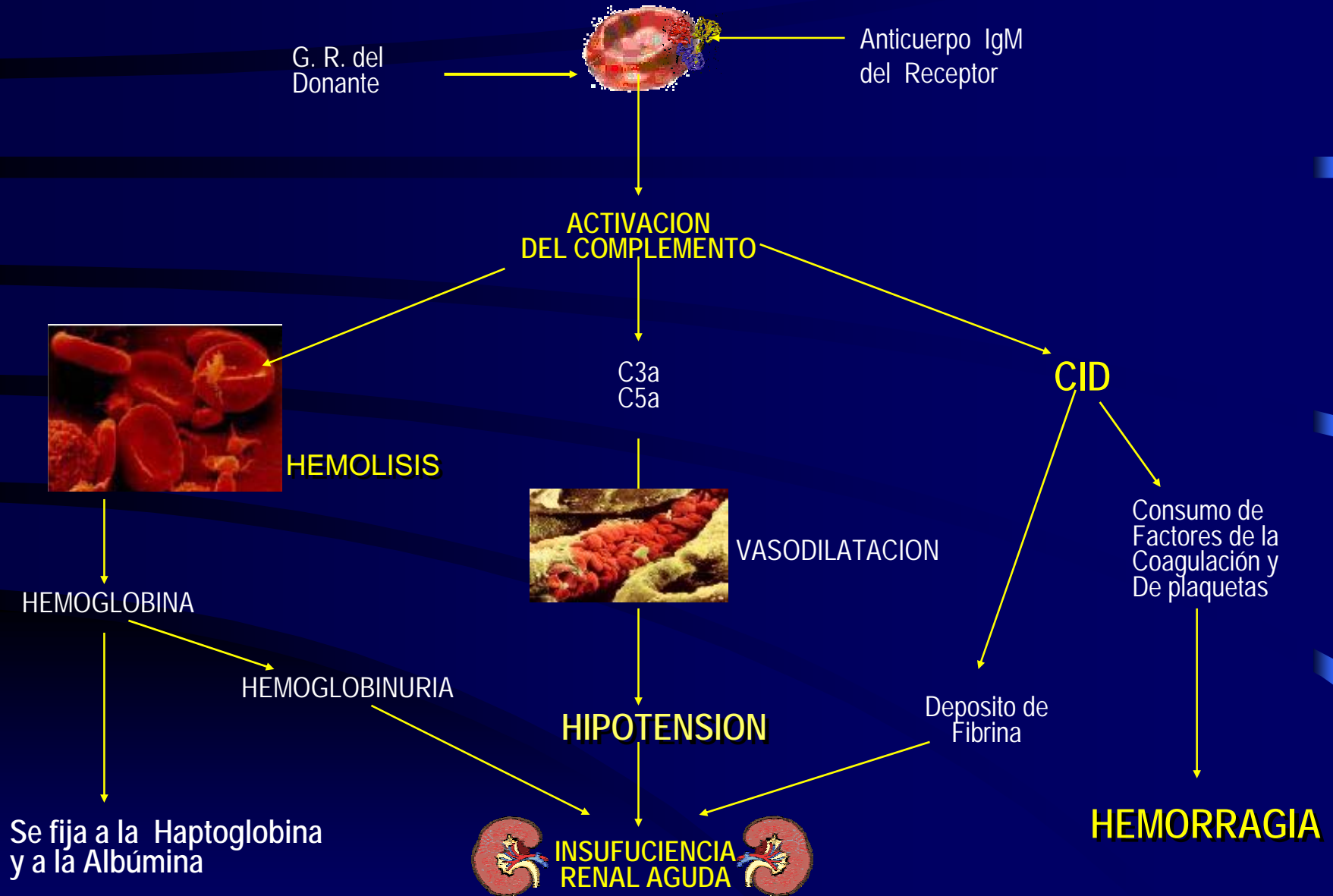
G. R. Grupo: A, B ó AB del receptor

Anticuerpos IgM del donante



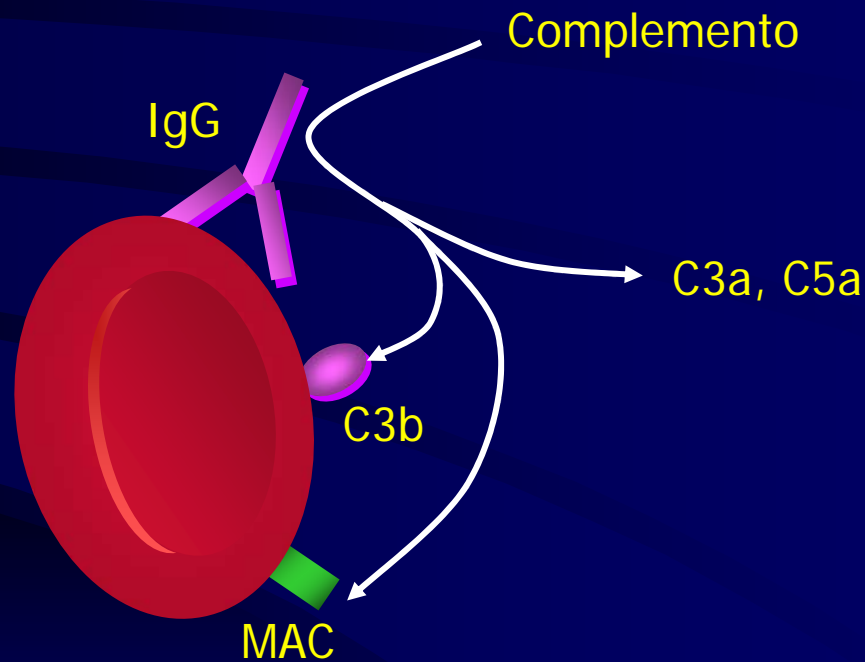
HEMOLISIS AGUDA

MECANISMO DE LA HEMOLISIS



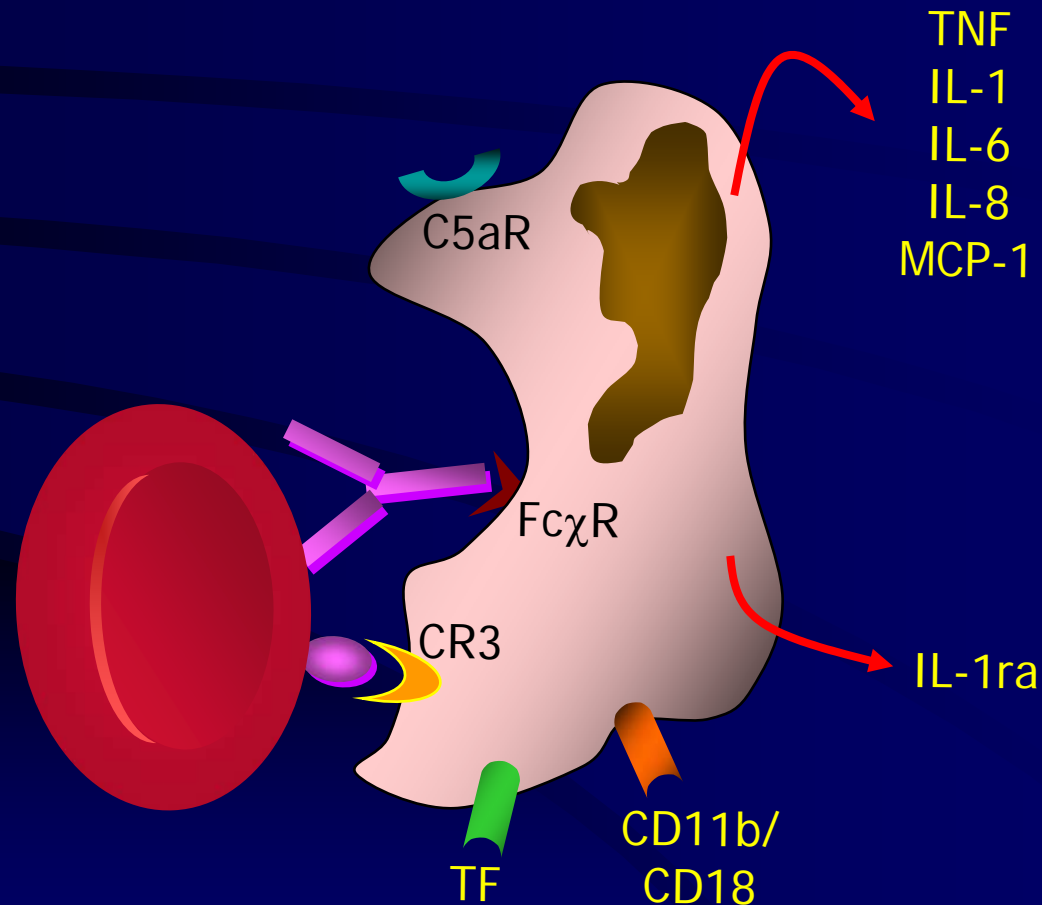
FISIOPATOLOGÍA DE LAS REACCIONES HEMOLÍTICAS TRANSFUSIONALES

FASE I: Reacción Ag-Ac



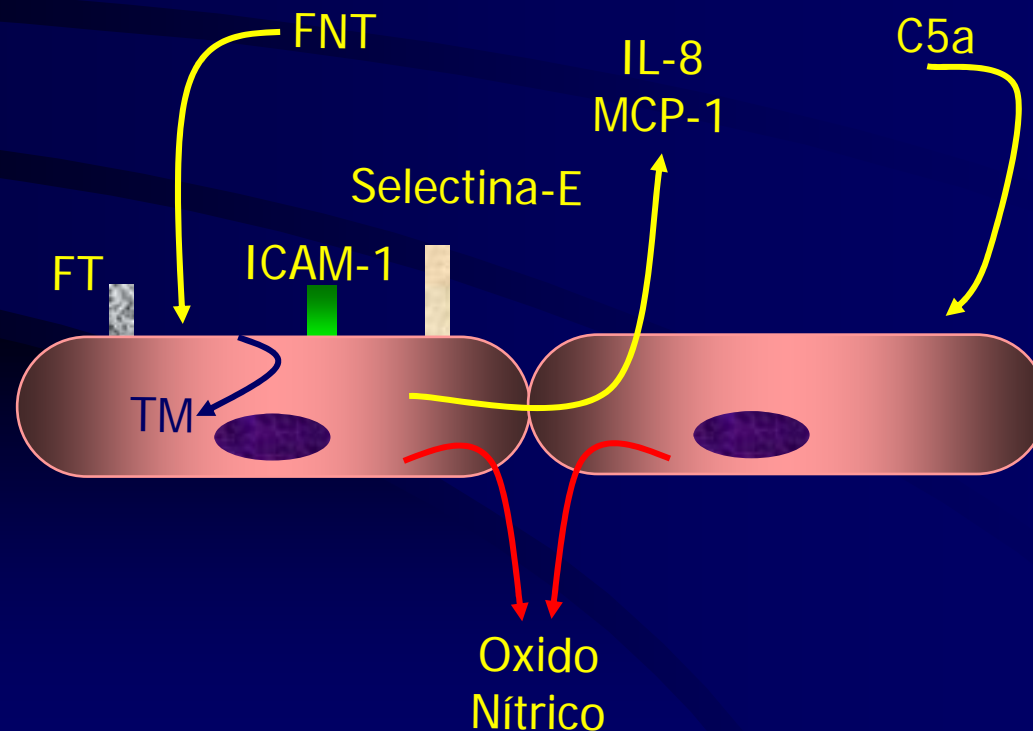
FISIOPATOLOGÍA DE LAS REACCIONES HEMOLÍTICAS TRANSFUSIONALES

FASE II: Activación de la Fagocitosis



FISIOPATOLOGÍA DE LAS REACCIONES HEMOLÍTICAS TRANSFUSIONALES

FASE III: Respuesta Inflamatoria Sistémica



