

Efectos inmunomodulatorios ocasionados por la transfusión de hemoderivados

Alicia Izquierdo,* Francisco J. Chavarri*

La inmunomodulación provocada por la transfusión de hemoderivados es una de las complicaciones más ampliamente estudiadas y discutidas en las últimas décadas. A pesar de los múltiples estudios realizados, todavía se desconocen los fenómenos que conducen a la alteración en la función del sistema inmune del paciente receptor de transfusión sanguínea.

La inmunomodulación no es más que la incapacidad del sistema inmune para expresar una respuesta, disminuyendo la capacidad de reacción frente a la agresión. También es muy utilizado el término inmunosupresión, aunque debemos tener en cuenta que este término sólo sería correcto en el caso de una ausencia absoluta de respuesta por parte del sistema inmune del individuo.

La respuesta inmunitaria frente la agresión se basa en la producción de anticuerpos capaces de neutralizar los antígenos inductores de respuesta. Las células presentadoras de antígeno capturan y presentan antígenos de forma que inducen a las células T cooperadoras a secretar una gran variedad de citoquinas. Como consecuencia de las reacciones de activación, las células linfoides pasan a expresar en su membrana receptores de varias de estas moléculas. La interacción de las citoquinas con sus respectivos receptores determina la proliferación y maduración de los linfocitos B, promoviendo mayor producción de anticuerpos objeto. La mayoría de la progenie clonal B evoluciona hacia células plasmáticas, las cuales elaboran una pequeña pero activa producción de anticuerpos, pero algunas se transforman en células memoria, retienen los cambios intracelulares resultado de la exposición a antígenos y persisten en la circulación durante mucho tiempo después del estímulo inicial,

se albergan en los tejidos linfoides, donde permanecen listas para responder si vuelven a encontrarse con el mismo antígeno.¹

El complemento desempeña un importante papel accesorio en la inducción de las respuestas de anticuerpos, favoreciendo la localización del antígeno hacia las células presentadoras de antígeno y hacia los linfocitos B.

Se han invertido muchos esfuerzos para analizar los mecanismos implicados en la aparición de efectos inmunomodulatorios sin llegar a ninguna conclusión, aunque sí se sabe que se producen distintos fenómenos inmunológicos que envuelven tanto la inmunidad celular como humoral, entre otros:²

- Disminución del cociente CD4/CD8.
- Disminución en la población de células Natural Killer (NK)
- Disminución en la producción de interleuquinas
- Aumento de anticuerpos antiidiotipo
- Disminución de la función de los macrófagos

En resumen, no se conoce cómo se produce este fenómeno inmunomodulador de la transfusión que disminuye la capacidad de lucha del individuo, pero sí se conoce tal efecto y desde hace casi 30 años. Ya en los años 70 la transfusión fue utilizada para asegurar el éxito en los pacientes sometidos a trasplante renal debido a su efecto inmunomodulador.³ Diversos autores observaron que a mayor número de transfusiones mayor supervivencia del injerto. Efectivamente esto era un hecho, pero debemos tener en cuenta que en la actualidad disponemos de fármacos inmunosupresores con los cuales conseguimos el efecto deseado sin tener en cuenta la posibilidad de rechazo de trasplante debido a aloinmunización-HLA del pa-

*Departamento Científico-Técnico Pall Medical. Isla de Córcega 2, E-28100, Alcobendas. Madrid, España.

ciente. Siguiendo en la misma línea, otro efecto beneficioso *a priori* es la reducción de la tasa de enfermedades autoinmunes, en particular de la enfermedad de Crohn.

No debemos olvidar los inconvenientes asociados al efecto inmunomodulador de la transfusión, algunos de los cuales han sido ampliamente demostrados en múltiples estudios. Entre estos inconvenientes destacamos tres:

- Aumento de las recidivas tumorales
- Reactivaciones virales
- Aumento de las infecciones postquirúrgicas nosocomiales de origen bacteriano.

A pesar de la gran cantidad de estudios publicados, todavía hoy persiste la controversia sobre transfusión y aumento de recidivas tumorales. Existen diversos trabajos que asocian la transfusión con aumento en la frecuencia de recidivas tumorales de distinto origen. Blumberg y col.,⁴ estudiaron la supervivencia libre de recidiva en pacientes tratados quirúrgicamente de cáncer de colon que habían o no recibido transfusión, observando una mayor incidencia de recidivas en pacientes transfundidos, independientemente de la malignidad del tumor.

El meta-análisis realizado por Amato y Pescatori⁵ en pacientes de cáncer de colon detectó una asociación significativa entre recurrencia tumoral y transfusión, además de una relación dosis-dependiente. A pesar de estos resultados los autores concluían que se debía continuar realizando estudios en este campo.⁵

Otro de los problemas asociados a la inmunomodulación por transfusión, es la posible reactivación viral. Así Adler y col.⁶ demostraron que aumentaba el título de anticuerpos contra CMV en pacientes seropositivos para este virus cuando se les transfundía tanto con sangre CMV-seropositiva como con CMV-seronegativa.

