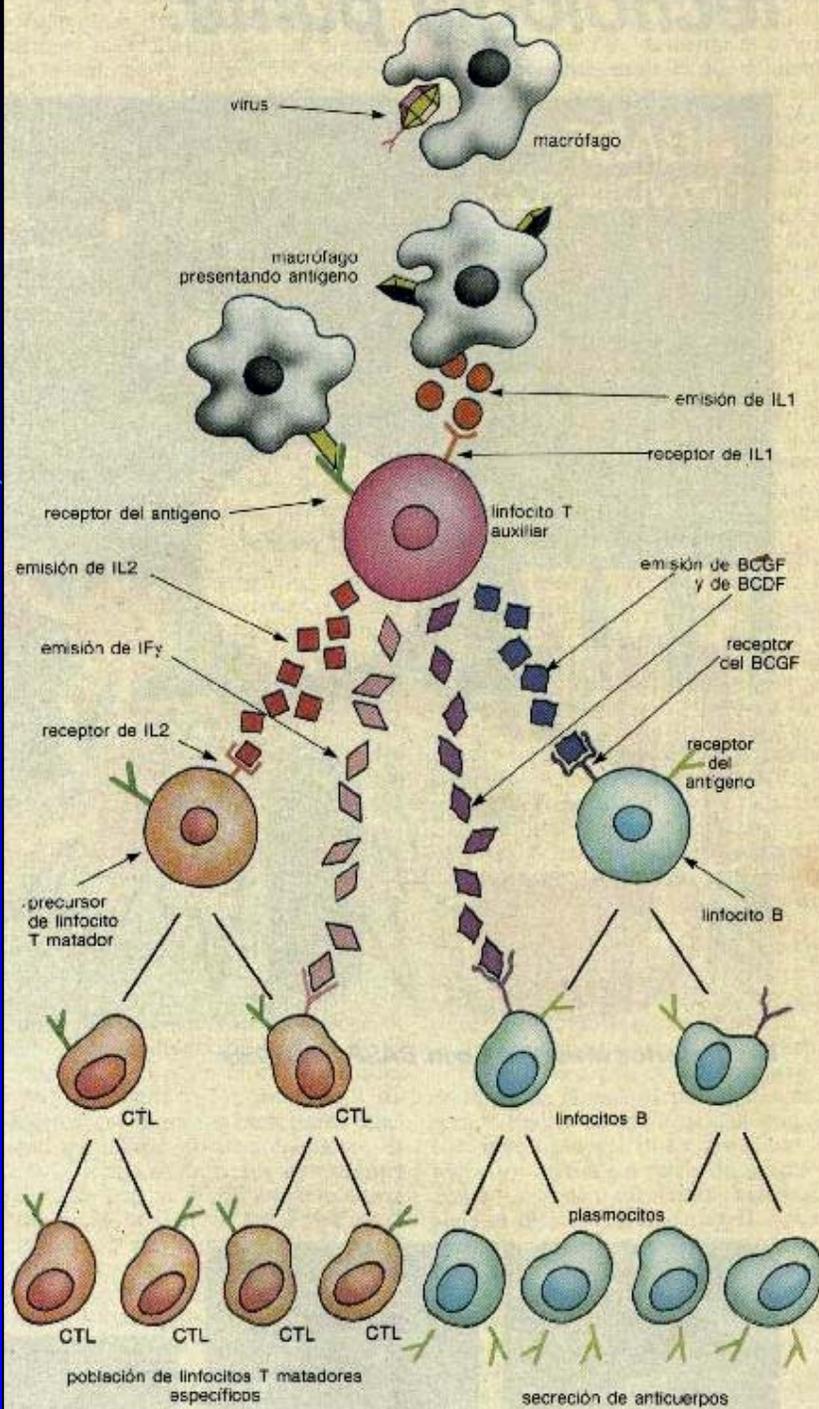




EFECTOS INMUNOMODULATORIOS DE LAS TRANSFUSIONES SANGUINEAS

Dr. René Cárdenas Morales



INMUNOMODULACION

**“Es una alteracion inducida de la inmunidad,
y pueden ser producidas por”**

- **Sustancias químicas sintéticas**
- **Sustancias naturales o radiacion**
- **Antígenos o anticuerpos especificos**
- **Acción de citocinas, C', kininas**
- **Mediadores inflamatorios**
- **Neuropéptidos**