INTERLEUCINAS

IL - 1

Origen Celular

- Monocitos
- Macrófagos
- APCs
- Cél. Endotelial
- Linfocitos T
- Cél. NK
- Otros

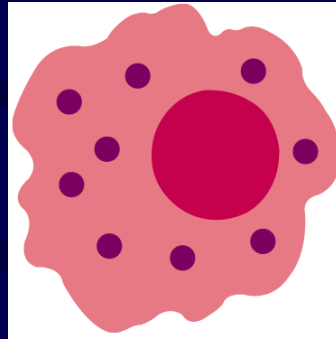
Células Blanco

- ✓ Monocitos
- ✓ Macrófagos
- ✓ Hepatocitos
- ✓ Cél. Endotelial
- ✓ Cél. Epitelial
- ✓ Fibroblastos
- ✓ Keratinocitos
- ✓ Linfocitos T
- ✓ Linfocitos B
- ✓ Cél. NK
- ✓ Osteoclastos
- ✓ Otros

Interleuquina 1



TNF



Neutrófilos
C. Epiteliales
C. Endoteliales

Dosis Bajas: Inflamación Local

- Leucocitos (indirecto)
- Fibroblastos

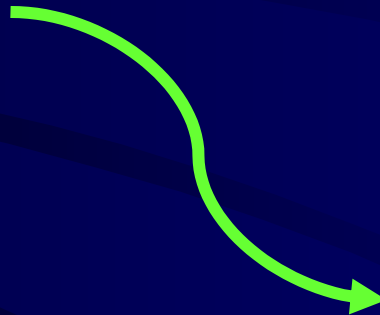
Dosis Moderadas:

