

INMUNOMODULACION ASOCIADA A TRANSFUSION ALOGENICA. CONTROVERSIAS.

Dr. Milton Larrondo Lillo
Prof. Asociado de Medicina
Banco de Sangre
Hospital Clínico U. de Chile
mlarrondo@hcuch.cl
miltonlarrondo@gmail.com

*III Jornada de Medicina Transfusional
B Sangre H Coyhaique U. Aysén 2018*

TERAPIA TRANSFUSIONAL

REACCIONES ADVERSAS

REACCIONES HEMOLITICAS INMUNES

- INMEDIATAS : INCOMPATIBILIDAD AB0.
- TARDIAS : RESP ANAMNÉSTICA A OTROS AG. ERITROCITARIOS.

REAC. NO HEMOLITICAS INMUNES

- RTFNH : Anticuerpos a-HLA; Citoquinas.
- R.ANAFILÁCTICA : Anticuerpos a-proteínas (Igs)
- TRALI : Anticuerpos a-HLA y otros mecanismos
- PT Post-Transfusión: Anticuerpos a-HPA-1
- EICH-AT (GVHD) : Linfocitos donante contra receptor
- **INMUNOMODULACION.**

REAC. NO HEMOLITICAS NO INMUNES

- METABOLICAS; HEMODINAMICAS; INFECCIOSAS.

INMUNOMODULACION RELACIONADO A TRANSFUSION ALOGENICA TRIM. (Transfusion Related ImmunoModulation)

- Transfusión de productos sanguíneos puede provocar efectos importantes en el sistema inmune del receptor.
 - Aloantígenos en forma soluble o asociado a células.
 - Algunos efectos aceptados y otros materia de debate aún.

Historia

- P. Medawar transfundió un grupo de ratas antes de ser transplantadas con piel provenientes de una familia diferente de ratas, con el propósito de disminuir el rechazo.
 - Medawar PB. Immunity to homologous grafted skin: The relationship between the antigens of blood and skin.
 - Br J Exp Pathol 1946; 27: 15.

Historia

- 1964: Halasz reportó que perros que recibieron donación de sangre asociado a injerto renal tuvieron mejor sobrevivencia.

Transplantation

ARTICLES

INCREASED SURVIVAL OF RENAL HOMOGRAFTS IN DOGS AFTER INJECTION OF GRAFT DONOR BLOOD¹

NICHOLAS A. HALASZ, MARSHALL J. ORLOFF,² AND FRANK HIROSE

*Departments of Surgery and Pathology, Harbor General Hospital,
and University of California, Los Angeles, School of Medicine,
Torrance, Calif.*

SUMMARY

Allogeneic kidney grafts functioned for an average of 29.2 ± 10.9 days (controls 8.1 ± 1.3 days) in dogs conditioned by pretreatment with 2 cc s.c. injections of donor blood 10 and 5 days prior to grafting. When the recipients were given continued injections of donor blood after transplantation, survival of the kidneys was prolonged only to 16.3 ± 5.7 days. The conditioned recipients showed marked lymphatic depletion of all the nodes and the spleen; the thymus, however, was spared.

INTRODUCTION

Immunologic techniques which induce specific "tolerance" have rarely been applied to whole organ transplants in adult animals. One such technique of particular interest is immunologic enhancement (facilitation or conditioning). It is defined as the progressive growth of homografts produced by specific antibody (8). In the case of tumor transplants, enhancement can be produced by the passive transfer of antiserum (7) or even the administration of antiserum-coated tumor cells (11). Passive transfer of antisera has, however, never produced consistently effective enhancement of non-neoplastic tissues. Treatment of the graft recipients with a variety of donor tissues before transplantation—blood (12, 17), spleen cells (9, 15), spleen brei (14), epidermal cells (1) and skin extracts (6)—have all been shown, however, to be effective. The present study was undertaken to investigate the effect of prior conditioning of the host on the survival of allogeneic kidney transplants. The effectiveness of blood as a conditioning agent in the dog was first evaluated on skin homografts and has been reported elsewhere (5).

METHODS

Twenty-one female mongrel dogs weighing 10 to 20 kg were used as recipients. The donors were bitches of slightly larger size. Phenotypic similarities

¹Supported in part by USPHS Grant AM 0-7644.

²Marke Scholar in Academic Medicine.

Historia

- 1978: Opelz condujo estudio retrospectivo para determinar el efecto exacto de transfusiones previas en la sobrevida del injerto.
- Estudio prospectivo.
 - Multicéntrico.
 - Candidatos potenciales a recibir injerto de donante cadáver aleatorizados a recibir o no alo transfusiones.
 - Tasa de sobrevida riñones trasplantados fue 90% a 1 año en pacientes transfundidos, 82% en aquellos que no.
 - Efecto mantenido en el seguimiento a 5 años.
 - Independiente cantidad unidades de productos transfundidos.

IMPROVEMENT OF KIDNEY-GRAFT SURVIVAL WITH INCREASED NUMBERS OF BLOOD TRANSFUSIONS

GERHARD OPELZ, M.D., AND PAUL I. TERASAKI, PH.D.

Abstract In a study of 1380 cadaver-donor kidney transplants we found a striking correlation of increased numbers of pretransplant blood transfusions with improved transplant survival ($P < 0.0001$). Graft survival rate in recipients with >20 transfusions was 71 ± 5 per cent at one year as compared with 42 ± 2 per cent for recipients with no transfusions; at four years the survival rates were 65 ± 5 per cent and 30 ± 3 per cent ($P < 10^{-6}$). Frozen blood was less effective than nonfrozen blood in producing this effect. In con-

trast to previous reports based on fewer numbers of transplants, a single pretransplant transfusion or transfusions given during transplantation had no statistically significant influence on graft outcome. The beneficial effect of pretransplant transfusions was apparent at transplant centers with high or low overall success rates. Deliberate transfusion trials in prospective transplant recipients should consider this strong dose dependence of graft prolongation by transfusions. (N Engl J Med 299:799-803, 1978)

WE originally showed that patients who received kidney transplants without prior "immunization" with blood transfusions had a lower transplant survival rate than patients who were pre-treated with blood transfusions.¹ This paradoxical finding has now been confirmed by 18 subsequent studies.²⁻¹⁹ Because these studies have emerged from so many diverse centers, it seems likely that this beneficial effect of transfusions is genuine. The important new question is how to use this effect to improve kidney transplant survival rates.²⁰ We had previously suggested that the declining transplant survival rates in North America over the past five years could be attributed to the withholding of blood transfusions.² With reinstitution of transfusions as a deliberate treatment, it will be important to know what dose schedules and timing would be optimal as well as what forms of blood transfusions would be most effective. There have been claims, for example, that a single transfusion is as effective as multiple ones³ and that transfusion at the time of transplantation only is as effective as transfusion before transplantation.¹⁹ As we demonstrate here, both these conclusions are in error, because transplant success rates increase in proportion to the number of transfusions given before transplantation, and transfusions given at the time of transplantation have no statistically significant effect on graft outcome. The current analysis provides new data on an entirely new set of patients studied during the past year.