LA MODULACION DE LA RESPUESTA INMUNE PUEDE PRODUCIRSE EN LAS FASES

- Induccion
- Expresion
- Amplificacion o inhibicion de la fase :
 - aferente
 - central
 - eferente o accesoria

MODULACIÓN INMUNE

La respuesta inmune puede ser afectada en:

1. Fase Aferente

1. Reconocimiento y procesamiento del Ag
2. Interacción de las células linfoides
3. Función de los LTh y LTs
4. Proliferación y diferenciación celular
5. Síntesis de Igs, citocinas y Acs. específicos

MODULACIÓN INMUNE

2. Fase Eferente

1. Reacción mediada por LT
2. Reacción Ag-Ac
3. Sistema efector accesorio (**macrófagos, células cebadas o mastocitos y actividad del complemento sérico**)

INMUNOMODULACION

Clasificación

ESTIMULACION

- Especifica
- No Especifica

SUPRESION

- Especifica
- No Especifica

INMUNOMODULACIÓN POR ESTIMULACION

ESPECÍFICA

1. Inmunización activa (antígenos, adyuvantes, vectores)
2. Inmunización pasiva (células, antisueros o por transferencia de factores)

ESTIMULACION INMUNE ESPECIFICA

Inmunizacion Activa

- Por uso de proteínas específicas
- Organismos muertos o atenuados
- Forma de administración puede determinar tipo de respuesta inmune
- Dosis bajas puede dirigir respuesta para hipersensibilidad retardada
- Altas dosis : normal formación de Acs.

ESTIMULACION INMUNE ESPECIFICA

Adyuvantes

AGENTES QUE MEJORAN LA REACTIVIDAD CELULAR

- Emulsiones agua- aceite: adyuvante de FREUND
- Sales minerales: alumbre , fosfato calcico, silica
- -Extractos microbianos (**endotoxinas**) : las mas activas: lipopolisacaridos intracelulares de bacterias gram neg.
- Los extractos de pared celular de micobacterias y hongos, incrementan respuesta similar al adyuvante de Freund

INMUNOMODULACIÓN POR ESTIMULACION

NO ESPECIFICA

- Activadores de macrófagos (bacterias, levamisole)
- Activadores de LB (lipo-polisacáridos o endotoxinas)
- Activadores de LT (citocinas, interferones)
- Activadores de NK (IL-2, IL-12)
- Estimulantes nutricionales (betacarotenos, retinoides etc.)

INMUNOMODULACION POR ESTIMULACION

NO ESPECIFICA

- **Activadores de Linfocitos NK : IL-1 IL-2**
- **Hormonas timicas : ejerceria acción a nivel de la maduración de LT (timosin alfa-1, timopoyetina, timulina**
- **Estimuladores Nutricionales: estimulan:**
 - **la maduración y activación de los LT,**
 - **producción de Acs, por LB,**
 - **actividad macrofagica de citotoxicidad,**
 - **fagocitosis y presentación antigénica**

INMUNOMODULACIÓN POR SUPRESIÓN

ESPECIFICA

1. Tolerancia (cél. supresoras, eliminación de clonas, supresión anti-idiotipo)
2. Hiposensibilización / desensibilización (inmunoterapia alérgica)
3. Transferencia pasiva (Acs. anti-idiotipo, neutralización)

INMUNOMODULACIÓN POR SUPRESION

NO ESPECÍFICA

1. **Depleción** (plasmaferesis, depleción linfocítica)
2. **Irradiación** (900-1200 rads destruyen LT, LB)
3. **Drogas** (esteroides, agentes alquilantes, ciclofosfamidias, etc.)
4. **Suero anti-leucocitos** (monoclonales)
5. **Factores inmunosupresores** (globulinas inmunoreguladoras)

ORGANOS QUE INTERVIENEN EN LA RESPUESTA INMUNOMODULATORIA

1. **Timo:** sitio de tolerancia central mediada por delección clonal
2. **Organo Linfoide Total:** nódulos linfáticos, tejido linfoide de intestinos, pulmones, etc.
* Sitio de interacciones cél. → Citocinas desarrollo de anergia de los LT o apoptosis
3. **Bazo (?)** sitio de tolerancia periférica mediada por LTs