- Fiebre
- Producción de RFA
- Desgaste metabólico

IL - 6

Origen Celular

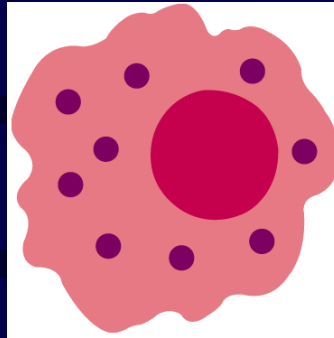
- Linfocitos T
- Linfocitos B
- Monocitos
- Macrófagos
- APCs
- Cél. Endotelial
- Cél. Epitelial
- Fibroblastos
- Mastocitos
- Otros



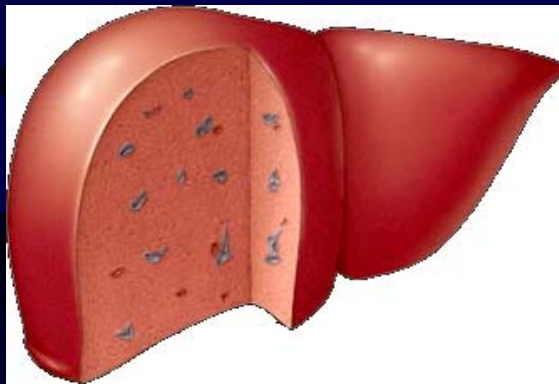
Células Blanco

- ✓ Linfocitos T
- ✓ Linfocitos B
- ✓ Hepatocitos
- ✓ Cél. Endotelial
- ✓ Keratinocitos
- ✓ Cél. Hematopoyeticas
- ✓ Cél. Plasmatica Maligna
- ✓ Otros

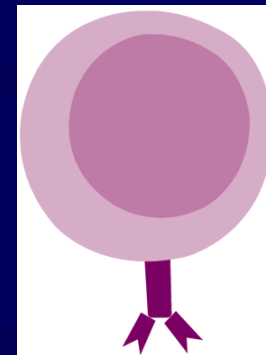
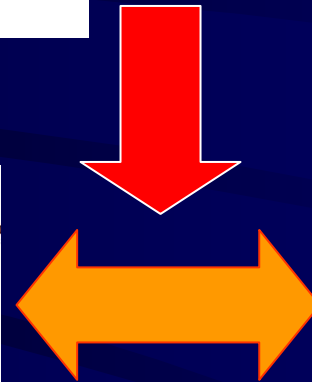
Interleuquina 6



- Células endoteliales
- Fibroblastos



-Proteínas de Fase Aguda



- Factor de crecimiento para el linfocito B activado
- Factor de crecimiento para la célula plasmática (normal o maligna)
- Puede favorecer el crecimiento de hibridomas

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TNF)

TNF s

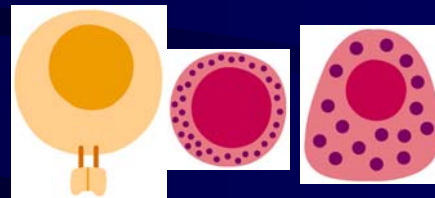
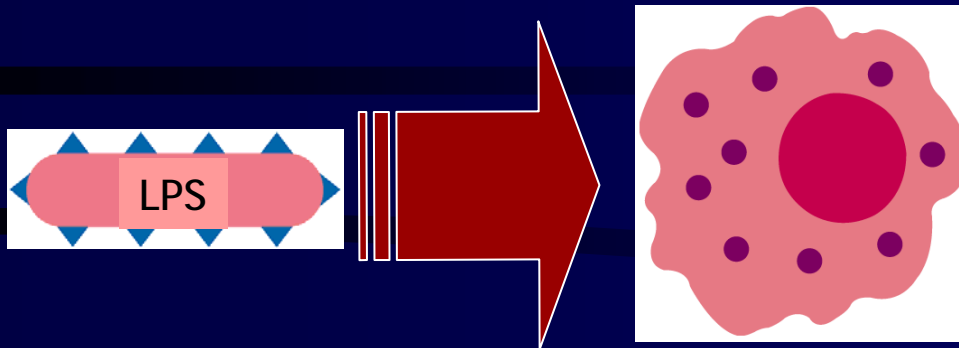
Origen Celular

- Monocitos
- Macrófagos
- Linfocitos T
- Linfocitos B
- Cél. NK
- Mastocitos
- Cél. Endoteliales
- APCs
- Fibroblastos
- Otros

Células Blanco

- ✓ Linfocitos T
- ✓ PMNs
- ✓ Macrófagos
- ✓ Cél. Endoteliales
- ✓ Osteoclastos
- ✓ Fibroblastos
- ✓ Hepatocitos
- ✓ Cél. Tumor
- ✓ Otros

Factor de Necrosis Tumoral



Dosis Altas

- Reduce la perfusión tisular
- Disminuye la PA
- Provoca trombosis intravascular (CID)
- Disturbios metabólicos severos

Dosis Bajas: Inflamación Local

- Leucocitos
- Fibroblastos (moléculas de adhesión)
- Fagocito mononuclear (quimoquinas)
- Activa leucocitos inflamatorios
- Crónico: angiogénesis, proliferación de fibroblastos

Dosis Moderadas

- Hipotálamo: Fiebre
- Fagocito Mononuclear: IL-1, IL-6
- Hepatocito: RFA
- Activa el sistema de coagulación
- Deprime la Stem cell medular
- Produce caquexia

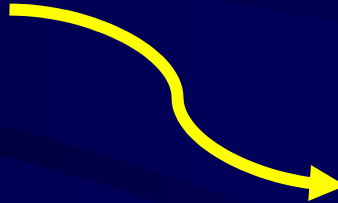
QUIMIOCINAS

- Comprende un grupo grande de interleuquinas estructuralmente homólogas, que comparten la propiedad de **estimular la quimiotaxis**
- Familias
 - **CXC**: neutrófilos, fibroblastos, LT activado, LB
 - **CC** : monocito/macrófago, LT, basofilo, célula dendrítica inmadura, neutrófilos, eosinófilo
 - **CX3C**: LT, célula NK, monocito