MATERIALS AND METHODS

Transplant centers participating with the University of California at Los Angeles (UCLA) transplant registry²¹ were asked in July, 1977, to supply transfusion data only on patients in whom an accurate transfusion history could be reliably documented. The centers were specifically reminded about existing controversies over transfusion effects, and the accuracy of records was particularly emphasized. An exact count of the number of transfused blood units was requested. Pretransplant transfusions were recorded separately from transfusions given during transplantation. The transfusions were grouped into three categories: whole blood, packed cells (including washed, buffy-coat-poor blood), and frozen cells. No distinction was made between different methods of preparing frozen

thawed blood. In addition, pretransplant pregnancies were recorded. To provide a completely new data set patients who already had been included in previous analyses of transfusion effects on transplants²⁻⁴ were not included. All data were returned to the reporting centers and verified before inclusion in the analysis. Clinical follow-up information on the transplants was reported routinely to the UCLA transplant registry. Patients whose serums had been tested at the reporting centers' laboratories before transplantation against a panel of at least 20 lymphocyte donors representing all known HLA specificities were included in studies of preformed lymphocytotoxic antibodies. Reactivity against >10 per cent of the panel members was considered evidence of the presence of antibodies; the pretransplant serum with the maximum reactivity against the panel was considered in each patient. Only first transplants were included in this study. To analyze the influence of center variation, the overall cadaver-graft survival rates of the 35 largest participating centers were computed individually, and the centers were then grouped into those with overall one-year graft survival rates of <40 per cent (eight "poor" centers), 40 to 60 per cent (16 "intermediate" centers) and >60 per cent (11 "good" centers). Graft survival rates were computed by actuarial methods²² and are expressed as per cent \pm S.E. Statistical significance was calculated by the Student *t*-test method or by weighted regression analysis²³ as indicated. No transplants were excluded because of technical or nonimmunologic failures.

RESULTS

Figure 1 shows the dependence of cadaver kidney graft survival on the number of pretransplant blood transfusions. There was a striking stepwise increase in the survival rates with increasing numbers of transfused blood units. This correlation was maintained throughout the entire follow-up period, with survival rates at the four-year mark of 30 ± 3 per cent in the nontransfused category, in contrast to 65 ± 5 per cent in patients with >20 pretransplant transfusions ($P < 10^{-4}$ by Student's *t*-test). All three types of blood products (whole, packed and frozen) were included. Because of the predominance of packed cells that accounted for almost 90 per cent of all transfusions, separate analyses excluding whole or frozen blood yielded results that differed only negligibly from those shown in Figure 1.

A detailed examination of the relative effectiveness of different blood products in prolonging graft survival was possible in patients who were transfused exclusively with one type of blood product throughout their pretransplant maintenance on dialysis. There were 48 patients who had received exclusively whole blood, 90 who had received frozen blood only, and 495

Historia

- Se estableció que transfusiones previo a trasplante de órganos resultaba en mejoría substancial de sobrevida injerto.
 - Experimentos en animales y trabajos de observación en humanos.
 - Transfusión pre trasplante a todos los pacientes
 - Epoca pre ciclosporina. (inmunosupresión).
 - Luego de los avances en terapia inmunosupresora la conducta es evitar transfusiones y sensibilización a HLA.

– .

Historia

- 1980: Brunson y otros autores comenzaron a usar el término “inmunosupresión asociada a transfusión” para explicar el efecto visto en pacientes receptores de injerto renal.

Mechanisms of transfusion-induced immunosuppression

M.E. BRUNSON AND J.W. ALEXANDER

THE RECOGNITION THAT PRIOR blood transfusions decrease the rejection of organs is one of the most important discoveries in the history of transplantation. The current clinical question is whether transfusions might also retard immune responses to tumors or infections.^{1,2} In the 8 years since that possibility was suggested, numerous studies have correlated patients' transfusion history to clinical outcomes of treatment for malignancy^{3,4} or posttraumatic infections.⁵⁻⁸ Most studies show that transfused patients have worse clinical outcomes. Although that finding in no way proves causation, it certainly raises concern.

Ironically, most laboratory research has been directed toward finding ways to enhance the immunosuppressive effect of blood transfusion. This has happened because the transfusion effect is one of the most powerful influences on transplant graft survival. In the elucidation of blood transfusion's prolongation of transplants, mechanisms have been demonstrated that suggest how immune responses to neoplasms or infections could be suppressed.

History of the Transfusion Effect

Study of the alteration of immune responses by blood transfusion began in 1945 when Medawar⁹ demonstrated that blood shared antigens with other tissues. He noted that some transfused animals rejected skin grafts from the blood donor as briskly as animals immunized to the donor by prior skin grafts. Clearly, this second-set phenomenon could occur only if some donor antigens were expressed on both blood and skin. This information strongly influenced the early years of human organ transplantation. Clinicians avoided giving transfusions to potential renal transplant recipients, reasoning that if a blood transfusion shared antigens with a subsequent donor organ, the recipient might become immunized to those antigens and later reject the graft.

From the Transplantation Division, Department of Surgery, University of Cincinnati College of Medicine, and the Shriners Burns Institute, Cincinnati, Ohio.

Supported in part by USPHS grant HL38479 and a Surgical Infection Society 3M Fellowship (MEB).

Presented in part at the Scientific Symposium at the 41st Annual Meeting of The American Association of Blood Banks, Kansas City, Missouri, October 1988.

Received for publication October 26, 1988; revision received December 29, 1989, and accepted January 3, 1990.

In retrospect, blood transfusion in Medawar's model¹⁰ did not always shorten transplant survival. Furthermore, Halasz et al.¹¹ reported in 1964 that dogs given donor blood had prolonged survival of renal grafts. Over the next 10 years, clinical¹² and experimental¹²⁻¹⁵ evidence accumulated that blood transfusion might improve, rather than harm, cadaveric renal graft survival. In 1972 and 1973, Opelz et al.^{16,17} conducted a large, retrospective study to determine the exact effect of prior transfusion on graft survival. Contrary to contemporary expectations, a history of blood transfusion was associated with an *increase* in graft survival of as much as 20 percent. The greatest benefit occurred in patients receiving five or more transfusions prior to transplantation.

Clinical transplantation changed quickly after the discovery of the transfusion effect. The first deliberate preoperative treatment of kidney transplant recipients with donor-specific transfusions (DSTs) yielded approximately 20 percent better graft survival than that seen in graft recipients who had no DSTs.¹⁸ Unfortunately, some recipients became immunized to their designated organ donors by the DSTs and then had to wait for an acceptable cadaveric donor. Strategies evolved that minimize the risk of immunization,¹⁹⁻²¹ but they still do not completely prevent it. Another unavoidable problem is that transplantation is postponed until the course of DSTs has been completed.

The transfusion effect has also been used for cadaveric transplants. During the 1970s, previously untransfused patients at an increasing number of centers were given several random-donor blood transfusions before being placed on the waiting list for transplantation.

Over the last decade, the benefit of transfusions has been steadily less demonstrable, mainly because of improved survival in nontransfused patients.²² One important reason for this overall improvement is the introduction of the powerful immunosuppressive drug, cyclosporin A (CsA). Although the use of CsA is rapidly changing immunosuppressive protocols in clinical transplantation, the deliberate pretransplant administration of either random-donor or donor-specific transfusions is still widespread.