PROBABLES MECANISMOS INMUNOMODULATORIOS ASOCIADOS A LA TRANSFUSION

1. Delección Clonal de Líneas Celulares Especificas

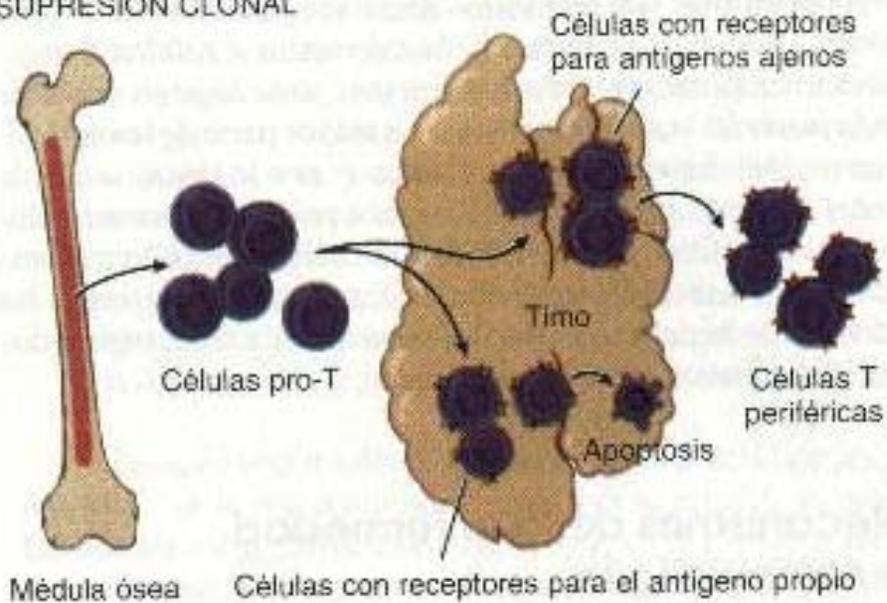
- Remoción de linfocitos del receptor que podría rechazar un aloinjerto
- Dentro del Timo (delección clonal central)
- Fuera del Timo (delección clonal periférica)

PROBABLES MECANISMOS INMUNOMODULATORIOS ASOCIADOS A LA TRANSFUSION

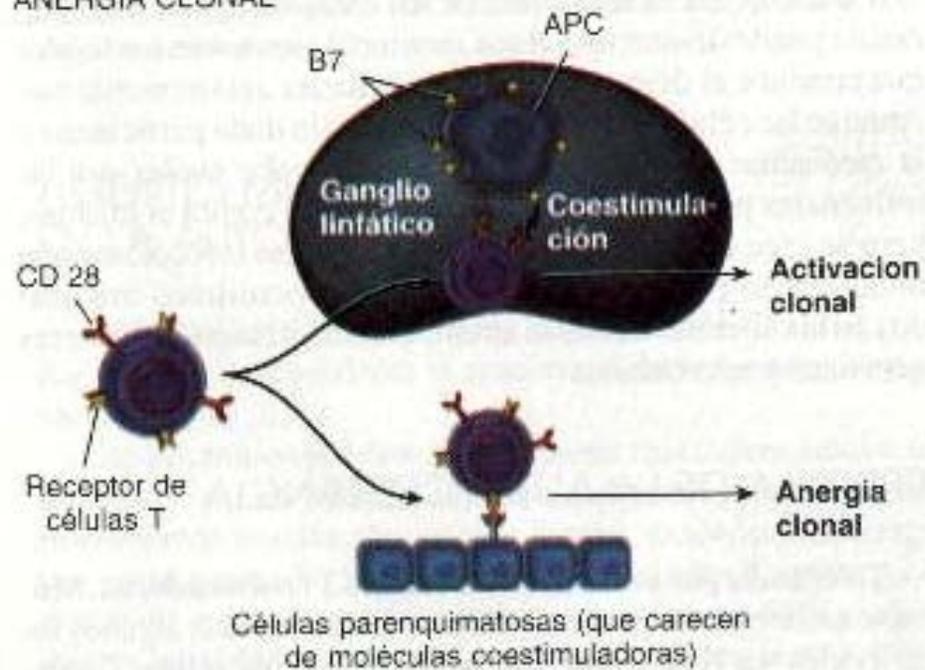
2.- Anergia Clonal

- Implica insensibilidad inmunológica
- Muchos; pero, no todos los LT anti-rreactivos sufren apoptosis en el timo
- Las que escapan fuera del timo permanecen inactivas