IL - 8

Origen Celular

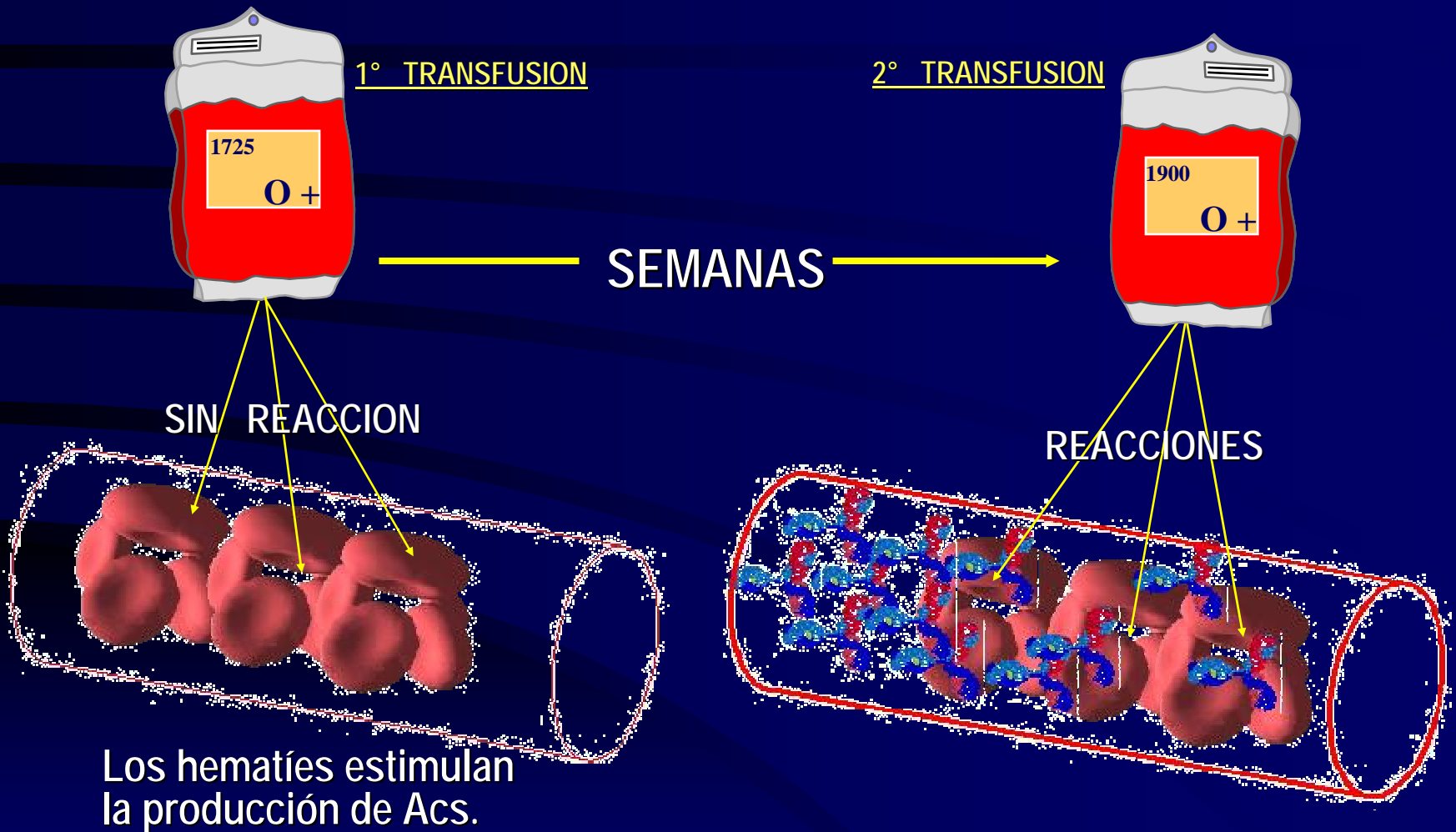
- Monocitos
Macrófagos
- Linfocitos
- Cél. Epitelial
- Fibroblastos
- Otros



Células Blanco

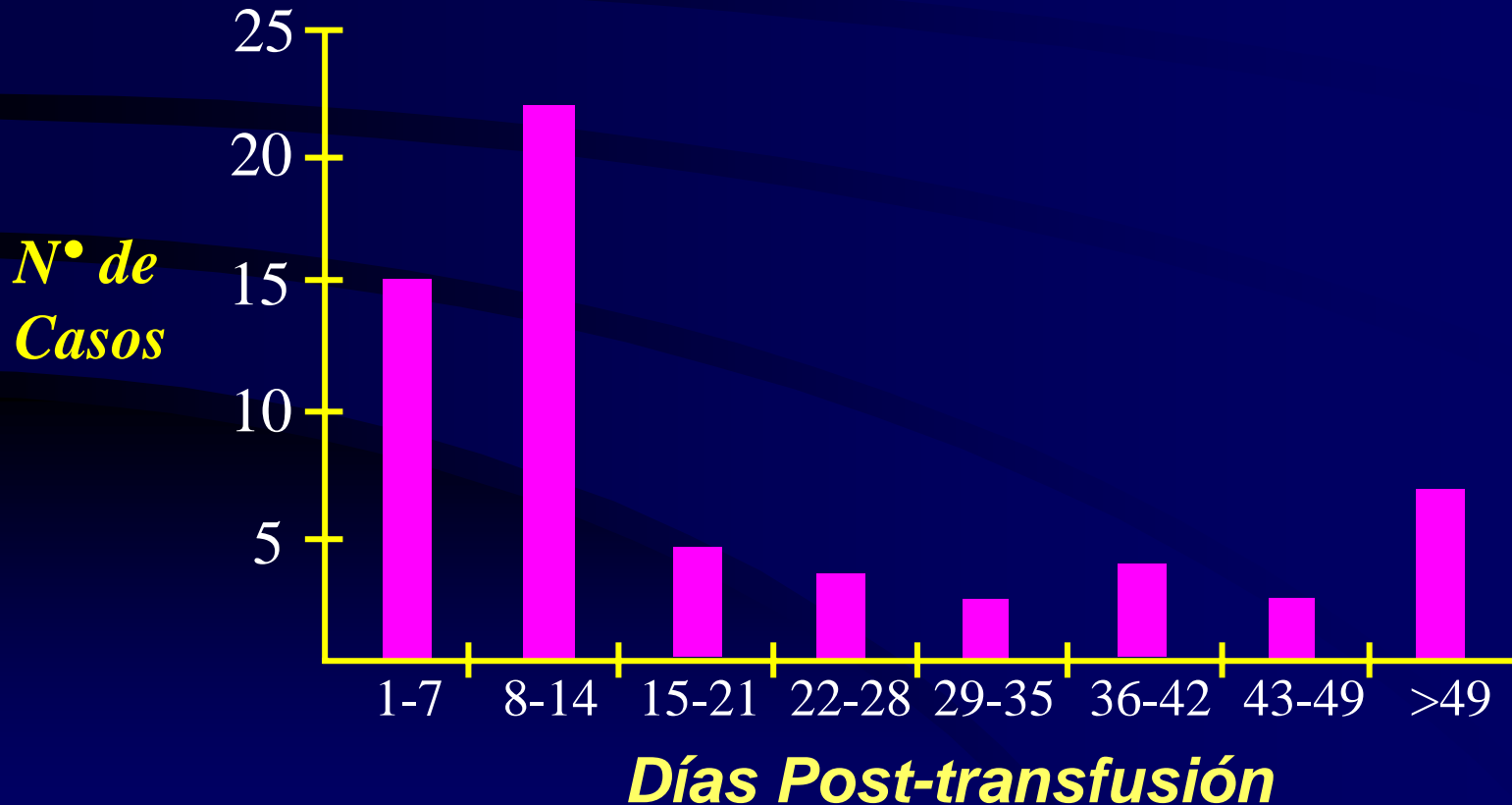
- ✓ Neutrófilos
- ✓ Basófilos
- ✓ Eosinófilos
- ✓ Linfocitos T
- ✓ Linfocitos B