Explanations for the Transfusion Effect

The associations between blood transfusion and differences in graft survival, postoperative infections, or

TRIM

- **Concepto que potencialmente explica numerosas observaciones clínicas que sugieren que las transfusiones de GR están asociadas con el aumento de efectos proinflamatorios o inmunosupresores.**
 - **Podrían aumentar la morbilidad en algunos grupos de pacientes.**

Productos y células implicadas

- **GR.**
- **Plasma.**
- **Plaquetas.**

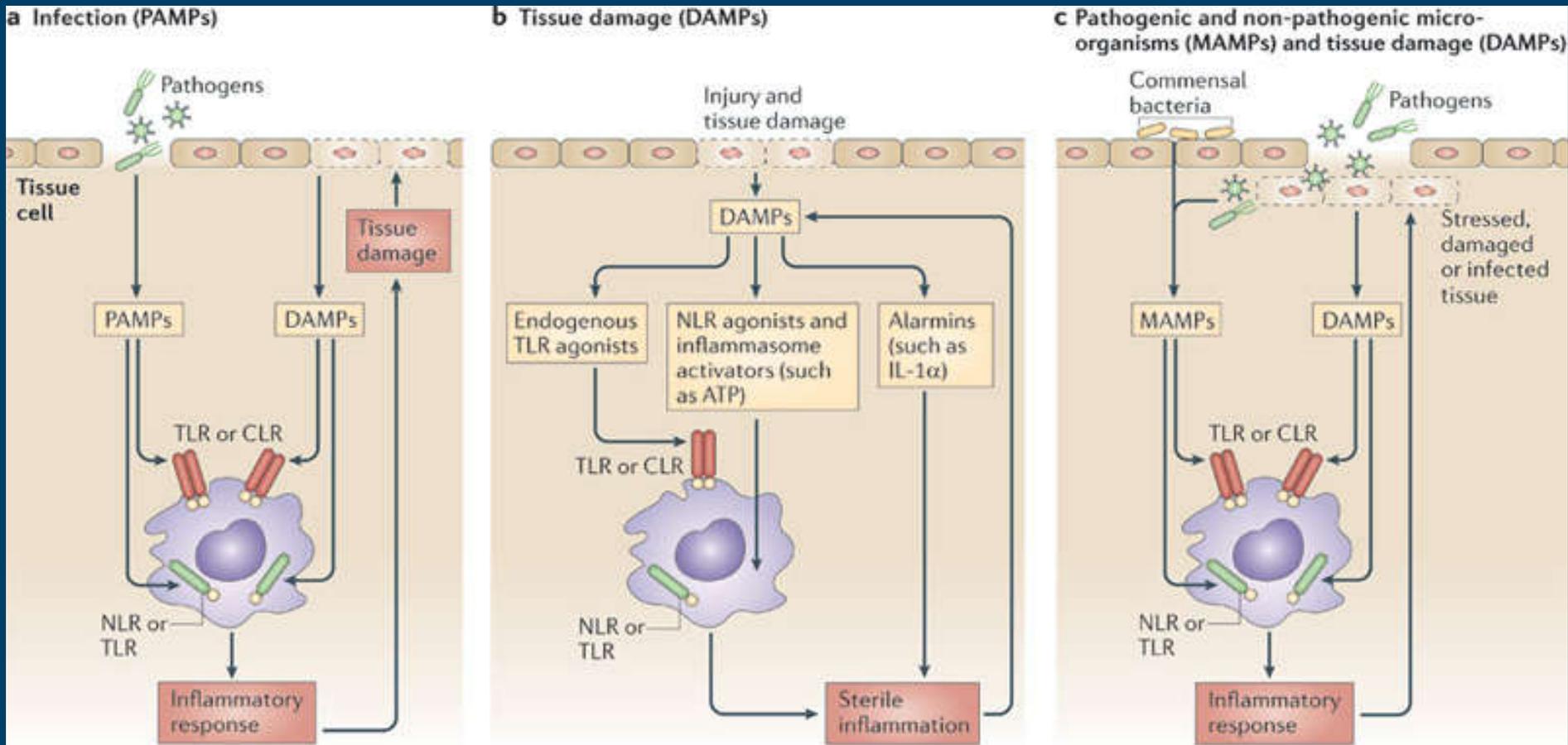
- **Altamente sensibles a señales inflamatorias.**
- **Liberación de cantidades significativas de mediadores biológicamente activos muy potentes.**

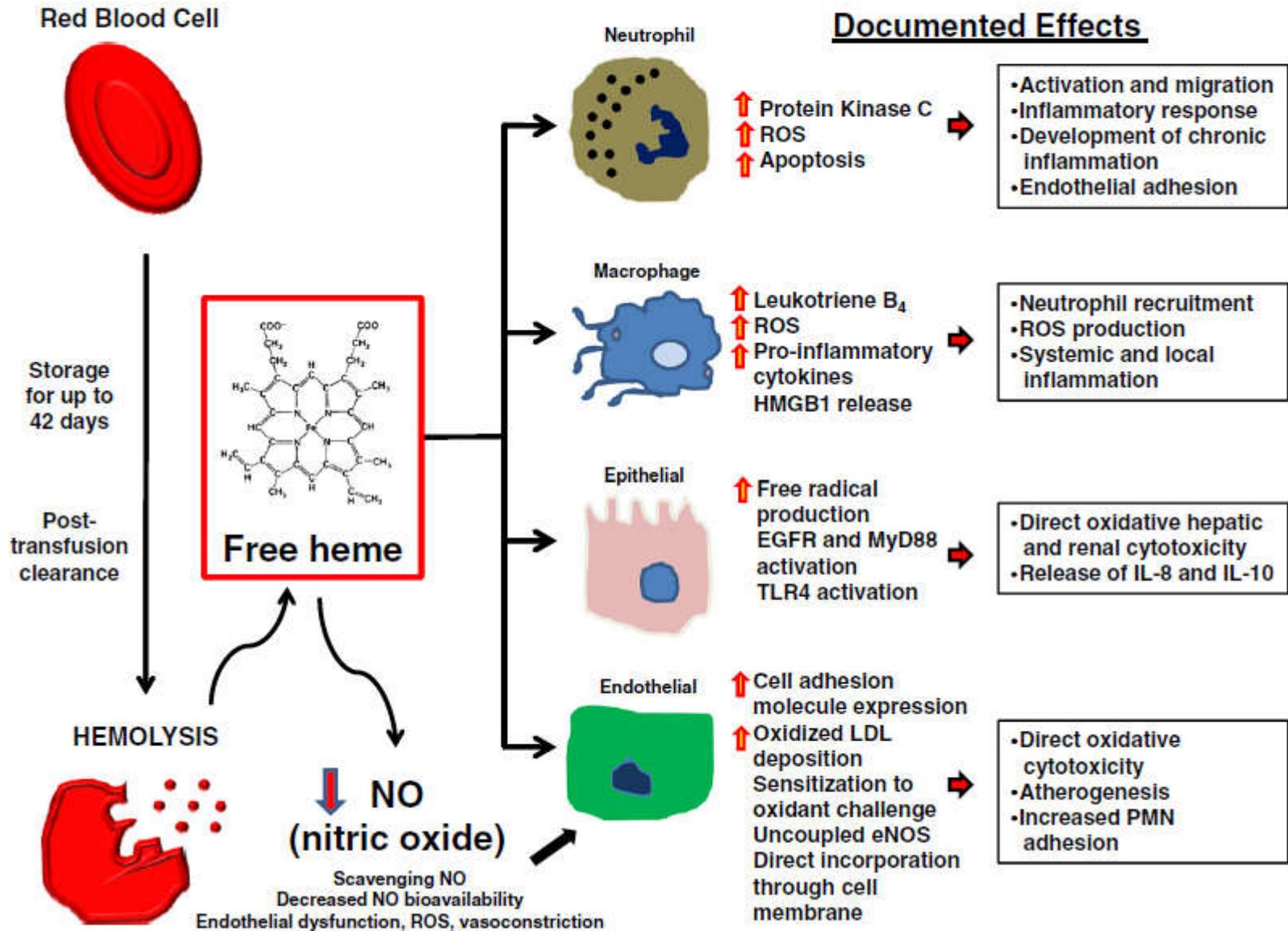
Productos y células implicadas

Effects of RBC storage lesion

↓pH, ↓ATP	Echinocytosis	↑Lipid/protein oxidation
↓2,3 diphosphoglycerate (2,3 DPG)	↑Osmotic fragility	↑AGEs
↓Glutathione	↑Mechanical fragility	↑Lysophosphatidylcholine
↓NADH/NADPH	↑Vascular adhesion	Altered NO metabolism
↑Free Hb/heme/Fe ²⁺ /Fe ³⁺	RBC microvesiculation	↓Surface CD47
↑Extracellular K ⁺	Apoptosis	↑Surface phosphatidylserine
Na ⁺ /K ⁺ pump paralysis	↑RBC aggregability	↑Neutrophil priming/reactive oxygen species (ROS) burst