No se sabe si la transfusión reactiva el VIH, pero todo apunta a que sí, según un estudio realizado por Busch y col.⁷ En este estudio se vio la influencia de las distintas subpoblaciones leucocitarias en la reactivación del VIH *in vitro*, no observándose este efecto con el resto de componentes sanguíneos (eritrocitos, plasma y plaquetas).

En muchos estudios clínicos relacionados con la cirugía se ha observado una mayor incidencia de infección en los pacientes que reciben transfusión sanguínea: en traumatología, cirugía espinal, abdo-

minal, colorrectal, cadera y cardíaca. Así por ejemplo Ottino y col.⁸ realizaron un estudio retrospectivo en 2600 pacientes de cirugía cardíaca llegando a la conclusión de que el factor más estrechamente correlacionado con la aparición de infección esternal era precisamente la transfusión y no como cabría esperar factores relacionados con la cirugía como la duración del bypass y el tiempo quirúrgico, así como la posterior estancia en la UCI.

Murphy y col.⁹ trabajando con pacientes cardíacos sometidos a operaciones de bypass cardiopulmonar, determinaron mayor incidencia de infección en los pacientes transfundidos debido a la disminución en la competencia de su sistema inmune

En un estudio experimental, realizado en una población de ratones, Gianotti y col.,¹⁰ vieron el efecto negativo de los leucocitos sobre la resistencia del huésped a las infecciones bacterianas. Además se determinó un umbral para la aparición de este efecto, siendo similar al grupo control tras la infusión de 5×10^5 leucocitos mientras que se hacía significativamente patente con 5×10^6 .

Triulzi y col.¹¹ llevaron a cabo un estudio con 102 pacientes de cirugía espinal que recibieron transfusiones autólogas, homólogas y no transfundidos. La exposición a sangre homóloga se asoció con una mayor tasa de infección y una mayor estancia hospitalaria.

Jensen y col.,¹² realizaron el estudio en 197 pacientes de cirugía colorrectal, observando disminución significativa de la población de células NK en pacientes que recibieron transfusión de sangre total. Posteriormente realizaron un estudio similar, en el mismo tipo de paciente, resultando diferencias significativas entre el grupo que recibió Concentrado de Hematíes (CH) leucorreducidos por filtración y el grupo que recibió CH "sin *buffy coat*". Asimismo cabe destacarse el aumento en la aparición de neumonía observado por el grupo de esta autora.

En pacientes de cirugía gastrointestinal que recibían transfusión estándar Tartter y col.¹³ observaron también esta mayor incidencia de infección en general y en particular en la herida frente a los que recibían la sangre filtrada. Con la particularidad de que también detectaron infecciones con el uso de transfusiones alogénicas cuando éstas contenían leucocitos al no haberse filtrado. Este hecho junto a otros, apoyaría la nueva tendencia de leucorreducción de la sangre utilizada en autotransfusión

Como ya hemos visto, es un hecho probado que aquellos pacientes que son sometidos a algún tipo de cirugía y que además necesitan ser transfundidos, acaban padeciendo una mayor tasa de infección. En los estudios de la Dra. Jensen¹⁴ en pacientes de cirugía colorrectal, la tasa de aparición de neumonía postoperatoria era de 23% superior en los pacientes que recibían sangre sin filtrar.

Pero, ¿cuántas transfusiones serían necesarias para provocar dicho efecto inmunomodulador?. Según demostraron Vignali y col.¹⁵ la transfusión de tan solo una unidad es capaz de producir una inmunosupresión significativa con respecto a aquellos pacientes no transfundidos. Además observaron que por encima de 6 unidades la tasa de infección nosocomial se disparaba significativamente.

En 1999 Carson y col.¹⁶ publicaron un estudio apoyando esta relación dosis-respuesta entre el número de transfusiones y la aparición de infección bacteriana grave y de neumonía. Según estos autores, la tasa de riesgo aumenta significativamente desde la primera unidad y ya a partir de la quinta es considerable. Incluso en pacientes sanos a los cuales se les sometió a cirugía por fractura de fémur o artritis primaria, Bordin y col.¹⁷ vieron que la transfusión de más de tres concentrados de hematíes alogénicos producía linfopenia temprana y disminución de la población de NK al cuarto día después de la cirugía, sin embargo, esto no sucedía cuando se utilizaban CH leucorreducidos por filtración. En los estudios de Van de Watering y col.¹⁸ se puso de manifiesto el aumento de infección cuando se utilizaban CH no filtrados, el aumento de días en UCI y la mortalidad y en especial, la mortalidad de tipo no cardíaca no relacionada con la enfermedad de base.