REACCION HEMOLITICA TRANSFUSIONAL RETARDADA



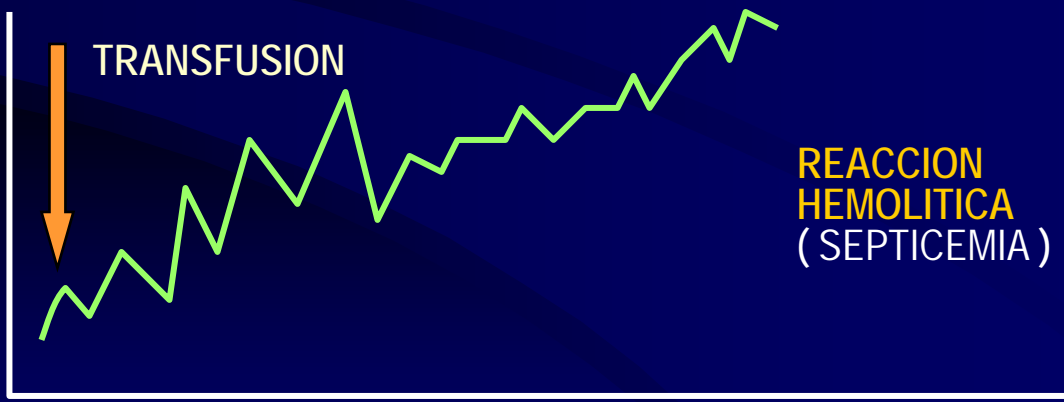
REACCION HEMOLÍTICA TRANSFUSIONAL RETARDADA

(58 CASOS)