DAMPs





Posibles mecanismos TRIM

- Efectos mediados por leucocitos alogénicos inmunológicamente activos que inhiben función inmune del receptor.
- Modificadores de respuesta biológica solubles, liberados progresivamente desde gránulos o membranas de leucocitos hacia el sobrenadante de unidades almacenadas.
- Péptidos HLA solubles u otros mediadores circulantes en productos alogénicos.
- Disfunción orgánica no relacionada a TRIM, causada por las alo transfusiones, predispondría a infecciones postoperatorias.

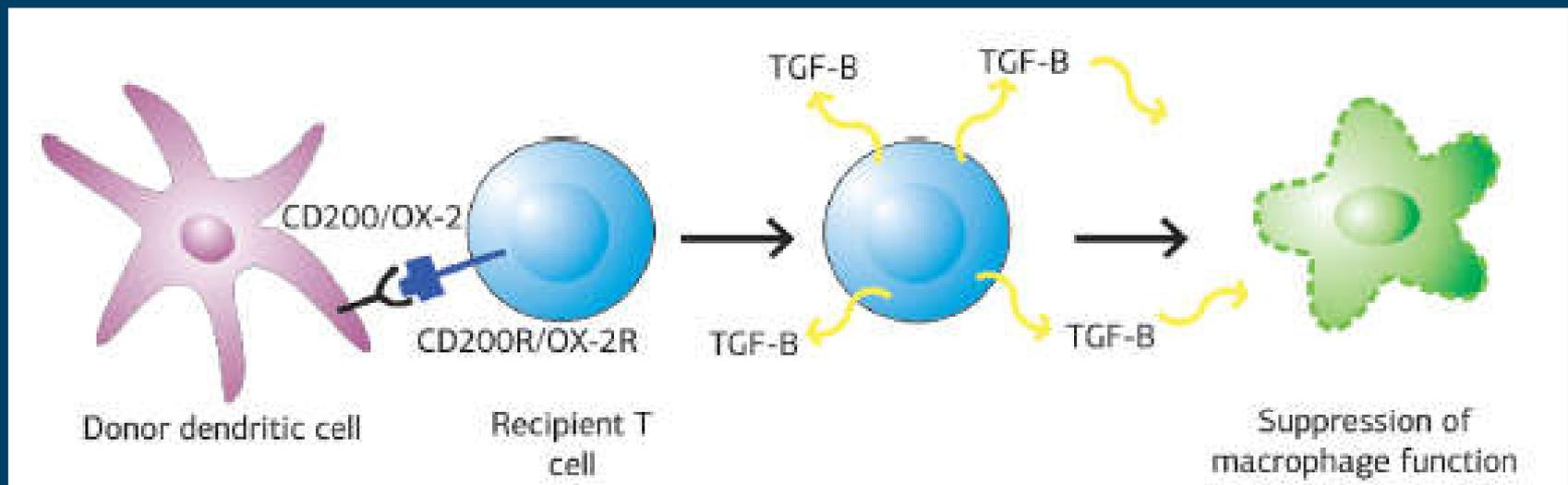
Mediadores propuestos

- **Componente celular - Mononucleares alogénicos.**
 - HLA clase II en GB alogénicos participaría en inmunomodulación.
 - Modelos animales experimentales demostraron efecto promotor de crecimiento tumoral e inmunosupresión en sujetos transfundidos.
 - CPA, cel. dendríticas del donante implicadas en anergia del receptor.
 - Durante almacenamiento pierden su habilidad de coestimulación

Mediadores propuestos

- **Componente celular – mononucleares alogénicos.**
 - Apoptosis comienza inmediatamente luego de extracción de sangre.
 - En primer lugar granulocitos, monocitos.
 - Linfocitos pueden mantenerse viables por > 25 días.
 - Estas células apoptóticas se unen al receptor fosfatidilserina/anexinaV en macrófagos, inducen liberación de PGE-2 y TGF- β .
 - Supresión de macrófagos y NK, se altera capacidad de APC.

Blood Reviews (2007) 21, 327–348



Efecto almacenamiento sobre GB

- **GB viables pueden actuar como efectores o estimuladores en el receptor.**
- **Luego de 3 a 5 días de almacenamiento aparece defecto funcional en la fosforilación.**
 - **Se reduce capacidad respondedora linfocitos donante contra receptor.**
- **Luego de 10 a 14 días de almacenamiento la capacidad de CPA del donante para estimular Cel T del receptor está anulada por la reducción en las moléculas coestimuladoras.**

Microquimerismo

- **Persistencia de un pequeño número de linfocitos y CPA del donante en circulación (u órganos) del receptor de la transfusión.**
- **Puede inhibir la respuesta inmune.**
 - **Liberación de IL-4, IL-10 y TGF- β desde TH2 del huésped, inhibiendo producción de TH1 y células T citotóxicas.**

Factores bioactivos solubles

- Se acumulan durante el almacenamiento en el sobrenadante.
 - Elastasa.
 - Mieloperoxidasa.
 - Histamina.
 - Moléculas HLA solubles.
 - PAI-1.
 - FAS ligando soluble.
 - TGF- β 1.
 - Citoquinas proinflamatorias: IL-1, IL-6, IL-8 (inhibe función neutrófilos).

Mecanismos efecto TRIM

Eliminación de líneas clonales específicas células inmunes.

Inducción de células T supresoras

Producción anticuerpos anti-idiotipo

Supresión de actividad NK

Polarización de sistema inmune hacia respuesta de T helper 2, supresión de T helper 1

