

¿Qué es la inmunomodulación relacionada con transfusión?

What is Transfusion Related Immunomodulation?

Gonzalez, Carlos A.

Servicio de Hemoterapia, Hospital de Infecciosas Dr. Francisco Javier Muñiz

carlosgonzalez@buenosaires.gob.ar



**MANEJO
TRANSFUSIONAL
EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS**

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 28-32
Noviembre 2022

Palabras claves: transfusión,
inmunomodulación,
Leucorreducción

Keywords: transfusion,
immunomodulation,
Leukorreduction

Resumen

La transfusión de sangre es un tratamiento médico en la cual se produce la interacción entre el sistema inmune del receptor y los componentes inmunes del donante presentes en células y moléculas. Las consecuencias de esta interacción de la transfusión de sangre en el receptor constituyen la inmunomodulación asociada a transfusión (TRIM). El TRIM puede producir efectos beneficiosos como la mayor sobrevida de órganos trasplantados y disminución del riesgo para aborto espontáneo recurrente y recurrencia de la enfermedad de Crohn. Entre los efectos indeseables, se describió el aumento de la recidiva de tumores y mayor mortalidad, cambios inflamatorios como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica / sepsis y la falla multiorgánica (incluida la lesión pulmonar), enterocolitis necrosante del recién nacido, aumento de infecciones bacterianas

postquirúrgicas y reactivación de infecciones virales latentes. Estas alteraciones, producidas por el efecto TRIM podrían obedecer a 3 mecanismos clásicamente descritos. El primero de ellos mediado por los leucocitos presentes en el componente sanguíneo y su persistencia en el tiempo (microquimerismo), el segundo por las moléculas HLA solubles Clase 1 en el plasma y el tercer mecanismo producido por los mediadores biológicos liberados durante la conservación de eritrocitos o plaquetas. Se han propuesto estrategias para evitarlo como uso de criterio transfusional restrictivo, autotransfusión, Leucorreducción y lavado para reducir el riesgo de las transfusiones de sangre.

Summary

Blood transfusion is a medical treatment in which the interaction between the recipient's immune

system and the donor's immune components present in cells and molecules occurs. The consequences of this interaction of blood transfusion on the recipient constitute transfusion-associated immunomodulation (TRIM). TRIM can produce beneficial effects such as increased survival of transplanted organs and decreased risk for recurrent spontaneous abortion and recurrence of Crohn's disease. Among the undesirable effects, increased tumor recurrence and higher mortality, inflammatory changes such as systemic inflammatory response syndrome/sepsis and multi-organ failure (including lung injury), necrotizing enterocolitis of the newborn, increased bacterial infections post-surgical and reactivation of latent viral infections. These alterations, produced by the TRIM effect, could be due to 3 classically described mechanisms. The first of them is mediated by leukocytes present in blood components and their persistence over time (microchimerism), the second by soluble HLA Class I molecules in plasma, and the third mechanism produced by biological mediators released during erythrocyte preservation or platelets. Strategies have been proposed to avoid it, such as the use of restrictive transfusion criteria, autotransfusion, leukoreduction and lavage to reduce the risk of blood transfusions.

Introducción

La transfusión de sangre es un tratamiento médico en la cual se produce la interacción entre el sistema inmune del receptor y los componentes inmunes del donante presentes en células y moléculas⁽¹⁻³⁾. Si bien las reacciones hemolíticas inmunes, anafilaxia, TRALI, TA-GVHD, reacción febril no hemolítica post transfusionales son de naturaleza inmune, en esta revisión nos referiremos a la interacción en la inmunidad innata y adaptativa del receptor producida por la transfusión.

Las consecuencias de esta interacción de la transfusión de sangre en el receptor constituyen la inmunomodulación asociada a transfusión (TRIM).

El mecanismo de TRIM no está claro y es probable que sea multifactorial e involucre componentes de la inmunidad innata (neutrófilos, linfocitos, monocitos / macrófagos y células NK) y la inmunidad adaptativa (células T, B y dendríticas).

También se ha postulado que las alteraciones inmunes serían producidas por los mediadores inmunes de los componentes celulares de la sangre. Estos

mediadores pueden producir efectos pro-inflamatorios y efectos inmunosupresores. Algunos mediadores están relacionados con los glóbulos blancos de la unidad, mientras que otros pueden estar relacionados con citoquinas, hemo libre, lípidos activos y factores derivados de plaquetas.

El TRIM puede producir efectos buscados (clínicamente favorables) y otros indeseables.