REACCIONES FEBRILES NO HEMOLITICAS

TEMPERATURA

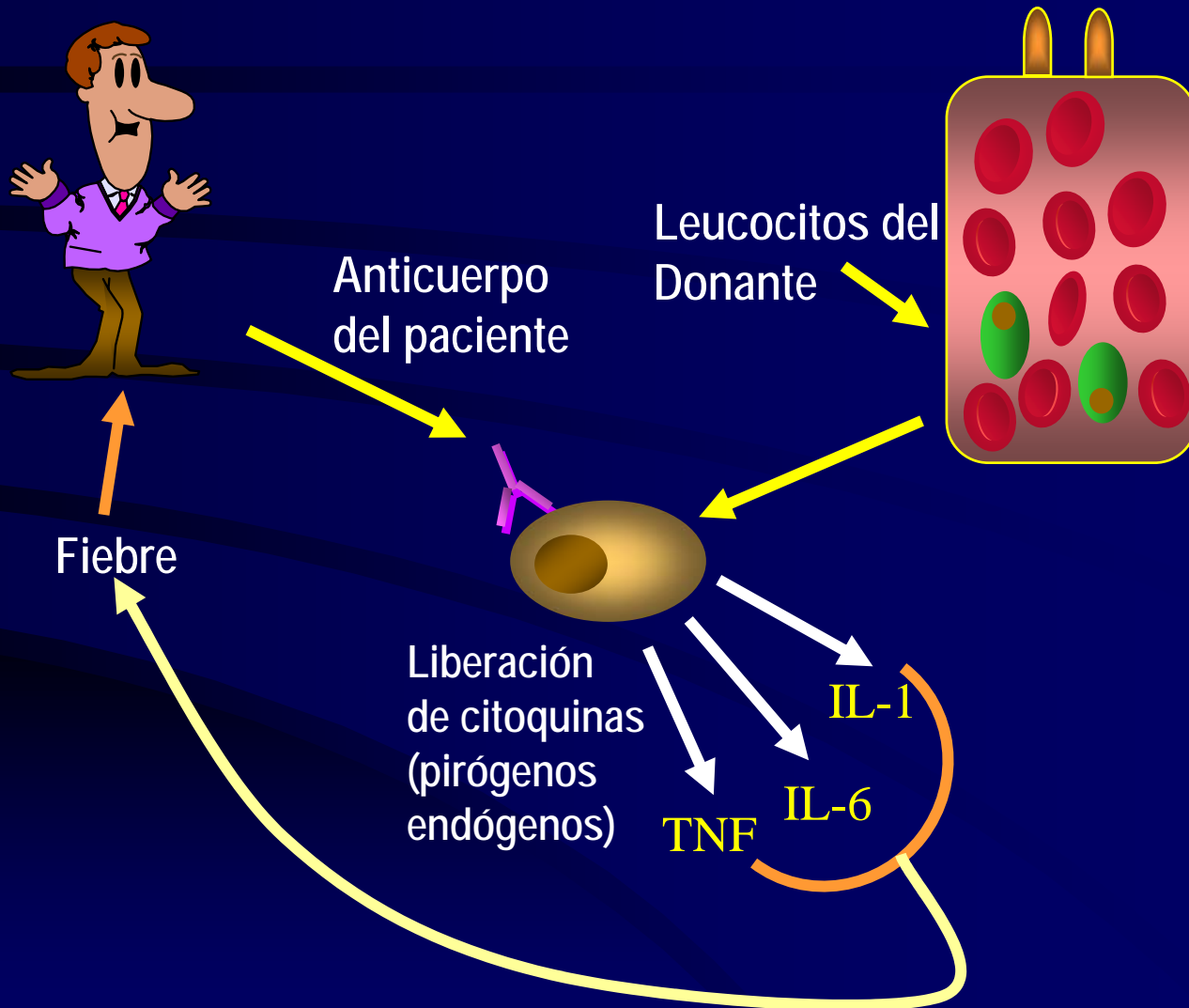


TIEMPO →

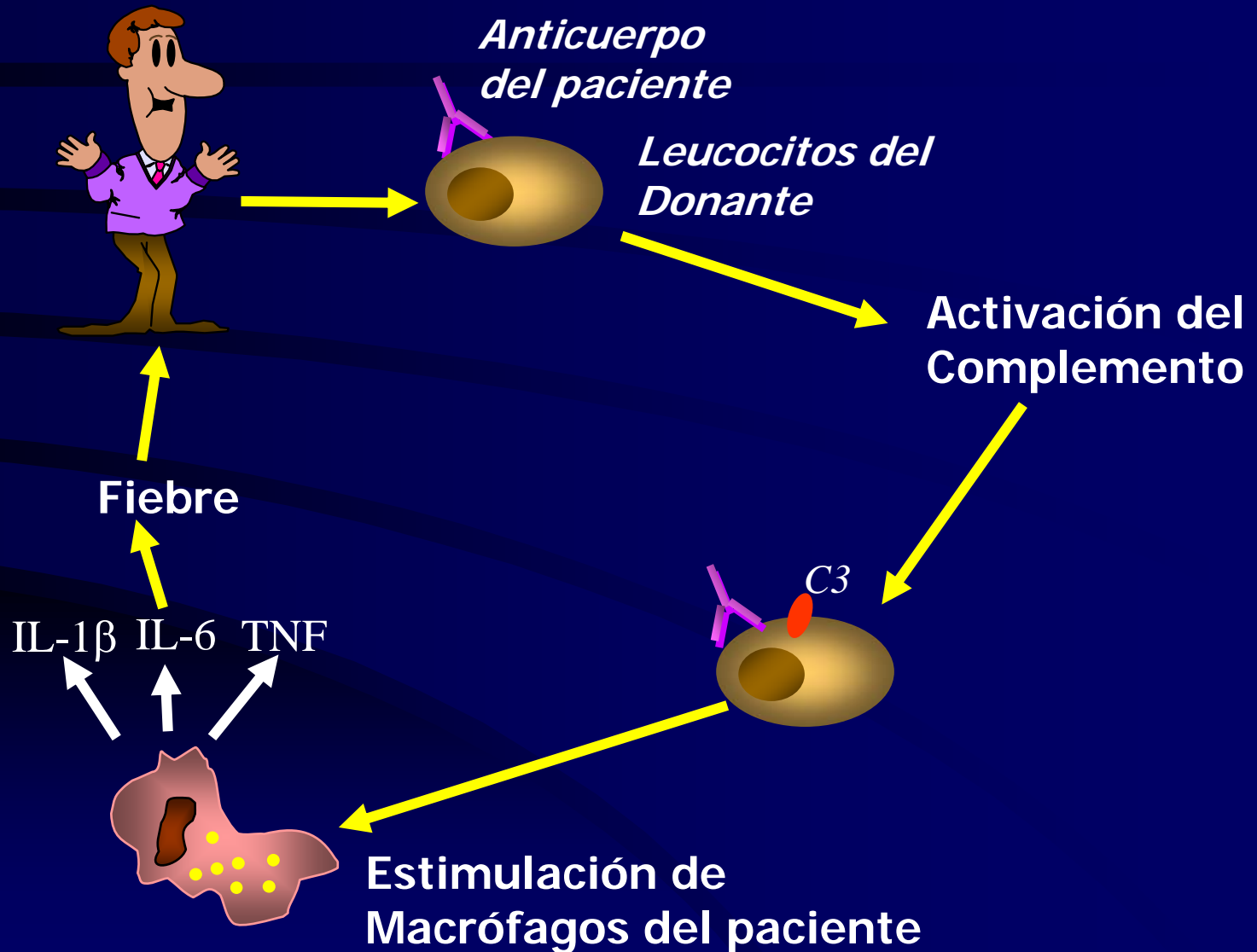
REACCION FEBRIL NO HEMOLITICA

- Signo mas común de reacción transfusional
- Elevación de la temperatura de 1°C
- Prevalencia estimada 0.5 % a 1% GR
- Transfusión plaquetas 11.4% a 37.5%
- Frecuencia :1 en cada 100 transfusiones hasta en 10% en pacientes crónicamente transfundidos.

RFNH MEDIADAS POR ANTICUERPOS ANTI-LEUCOCITARIOS

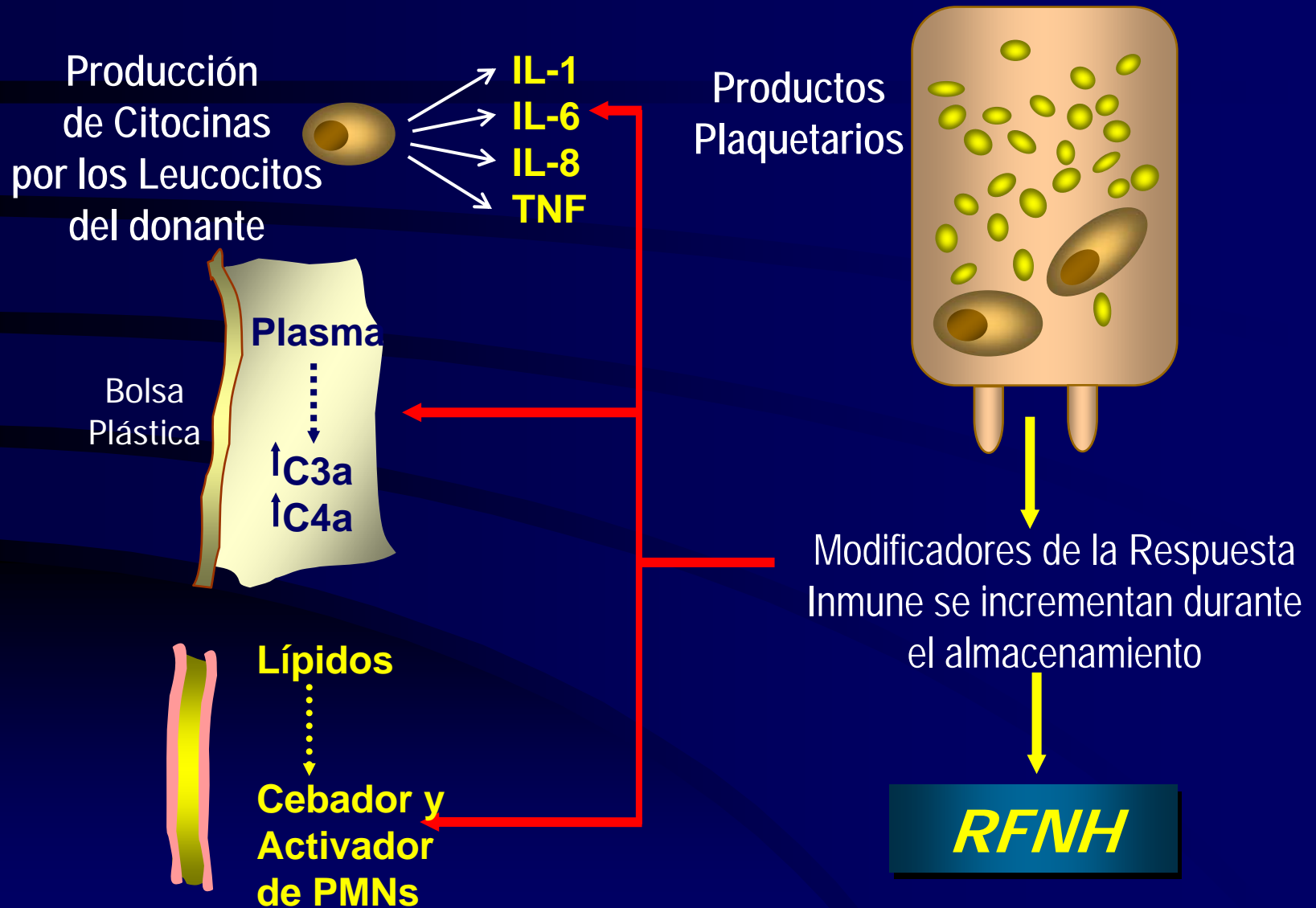


REACCIONES MEDIADAS POR Acs ESTIMULADORES
DEL PNN DEL DONANTE PARA PRODUCIR
PIROGENOS ENDÓGENOS VIA COMPLEMENTO



SUSTANCIAS QUIMICAS QUE MODIFICAN LA RESPUESTA INMUNE Y LA RFNH

(Citocinas, Fracciones del Complemento y Lípidos)