Selección de células inmunitarias no respondedoras

Microquimerismo

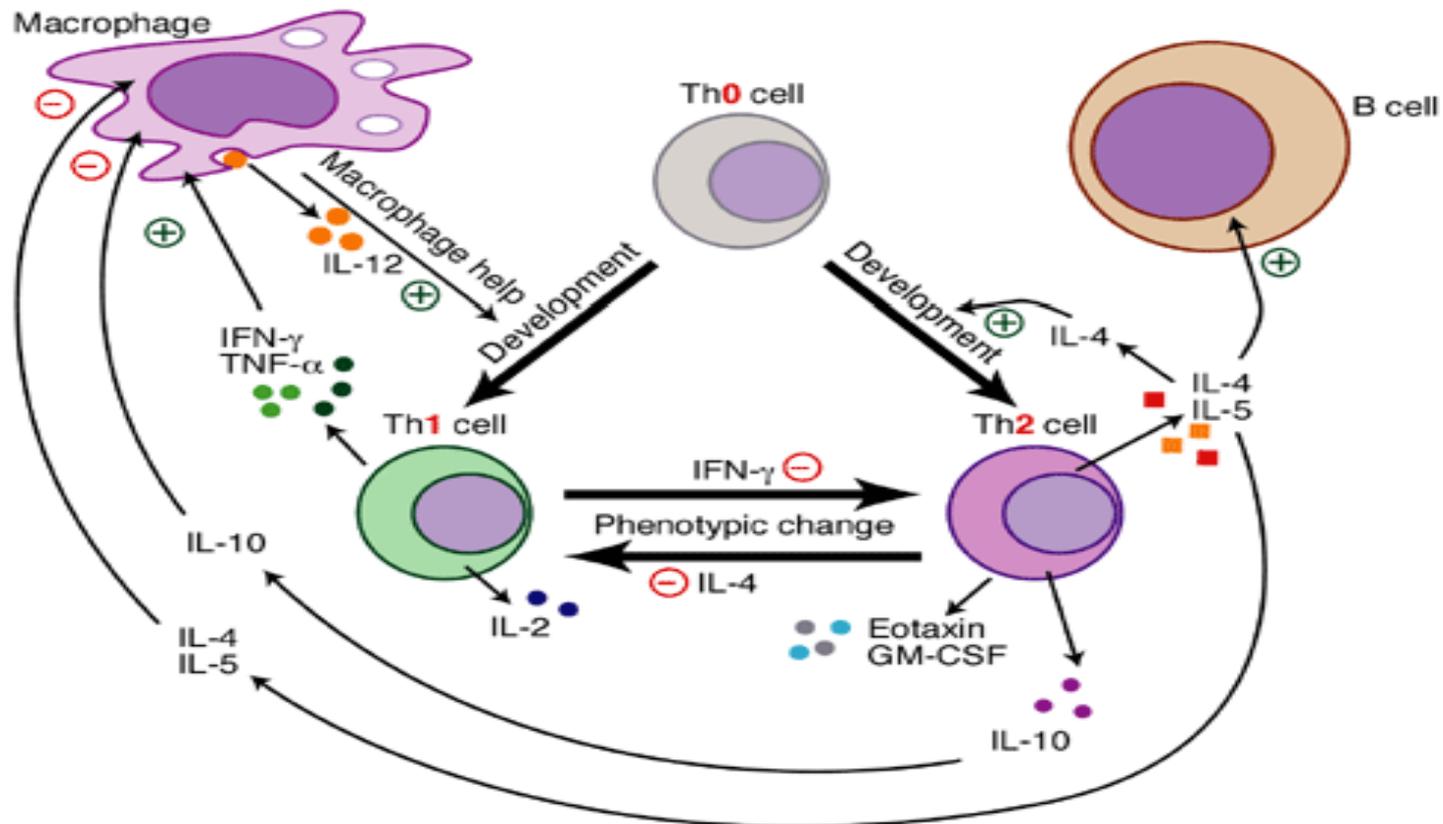
Inducción de apoptosis de células inmunes específicas

Acumulación en sobrenadante de unidades almacenadas de moléculas solubles específicas (histamina, proteína catiónica eosinófilos, proteína X, etc.) que inhiben unión de neutrófilos

Acumulación en sobrenadante de unidades almacenadas de moléculas solubles (Fas ligando, moléculas HLA clase I) que inhiben la respuesta inmune

Otros

Th1- Th2 Interacción.



A simplified model of the possible interactions between polarised T helper 1 (Th1) and Th2 responses

Implicancia clínica

Clinical relevance of TRIM effect

Benefits

Improved renal allograft survival after ABT

Beneficial in treatment of recurrent spontaneous abortion

Risks

Possible increased cancer recurrence

Possible increased perioperative infection
Increased short-term mortality in cardiac surgery setting

Infecciones postoperatorias

- Más de 20 estudios aleatorizados y controlados, y 40 estudios observacionales han investigado la posible asociación entre transfusiones alogénicas perioperatorias e infecciones.
- Resultados variados.
 - Desde sin efecto hasta 7.3 veces aumento de infecciones en estos pacientes.
- Meta análisis (Vamvakas, 2002) no encontró asociación significativa entre los resultados de pacientes que recibieron transfusiones y los que no.

Leucorreducción

- Leucodepleción pre almacenamiento disminuye recuento leucocitos a $< 5 \times 10^6$.
- Se elimina gran cantidad de CMV, EBV, contaminación bacterias y parásitos.
- Sparrow et al. Demostró que este procedimiento pareciera mitigar la liberación de citoquinas por parte de neutrófilos alogénicos.
- En estudios clínicos, solo pacientes post operados de cirugía cardíaca han demostrado un beneficio en la reducción de infecciones postoperatorias.

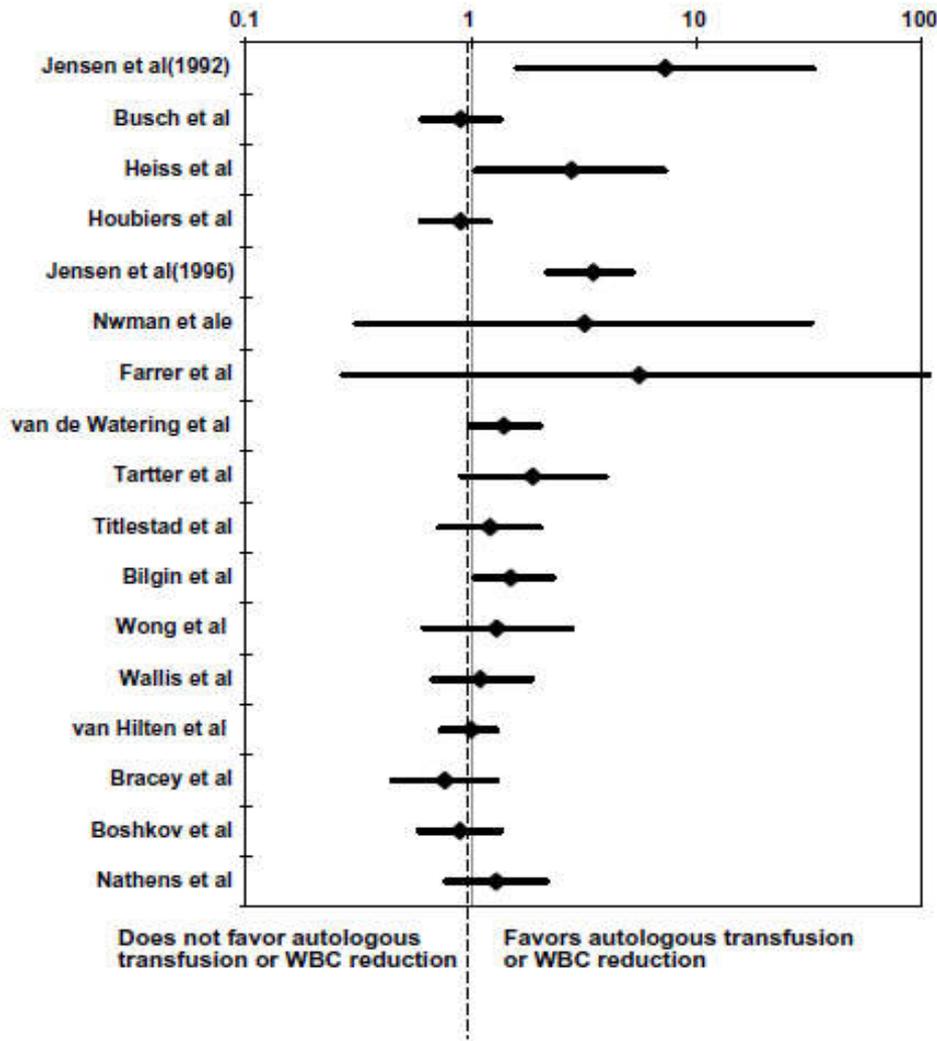
Infecciones virales

- **Alta prevalencia de seropositividad CMV entre donantes.**
- **Test actuales no puede detectar pacientes en período de ventana.**
- **Estudios retrospectivos o sin grupo control, sugieren que filtración previene transmisión CMV.**
- **Estudios en animales han demostrado que alo transfusiones activan infecciones latentes por CMV.**
- **Estudio prospectivo, Seattle, 1995.**
 - **502 pacientes, TPH, GR CMV sero(-) o GR filtrados.**
 - **Probabilidad infección por CMV baja y sin diferencias significativas entre ambos grupos.**