SUPRESION CLONAL



ANERGIA CLONAL



PROBABLES MECANISMOS INMUNOMODULATORIOS ASOCIADOS A LA TRANSFUSION

3. Inducción de la Supresión Celular Inmune

- Mecanismo adicional de seguridad en caso de falla
- Hay muchos factores celulares y hormonales que pueden suprimir linfocitos
- LTs o CD_8 \longrightarrow inactivación de los LTh y LB

EFFECTOS INMUNOMODULATORIOS ASOCIADOS A TRANSFUSION OTROS MECANISMOS

- ❖ Supresión de la actividad de las cél NK
- ❖ Producción de otros Acs anti-idiotipicos
- ❖ Inducción de la opoptosis de células específicas inmunocompetentes
- ❖ Acumulación de moléculas solubles que inhiben la respuesta inmune
- ❖ Microquimerismo mixto
- ❖ Alteraciones de la relación CD4/CD8 resultando en inmunosupresión

INMUNOMODULACIÓN ASOCIADA A LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA

EFFECTOS BENEFICOS

- * Mejora la sobrevida de los injertos renales
- * Reducción en la prevalencia de abortos recurentes espontáneos
- * Reducción de la recidiva de la enf. de CROHN
- * Inmunoterapia en recaídas de LMC despues de transplante de medula osea

INMUNOMODULACIÓN ASOCIADA A LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA

EFFECTOS ADVERSOS

- * Aumento de la tasa de recidiva de neoplasias malignas**
- * Aumento de la prevalencia de agentes infecciosos (virus, bacterias, protozoarios y posiblemente priones)**
- * Incremento de la susceptibilidad a las infecciones**
- * Reacciones transfusionales hemolicas y no hemoliticas**
- * Alo-inmunización a aloantigenos de los GR**
- * Enfermedad de injerto vs huesped**

INMUNOMODULACIÓN ASOCIADA A LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA

OTRAS ALTERACIONES

- * Disminución de los linfocitos Th (CD4)
- * Disminución de la relación de los LT CD4/CD8
- * Disminución de la respuesta de los L a mitógenos
- * Hipergammaglobulinemia
- * Disminución de la producción de citoquinas (IL-2, IFN- γ)
- * Disminución de la función de los linfocitos NK

INMUNOMODULACIÓN ASOCIADA A LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA

OTRAS ALTERACIONES

- * Activación de los Linfocitos B**
- * Activación de los linfocitos T**
- * Supresión de la blastogenesis de los linfocitos**
- * Disminución de la función fagocítica de monocitos y macrófagos**
- * Incremento de la producción de Ac anti-idiotipos**
- * Incremento de la producción de Ac anti-clonotipo**

EFFECTOS INMUNOMODULATORIOS EN PACIENTES POLI - TRANSFUNDIDOS

- Pacientes con historia transfusional crónica están predispuestos a efectos de infecciones virales inmunosupresoras
- Los virus CMV y EBV causan síndromes que involucran daño de la función inmune de difícil control