**REACCIONES ALERGICAS,
ANAFILACTOIDES
Y ANAFILACTICAS**

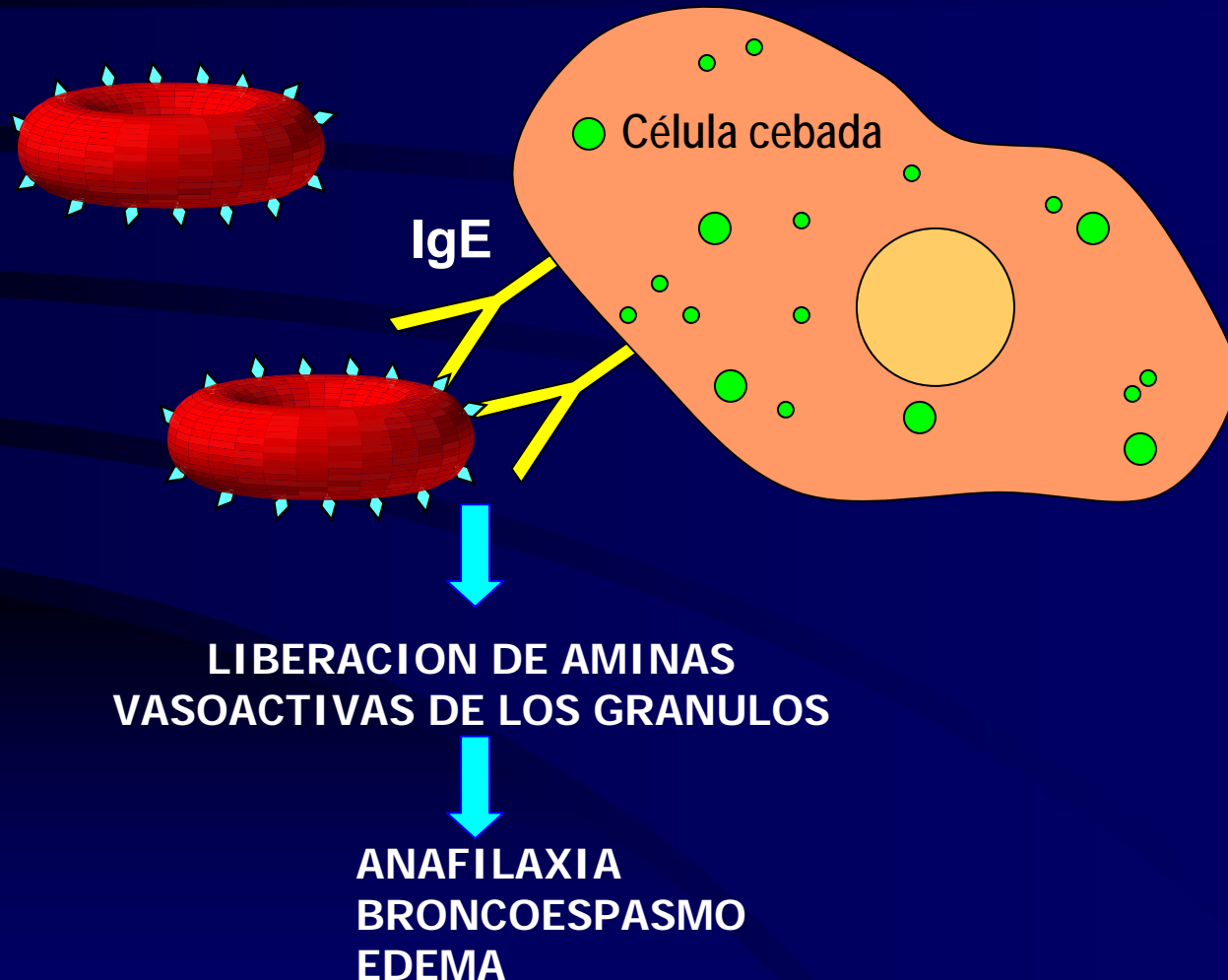
REACIONES ALERGICAS Y ANAFILACTICAS

- ✿ Reacción alérgica: por presencia de Acs IgE contra alergenios presentes en el plasma del donante
- ✿ La reacción anafiláctica es causada por potentes Acs. IgG o IgM contra la IgA u otras proteínas como la haptoglobina y C4 (Ag. Chido/Rodgers)
- ✿ Pacientes atacados preferentemente:
 - Deficientes de IgA y atópicos
 - Transfusiones múltiples
 - Multíparas