Infecciones virales

- **Leucocitos alogénicos pueden estimular expresión de VIH en cultivos celulares, dosis dependiente.**
- **Se ha detectado ADN HTLV-I en pacientes luego de recibir productos leucorreducidos.**
- **Estudio VATS (Viral Activation Transfusion Study), año 2003.**
 - **Pacientes portadores VIH.**
 - **No existe inducción de replicación viral (HBV, HCV, HHV-8, HTLV-I o HTLV-II) luego de alo transfusiones no leucorreducidas.**

Infecciones



- RCT que investigaron asociación entre alotransfusiones e infecciones postoperatorias.
- Sin significancia estadística.

Infecciones

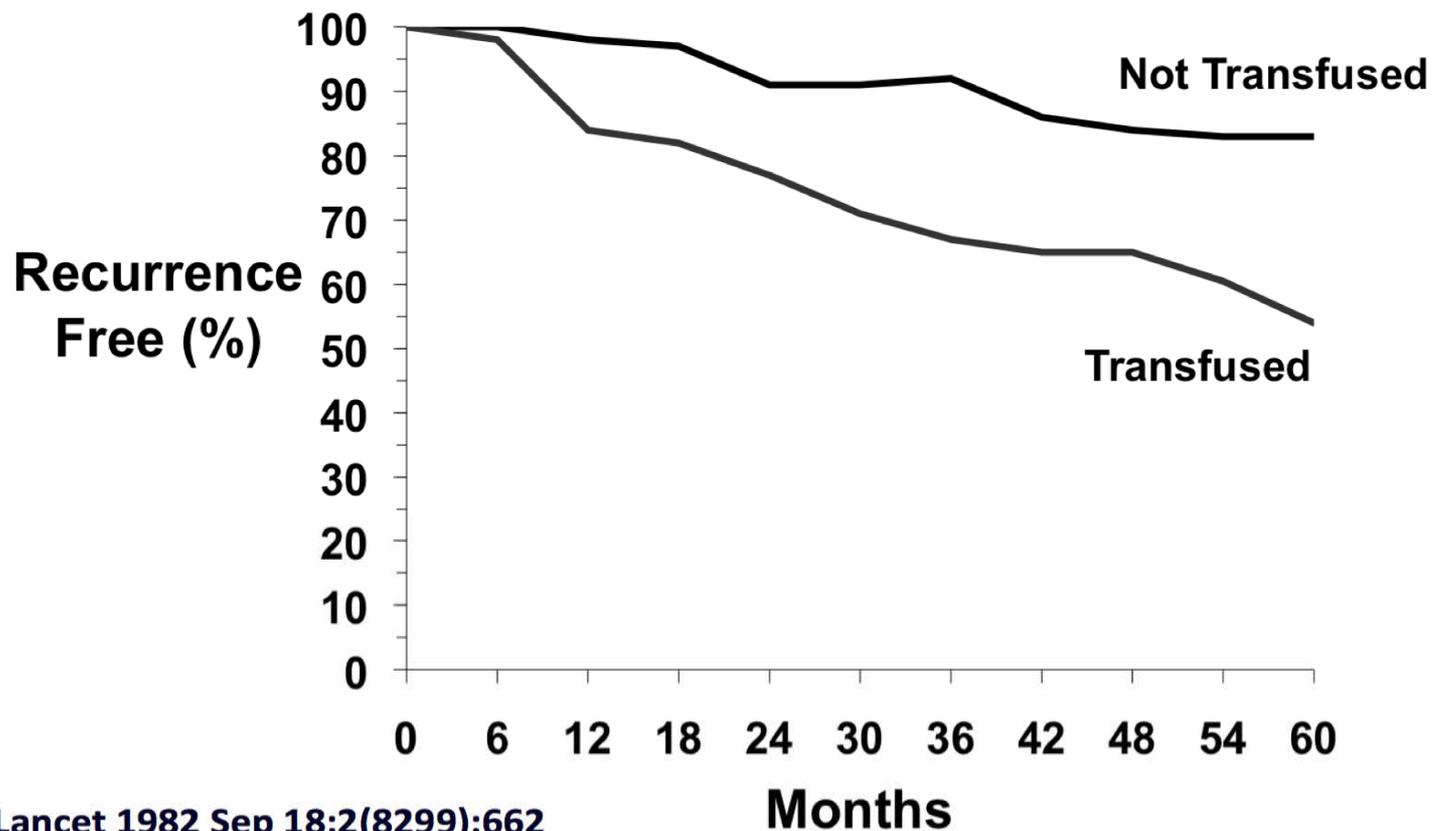
- Cholette estudió 128 niños sometidos a cirugía cardíaca.
 - Evaluación resultados generales e infecciones postoperatorias.
 - Tasa de infecciones postoperatorias significativamente más alta en niños que recibieron unidades más antiguas (25-38 días) vs con los que recibieron unidades más frescas (7 – 15 días).
 - 34% vs 7% $p = 0.004$.

TRIM y Cáncer

- **1981, Gantt et al.**
 - **Transfusiones alogénicas perioperatorias podrían estar asociadas con recurrencia de cáncer.**
 - **Disminución de respuesta inmune del huésped contra el tumor.**
- **1992, Ness et al.**
 - **Estudios prospectivos entre transfusiones autólogas vs alogénicas.**

TRIM y cáncer

Percentage of Colorectal Cancer Patients Surviving Recurrence Free



TRIM y Cáncer

- **Tres estudios en años '90.**
 - **Dos comparando transfusiones alogénicas vs autólogas y uno GR leucorreducidos vs no leucorreducidos.**
 - **Pacientes portadores Ca colon.**
 - ***No existe aumento recaída neoplasia atribuible a transfusión GR no leucorreducidos (RR 1.04; 95% CI 0.81-1.35)***
 - ***No existe aumento recurrencia neoplasia en relación a uso de transfusiones alogénicas.***