Entre los primeros se cuentan la mayor sobrevida de órganos trasplantados y disminución del riesgo para aborto espontáneo recurrente^(4, 5) y recurrencia de la enfermedad de Crohn. Entre los efectos indeseables, se describió el aumento de la recidiva de tumores y mayor mortalidad, cambios inflamatorios como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica / sepsis y la falla multiorgánica (incluida la lesión pulmonar), enterocolitis necrosante del recién nacido, aumento de infecciones bacterianas postquirúrgicas^(6,7) y reactivación de infecciones virales latentes.

Mecanismos

En los últimos 40 años se realizaron numerosos avances científicos (tanto en modelos animales como ensayos clínicos) que indican que el mecanismo biológico del efecto TRIM es multifactorial.

Efectivamente, las transfusiones de sangre alogénica modifican las funciones inmunes de los receptores, tal como lo han demostrado estudios in vitro, modelos animales y estudios en pacientes.

Las modificaciones más relevantes son:

1. Reducción del número de linfocitos T CD4 y número y función de células NK. Disminución de la respuesta en cultivos mixtos de linfocitos, la hipersensibilidad retardada y la capacidad de respuesta a mitógenos. Disminución de la función de monocitos, macrófagos, la citotoxicidad mediada por células y secreción de citocinas tipo 1 (Th1)⁽⁸⁾
2. Aumento de células T CD8 y función supresora, aumento de la secreción de citocinas tipo 2 (Th2), aumento del número y la función de las células T reguladoras (Treg). Aumento del grado de aloinmunización humoral frente a antígenos asociados a células y solubles.⁽⁹⁾
3. También se ha descrito el cebado de neutrófilos, células B, células endoteliales y activación de plaquetas por sCD40L por mediadores lipídicos. Otros productos de la conservación de componentes como la hemoglobina libre celular, hemo

y hierro pueden generar radicales libres y producir disfunción vascular, activación plaquetaria y generar un estado protrombótico debido a la eliminación de óxido nítrico y la inflamación concomitante. Contribuyen a este efecto las micropartículas capaces de activar las células endoteliales, plaquetas e inmunidad innata. Asimismo, se produce el reclutamiento/activación de monocitos y neutrófilos por citocinas sobrenadantes como la interleucina (IL)-6, IL-8⁽¹⁰⁾.

Estas alteraciones, producidas por el efecto TRIM podrían obedecer a 3 mecanismos clásicamente descritos. El primero de ellos mediado por los leucocitos presentes en el componente sanguíneo y su persistencia en el tiempo (microquimerismo), el segundo por las moléculas HLA solubles Clase I en el plasma y el tercer mecanismo producido por los mediadores biológicos liberados durante la conservación de eritrocitos o plaquetas.⁽¹¹⁾

Recientemente se presentó una explicación alternativa que postula la existencia preliminar al efecto TRIM en el sistema inmune del paciente (primer golpe) que predispone al receptor al efecto TRIM siendo la transfusión el "segundo golpe"⁽¹²⁾. Este enfoque da una relevancia importante al receptor, que no se ha estudiado tan extensamente como el contenido de los componentes de la sangre y podría ser un sesgo importante a tener en cuenta en los estudios clínicos y metaanálisis que demostraron resultados inconsistentes al evaluar la conservación de eritrocitos y efecto TRIM⁽¹³⁾.

Los pacientes que reciben sangre tienden a estar más gravemente enfermos en el momento de las transfusiones, esto inevitablemente agrega factores que pueden exacerbarse y "preparar" al receptor para que reaccione negativamente a una transfusión de sangre. Esta posibilidad podría proporcionar una explicación fisiológica a los primeros resultados discrepantes observados en ensayos clínicos aleatorios que analizan el efecto de la transfusión en los receptores de sangre⁽¹⁴⁾.

Consecuencias Clínicas

Estas alteraciones inmunes pueden tener implicancias clínicas en los receptores de transfusiones, algunas son beneficiosas y otras perjudiciales.

Entre los beneficiosos, se ha demostrado que las transfusiones de sangre alogénica mejoran la supervivencia de los trasplantes renales tanto en ensayos

clínicos de cohorte, modelos animales y estudios epidemiológicos.

Otras consecuencias beneficiosas posibles (cuestionada por falta de ensayos clínicos aleatorizados que lo demuestren) incluyen la disminución de abortos espontáneo recurrente en mujeres tratadas con leucocitos (del padre o terceros) y una reducción de la recurrencia de afecciones inflamatorias autoinmunes (enteritis, artritis reumatoide).