La aparición de neumonía es el efecto más importante y más relacionado con la mortalidad en pacientes sometidos a algún tipo de cirugía. En pacientes de cirugía colorrectal la tasa de aparición de neumonía postoperatoria era de un 23% superior en los pacientes que recibían sangre no leucorreducida por filtración.¹⁴

El riesgo de neumonía postoperatoria aumenta 5% por unidad alogénica transfundida de hematíes y/o plaquetas no leucorreducida. Y el de infección en la herida y neumonía 6% por unidad alogénica transfundida.¹⁹ Según Carson y col.¹⁶ este porcentaje es mayor, se asociaba con 35% más de riesgo

de sufrir infección bacteriana severa y un 52% más de padecer neumonía, lo que se traduce lógicamente en un aumento del costo de tratamiento de los pacientes.

Este sería el segundo punto importante a tener en cuenta. El aumento de la incidencia de infección se acompaña de un aumento en el gasto del tratamiento. El estudio de Triulzi y col.,¹¹ determinó mayor estancia hospitalaria en pacientes quirúrgicos de columna que habían recibido y estaban recibiendo transfusión alogénica. La reducción de la estancia se traduce en una reducción de costes según concluyeron Jensen y col.²⁰

En los pacientes de cirugía cardíaca la mediastinitis prolongaba la estancia en más de 50 días sin tener en cuenta el resto de infecciones.^{21,22} Este incremento de la estancia se traduce en costes de atención hospitalaria. Además de la estancia debemos tener en cuenta el tratamiento antibiótico.⁹ Dicho efecto también se observa en pacientes gastrointestinales.¹³

Tanto Blumberg & Heal²³ como Innerhofer y col.²⁴ recomiendan la leucorreducción universal de los hemoderivados para prevenir cualquier efecto adverso. Si bien el trabajo de Van der Watering (18) no demuestra ventajas en hacerlo tempranamente o tras un periodo de almacenamiento.

En resumen

Se sabe que las transfusiones de hematíes, plaquetas y plasma contienen una contaminación significativa de leucocitos.

Parecen existir datos que apoyan que la transfusión de hemoderivados a pacientes sometidos a cirugía de resección de tumores sólidos tiene un efecto negativo en el pronóstico de éstos, debido al grado de recidivas tumorales. Existen datos que apoyan el efecto inmunodepresor de los leucocitos y que estos pueden predisponer a los pacientes a un mayor grado de infección nosocomial.

Parece comprobado que el efecto inmunodepresor de los leucocitos puede darse con tan sólo una unidad transfundida y que el efecto tiene una larga duración en el receptor de la transfusión.

La leucorreducción de los hemoderivados por

filtración de alta eficacia y consistencia previene este efecto inmunomodulador de la transfusión previniendo las costosas complicaciones infecciosas por lo que es una terapia de reconocido valor costo-beneficio.

Referencias

1. AABB Technical Manual (13th edición), 1999.
2. **Heiss y col.** NATA Congress, Barcelona 2000.
3. **Opelz y Terasaki.** New England J Med 299:799-803, 1978.
4. **Blumberg y col.** Br Med J 290:1037-10-39, 1985.
5. **Amato y Pescatori.** Dis Colon Rectum 41:570-585, 1998.
6. **Adler y col.** J Infect Dis 152:760-768, 1985.
7. **Busch y col.** Blood 80: 2128-2135, 1992.
8. **Ottino y col.** Ann Thorac Surg 44:173-179, 1994.
9. **Murphy y col.** J Thorac Cardiovasc Surg 104: 1092-1099, 1992.
10. **Gianotti y col.** Transfusion 33:458-465, 1993.
11. **Triulzi y col.** Transfusion 32:517-524, 1992.
12. **Jensen y col.** Br J Surg 79:513-516, 1992.
13. **Tartter y col.** Am J Surgery 176:462-466, 1998.
14. **Jensen y col.** Lancet 348:841-845, 1996.
15. **Vignali y col.** Vox Sang.71:170-175, 1996.
16. **Carson y col.** Transfusion 39:694-700, 1999.
17. **Bordin y col.** Transfusion 39:718-723,1999.
18. **Van de Watering y col.** Circulation 97:562-568, 1998.
19. **Vamvakas y col.** Transfusion 39: 701-710, 1999.
20. **Jensen y col.** Transfusion 35:719-722, 1995.
21. **Taylor y col.** Am J Cardiol 65:309-313, 1990.
22. **Kluytmans y col.** J Hosp Infection 27:139-147, 1994.
23. **Blumberg y Heal.** Arch Pathol Lab Med 122:117-119, 1998.
24. **Innerhofer y col.** Transfusion 39:625-632, 1992.