TRIM y Cáncer

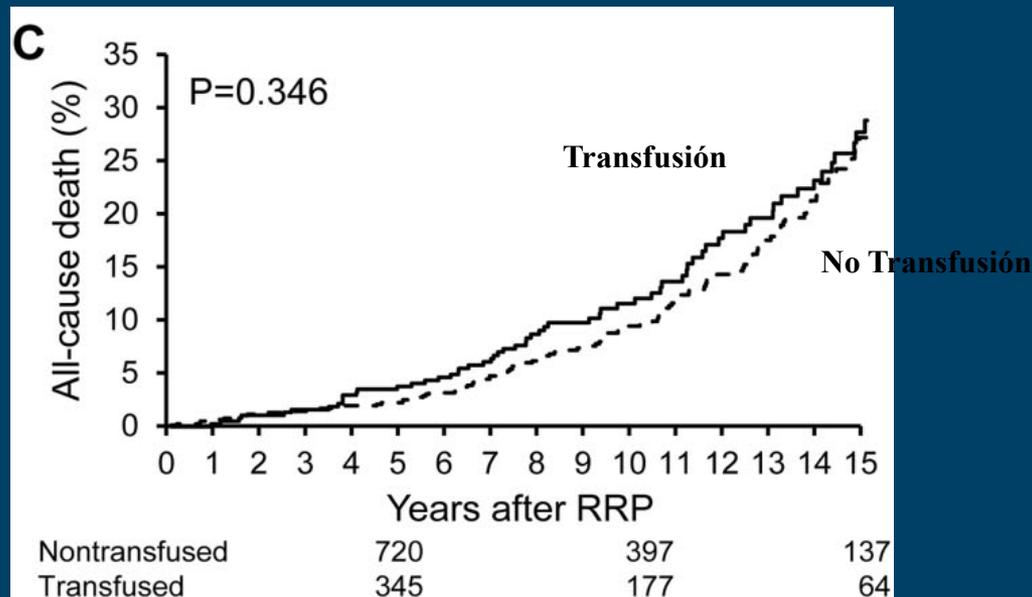
- **Estudios observacionales han reportado significativa asociación entre transfusiones no leucorreducidas y recurrencia de cáncer, mortalidad específica por cáncer, mortalidad general.**
- **Critica:**
 - **Análisis de variables pronósticas incompleto.**
 - **No se comparan en los grupos: Etapificación, tamaño tumoral, grado histológico, tipo de tumor, edad, Hb preoperatorio, duración de cirugía, grado de hemorragia perioperatoria, presencia de comorbilidades, etc.**
- **Dos meta-análisis (2012 y 2013) mostraron efectos adversos de alo transfusiones en pacientes portadores cáncer de colon y hepatocelular.**

TRIM y Cáncer

- **Acheson y Liu en cáncer de colon y carcinoma hepatocelular, reportaron asociación estadísticamente significativa entre alo transfusiones y:**
 - **Recurrencia de la neoplasia ($p < 0.001$).**
 - **Mortalidad específica por cáncer ($p < 0.001$).**
 - **Mortalidad general ($p < 0.001$).**
- **Sin embargo, son estudios muy heterogéneos (clínica y metodología).**
- **Resultados deben interpretarse con precaución.**

TRIM y cáncer

- Yeoh et al. (2014)
 - N= 1137, Ca próstata, retrospectivo.
 - Transfusión no leucorreducida vs control no transfundido.
 - Transfusión no fue un factor de riesgo independiente para progresión sistémica (OR, 0.88, CI 0.39-1.99) o sobrevida relacionada al cáncer (OR, 1.69, CI 0.44-0.48).



TRIM y Cáncer

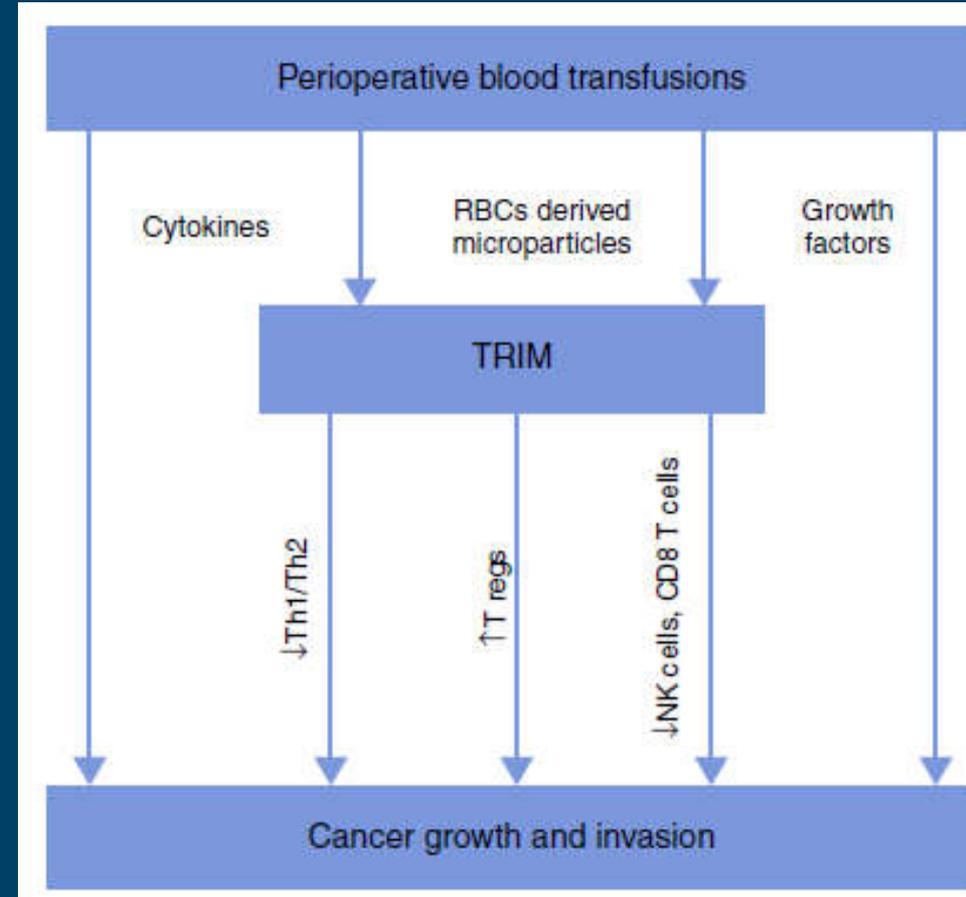
- **Chalfin et al (2014).**
 - **N=7443, Ca próstata, retrospectivo, 1994 a 2012.**
 - **No se encontró asociación entre tipo transfusión.**
 - **HR Tx alogénica vs no transfusión = 1.02 (CI: 0.73 – 1.43).**
 - **HR auto Tx vs no transfusión = 1.02 (CI: 0.88 – 1.18).**
 - **No hay diferencia en sobrevida relacionada al cáncer ni en la recurrencia de la neoplasia.**

Leucorreducción.

- Condición que podría inducir menor inmunosupresión y, por lo tanto, mejores resultados oncológicos.
- *NO se ha demostrado efecto beneficioso de productos desleucocitados en sobrevida a 5 años por cáncer o en recurrencia de neoplasia.*
 - Transfusiones autólogas y/o alogénicas.
- U de GR leucorreducidos transfundidas durante período perioperatorio no disminuyen recurrencia de cáncer luego de una cirugía oncológica.

TRIM y Cáncer

- Alotransfusión provoca alteraciones “ambiente inflamatorio” del receptor.
- Probablemente administración de productos almacenados por largo tiempo pueden ser más deletéreo.
- Resultado → Inmunodepresión en el receptor y ambiente favorable para crecimiento tumoral.