Existe evidencia concluyente de una asociación causal (dosis dependiente) entre la transfusión de glóbulos rojos alogénicos y la infección posoperatoria mediada por la presencia de leucocitos alogénicos en el componente. Esto ha sido demostrado tanto en modelos animales, datos epidemiológicos, estudios de cohortes⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ y metaanálisis de ensayos aleatorizados.

Claramente el uso de componentes leucorreducidos, autotransfusión o conducta transfusional restrictiva reduce el riesgo de infecciones post quirúrgicas un 55% comparado con los receptores de transfusiones alogénicas o los transfundidos empleando conducta transfusional liberal. Este efecto es más pronunciado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, donde se ha demostrado una disminución del 50% de la mortalidad, probablemente como consecuencia de la disminución de respuesta inflamatoria y falla multiorgánica posoperatoria, como se muestra en algunos ensayos aleatorios.

Una estrategia potencial recientemente propuesta es el uso de concentrados de glóbulos rojos y plaquetas lavados para eliminar el sobrenadante conservado

Existen algunos estudios que han demostrado una asociación dosis dependiente entre la recurrencia de cáncer y transfusión de concentrados de glóbulos rojos, mayormente en colorrectal, gástrico y cabeza y cuello y no demostrable en otros tipos de cáncer (mama inclusive) no evitado por la leucorreducción^(15,17). Esto podría indicar que la relación causa efecto estaría dada por la presencia de sustancias inmunomoduladoras en el plasma almacenado sobrenadante.

Existen algunas publicaciones observacionales que asocian las transfusiones alogénicas de concentrados de glóbulos rojos almacenados con infección nosocomial, trombosis, reactivación viral latente, enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros, falla multiorgánica y mortalidad. Algunos de

modelos animales confirmaron estas observaciones. Se ha adjudicado este efecto a algunos mediadores presentes en el sobrenadante de conservación que contiene hemoglobina libre, hemo, hierro y micro-partículas derivadas de glóbulos rojos.

No obstante, estas observaciones iniciales no han podido ser confirmadas con ensayos clínicos aleatorizados ni metaanálisis⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Prevención

El uso de un criterio transfusional restrictivo ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados que reduce la infección post operatoria (ortopedia) y en estudios observacionales demostró que podría reducir la trombosis, falla multiorgánica y mortalidad⁽²¹⁾.

La autotransfusión también ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados que reduce la infección posoperatoria y en estudios observacionales demostró que puede reducir la trombosis posoperatoria⁽²²⁾.

La leucorreducción de concentrados de glóbulos rojos y plaquetas demostró en ensayos clínicos aleatorizados que reduce la refractariedad a la transfusión de plaquetas, la infección posoperatoria, la falla multiorgánica y la mortalidad en cirugía cardíaca⁽²³⁾.

Otros estudios observacionales sugieren que la Leucorreducción podría reducir la inflamación, la lesión pulmonar y aloinmunización eritrocitaria⁽²⁴⁾.

El uso de concentrados de glóbulos rojos y plaquetas lavados usado en ensayos piloto sugiere que podría reducir la mortalidad y recurrencia en leucemia mieloide aguda y cirugía cardíaca^(25, 26).

El uso de soluciones conservadoras y de rejuvenecimiento de eritrocitos sugiere a partir de estudios en modelos animales, in vitro y observacionales de cohorte que mejoran la viabilidad de concentrados de glóbulos rojos y plaquetas reduciendo la inflamación y lesión de órganos⁽²⁶⁾.

Conclusión

Las transfusiones alteran la inmunidad innata y celular de los receptores. Algunos efectos beneficiosos como la mejor sobrevida de trasplante renal contrastan con los efectos adversos como aumento de infecciones, recurrencia de ciertos cánceres.

Se han propuesto estrategias para evitarlo como uso de criterio transfusional restrictivo, autotransfusión, Leucorreducción y lavado para reducir el riesgo de las transfusiones de sangre.