CAMBIOS INMUNOLOGICOS EN PACIENTES QUE RECIBEN PLASMA Y DERIVADOS PLASMATICOS

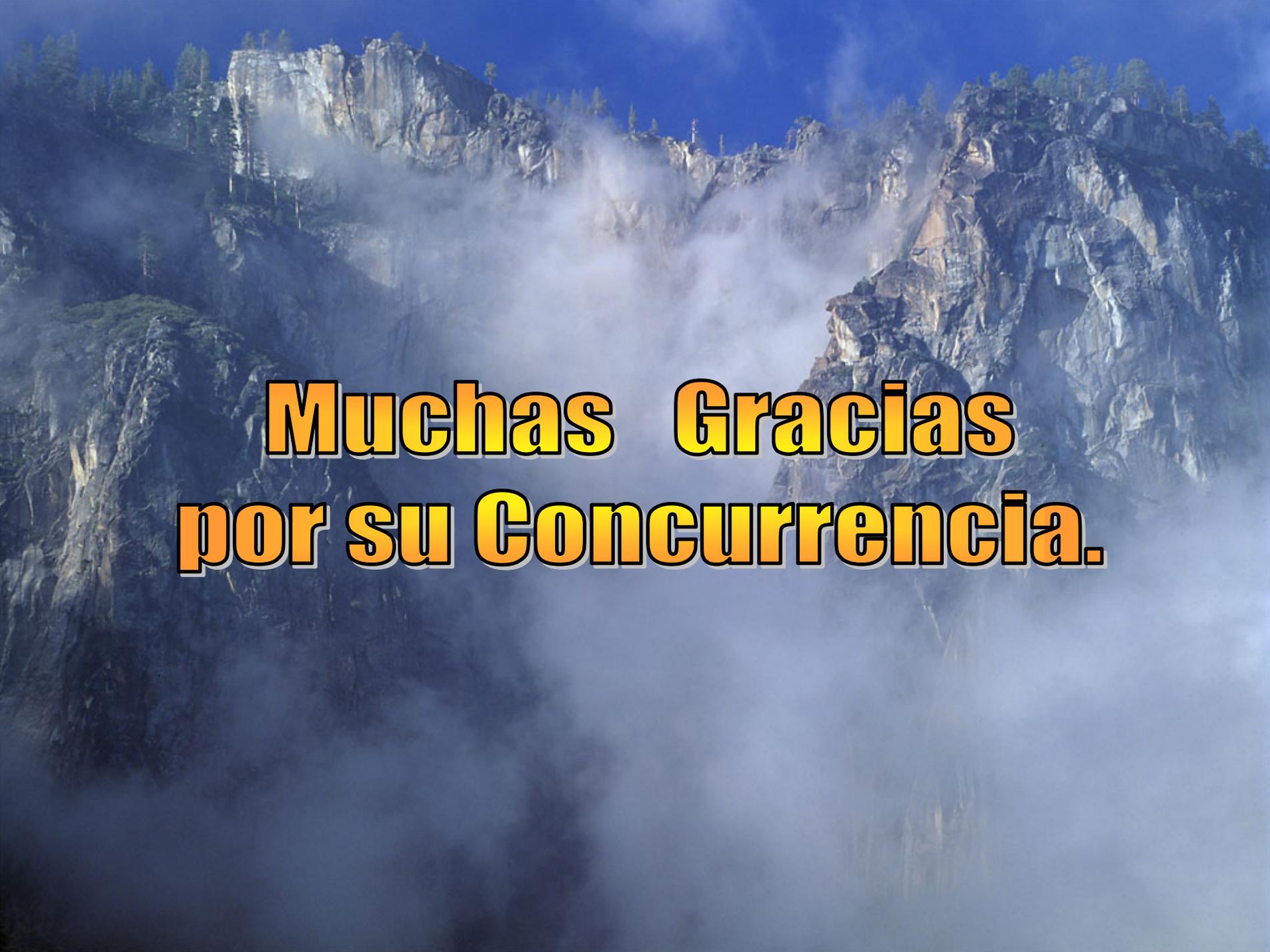
- Hemofílicos que reciben diferentes componentes sanguíneos son más probables de infectarse de VIH 1-2 y mucho menos probables a ser expuestos a CMV
- Hemofílicos tratados con crioprecipitados desarrollan los mismos cambios inmunológicos que los que reciben concentrados de GR
- Cambios inmunes en hemofilia A, están relacionados con la dosis de factor VIII

CAMBIOS INMUNOLOGICOS EN PACIENTES QUE RECIBEN PLASMA Y DERIVADOS PLASMATICOS

- Los monocitos de hemofílicos VIH + , que reciben altas dosis de factor VIII, tienen reducida: capacidad de adherencia, respuesta quimiotáctica y capacidad fagocítica
- Estudios in vitro han demostrado inhibición de la secreción de IL-2

CAMBIOS INMUNOLOGICOS EN PACIENTES QUIRURGICOS

- **Difieren de receptores crónicos. Exposición breve y asociado con otras influencias inmunes como:**
 - **Stress quirurgico**
 - **Trauma y anestesia**
- **La cirugía sin transfusión causan desviación en la secreción de citocinas por las cel. Th 2**
- **Probable reducción en la respuesta de hipersensibilidad cutanea, de tipo retardado en la 1era. y 2da. semana de la transfusión**
- **Efectos inmunomodulatorios leves en pacientes que reciben transfusiones autologas o glóbulos rojos leucodepletados**



**Muchas Gracias
por su Concurrència.**