REACIONES ALERGICAS Y ANAFILACTICAS

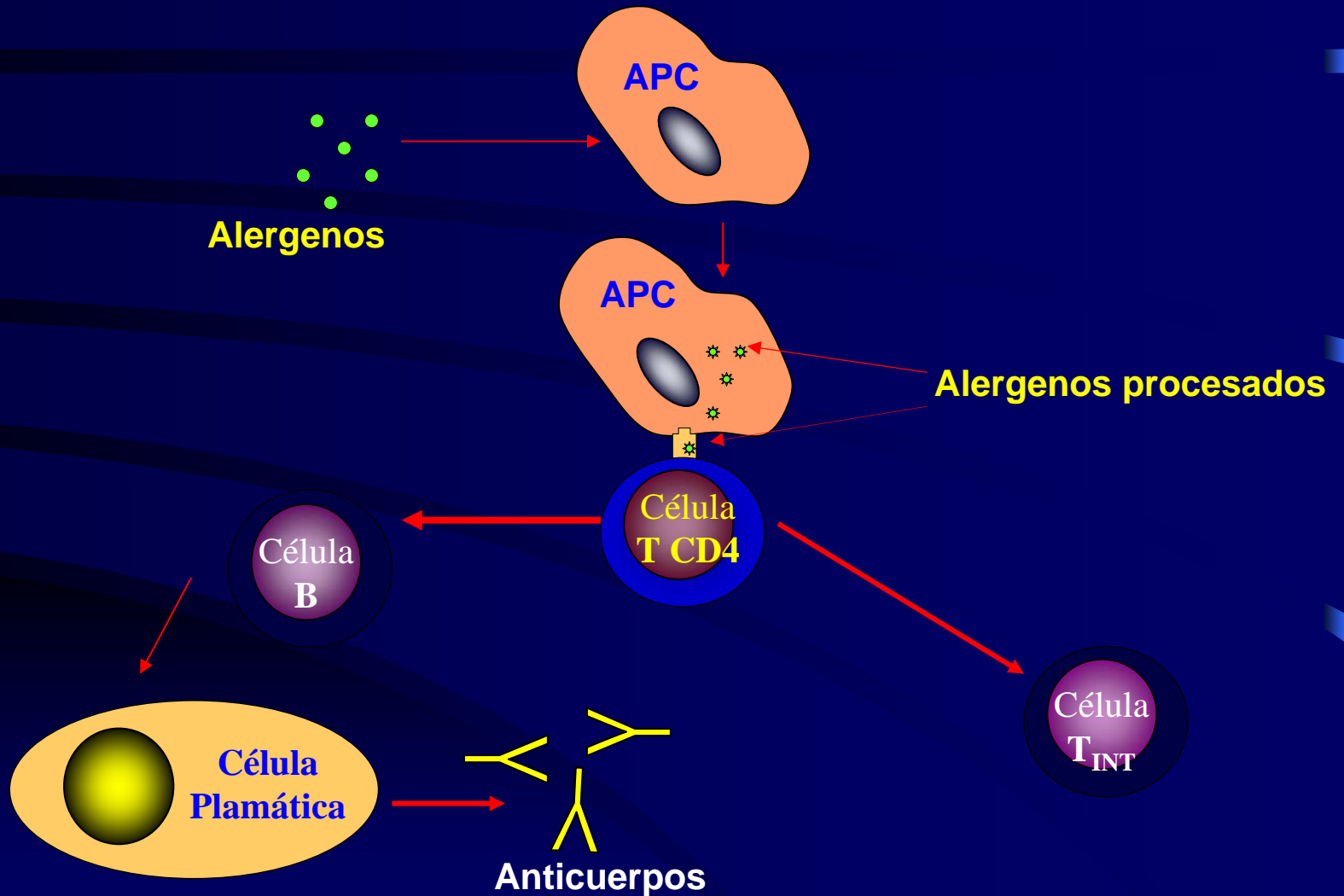
- ✿ **Designaciones:** alérgica , anafilactoide o anafiláctica
- ✿ **Tipos :** leve , moderado o severo
- ✿ **Presentación:** la reaccion puede ser rápida después de la transfusión de 10 o 15 ml de un componente sanguíneo
- ✿ Puede ser severo y confundirse con RHT por incompatibilidad ABO o un shock séptico

Reacción de Hipersensibilidad Inmediato o Tipo I



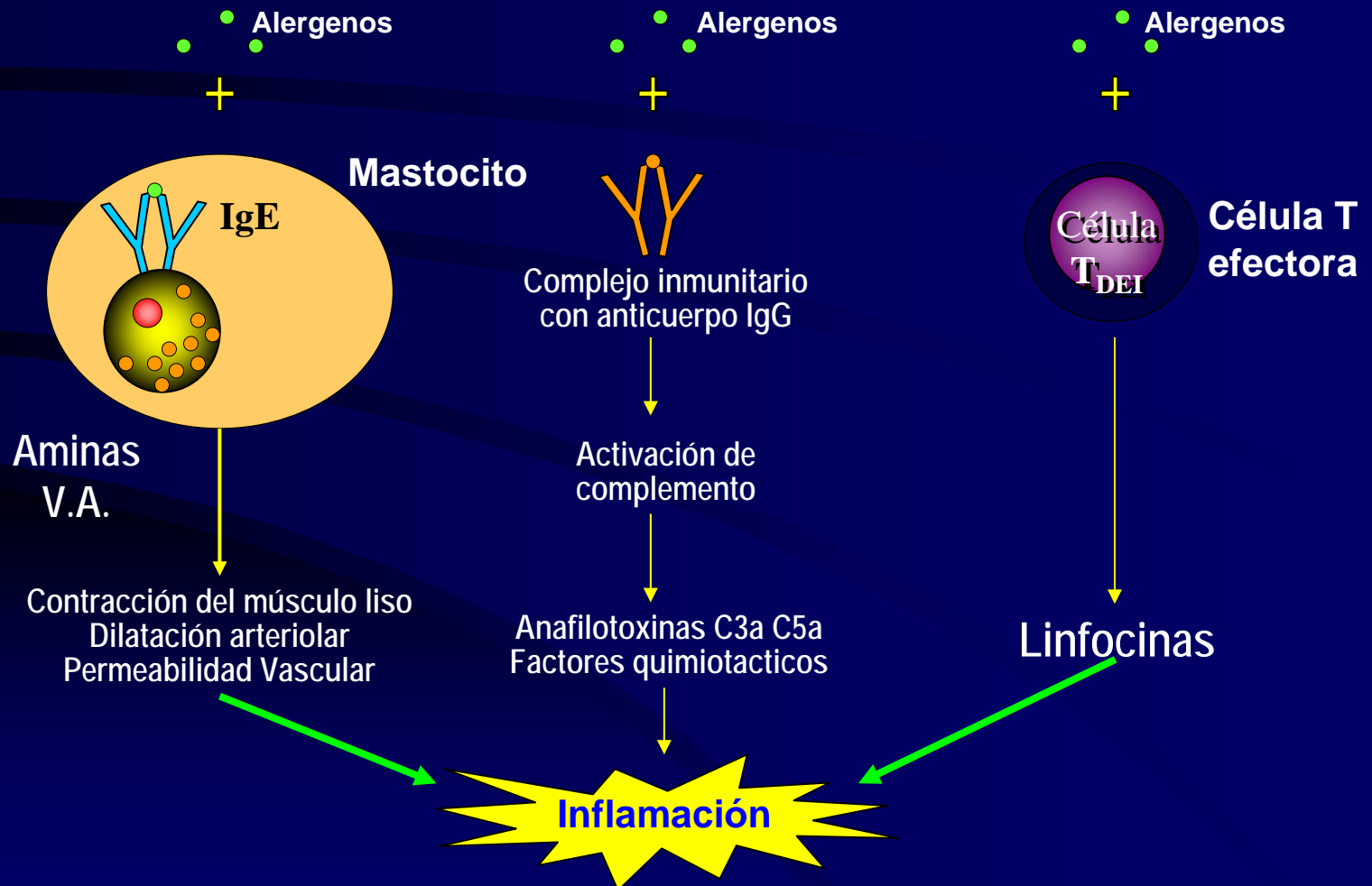
Mecanismo Patogénico

Fase Sensibilización: 1° Exposición



Mecanismo Patogénico

Fase Efectora: Reexposición





Gracias