Conflictos de interés: El autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. González CA "D'Argentine: Hemoterapie et Immunomodulation". La Nouvelle Gazette de la Transfusión, bulletin d'information de L'ADTS, Juin Aout de 1988, N° 51 52, pág. 10.
2. Albaine N, Longo E, Gonzalez CA. Inmunomodulación postransfusional. Revista Argentina de Transfusión 2.001; vol. XXVII: pag. 167-202.
3. Armstrong B, Reviewer for Second Edition: Arwa Al-Riyami. Transfusion risks and haemovigilance. ISBT Science Series. 2020 Dec;15:277-91.
4. Opelz G, Sengar DPS, Michay MR, Terasaki PI. Effect of blood transfusion on subsequent Kidney Transplants. Transplant Proc 1973;5:253-259.
5. Padányi Á, Gyódi É, Horuzsko A, Réti M, Fülöp V, Petrányi G: The functional importance of TLX-B alloantigen system in reproductive immunity; in Sasazuki T (ed): HLA 1991, Disease and Reproductive Studies. Oxford, Oxford University Press, 1992, pp 560-561
6. Burrows L, Tartter P. Effect of blood transfusion on oncologic malignancy recurrence rate. Lancet 1982;ii:662.
7. Tartter PI, Quintero S, Barron DM. Perioperative blood transfusion associated with infectious complications after colorectal cancer operations. Am J Surg 1986;152:479-482
8. Remy KE, Hall MW, Cholette J, et al; Pediatric Critical Care Blood Research Network (Blood Net). Mechanisms of red blood cell transfusion-related immunomodulation. Transfusion. 2018 Mar;58(3):804-815.
9. Youssef LA, Spitalnik SL. Transfusion-related immunomodulation: a reappraisal. Curr Opin Hematol. 2017 Nov;24(6):551-557.
10. Ma X, Liu Y, Han Q, Han Y, Wang J, Zhang H. Transfusion related immunomodulation in patients with cancer: Focus on the impact of extracellular vesicles from stored red blood cells (Review). Int J Oncol. 2021 Dec;59(6):108.

11. Goubran H, Sheridan D, Radosevic J, Burnouf T, Seghatchian J. Transfusion-related immunomodulation and cancer. *Transfus Apher Sci.* 2017 Jun;56(3):336-340.
12. Bilgin YM, Brand A. Transfusion-related immunomodulation: a second hit in an inflammatory cascade? *Vox Sang.* 2008;95(4):261e271.
13. Ng MS, Ng AS, Chan J, Tung JP, Fraser JF. Effects of packed red blood cell storage duration on post-transfusion clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. *Intensive Care Med.* 2015;41(12):2087e2097
14. Blajchman MA. Transfusion immunomodulation or TRIM: what does it mean clinically? *Hematology.* 2005; 10(Suppl 1):208e214.
15. Blumberg N, Zhao H, Wang H et al. The intention-to-treat principle in clinical trials and meta-analyses of leukoreduced blood transfusions in surgical patients. *Transfusion* 2007;47:573–81.
16. Vanderlinde ES, Heal JM, Blumberg N. Autologous transfusion. *BMJ* 2002;324:772–5.
17. Van de Watering LMG, Hermans J, Houbiers JGA et al. Beneficial effects of leukocyte depletion of transfused blood on postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery – a randomized clinical trial. *Circulation* 1998;97:562–8
18. Alexander PE, Barty R, Fei Y et al. Transfusion of fresher vs older red blood cells in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2016;127:400–10.
19. McQuilten ZK, French CJ, Nichol A, Higgins A, Cooper DJ. Effect of age of red cells for transfusion on patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev.* 2018 Apr;32(2):77-88
20. Chai-Adisaksopha C, Alexander PE, Guyatt G, et al. Mortality outcomes in patients transfused with fresher versus older red blood cells: a meta-analysis. *Vox Sang.* 2017 Apr;112(3):268-27
21. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014;311:1317–26
22. Vanderlinde ES, Heal JM, Blumberg N. Autologous transfusion. *BMJ* 2002;324:772–5.
23. Blumberg N, Zhao H, Wang H et al. The intention-to-treat principle in clinical trials and meta-analyses of leukoreduced blood transfusions in surgical patients. *Transfusion* 2007;47:573–81.
24. Cholette JM, Pietropaoli AP, Henrichs KF et al. Longer RBC storage duration is associated with increased postoperative infections in pediatric cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:227–35.
25. Blumberg N, Heal JM, Rowe JM. A randomized trial of washed red blood cell and platelet transfusions in adult acute leukemia [ISRCTN76536440]. *BMC Blood Disord* 2004;4:6.
26. Greener D, Henrichs KF, Liesveld JL et al. Improved outcomes in acute myeloid leukemia patients treated with washed transfusions. *Am J Hematol* 2017;92:E8–9.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.