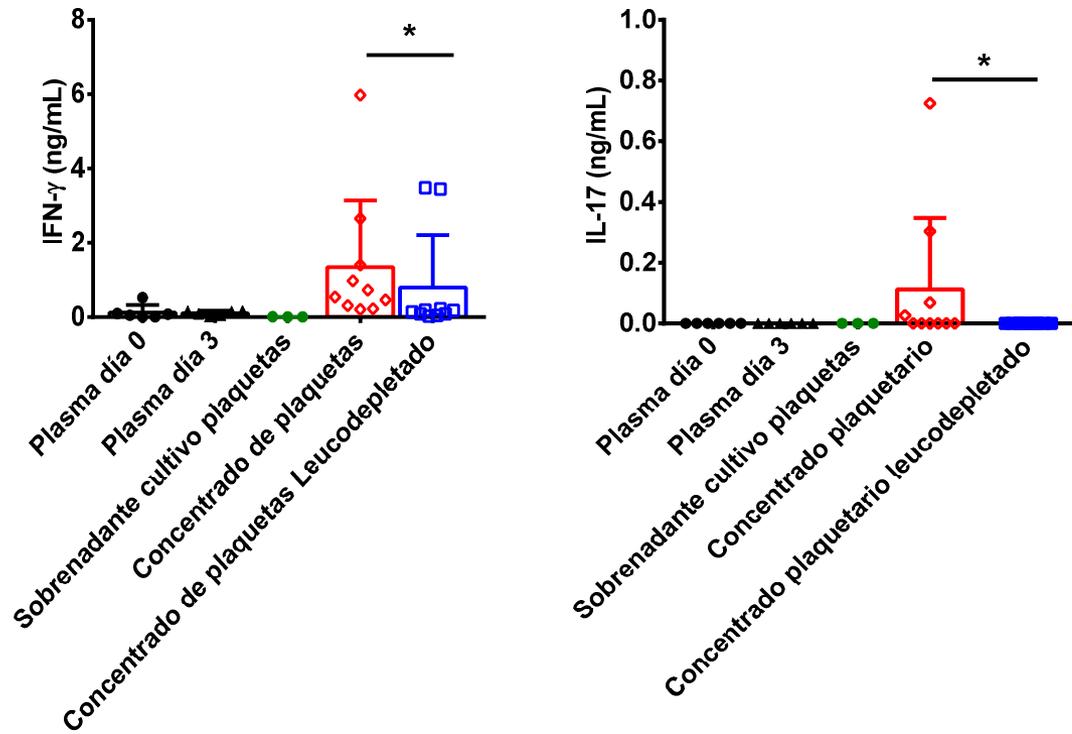
Limitaciones metodológicas de estudios TRIM.

- **Mayoría estudios observacionales.**
 - **Muy escasos estudios prospectivos, aleatorizados, doble ciego, controlados.**
 - **Alta probabilidad de factores confundentes.**
- **Dificultad en realizar meta-análisis.**
- **Amplio uso de productos leucorreducidos limita comparación con grupos de pacientes que no reciben estos productos.**
- **Efecto TRIM relativamente pequeño puede no ser detectado consistentemente por estudios con poca fuerza estadística.**

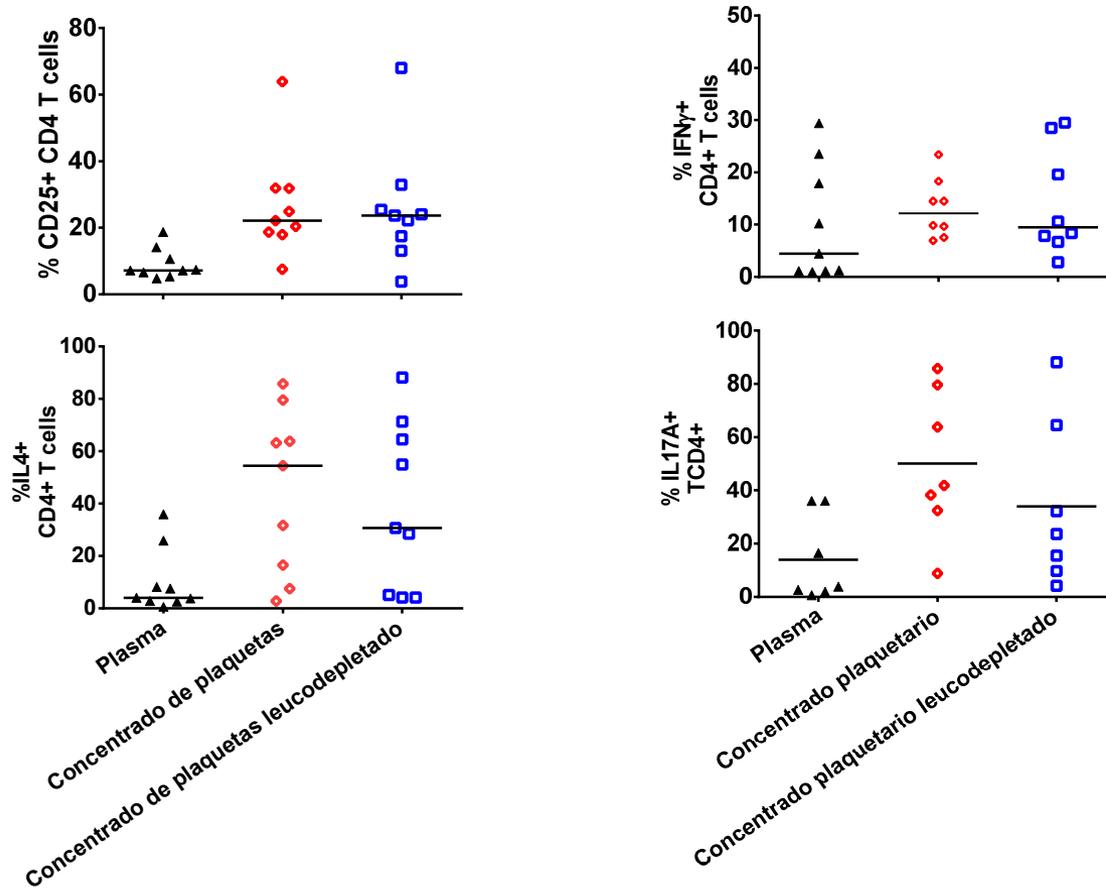
Estudio del efecto de Concentrados plaquetarios sobre linfocitos T alogénicos

- Entre los componentes sanguíneos transfundidos (glóbulos rojos, plaquetas o plasma), los leucocitos son considerados como contaminantes, ya que su presencia no tiene un fin terapéutico. Se lo asocia al efecto TRIM y a otros efectos adversos de la transfusión.
- Los concentrados plaquetarios poseen mayores niveles de leucocitos debido a que se producen desde la capa leucoplaquetaria, por lo que este tipo de componentes podría tener un efecto regulador alogénico mayor sobre el receptor de la transfusión.
- Por estos motivos, nos propusimos determinar el efecto de los concentrados plaquetarios sobre la diferenciación de las poblaciones de linfocitos T entre donantes sanos y su comparación con el efecto producido por componentes Leucodepletados.

Cuantificación de citoquinas desde sobrenadante de co-cultivo entre Plaquetas, plaquetas leucodepletadas y linfocitos T CD4+ alogénicos.



Evaluación de marcadores en poblaciones de linfocitos CD4+ co-cultivadas con diferentes hemocomponentes.



Conclusiones

- Este estudio preliminar no demostró una respuesta de plaquetas con o sin leucodepleción sobre poblaciones de linfocitos T efectores, si bien hubo mayor respuesta al utilizar plaquetas no leucodepletadas pero sin alcanzar significancia estadística.
- Será interesante conocer el posible efecto ya no solo *in vitro*, sino que *in vivo*, describiendo en receptores pre y post transfusión, la modulación que exista sobre linfocitos de sangre periférica.
- El describir el efecto producido por los leucocitos presentes en los concentrados plaquetarios sobre la respuesta inmune del receptor nos permite contribuir con el conocimiento sobre el efecto de las transfusiones de plaquetas en receptores y proyectar el beneficio del uso de componentes leucodepletados en pacientes cuyo estado inmunológico se encuentra comprometido y/o poder determinar nuevas aplicaciones, como en terapias contra enfermedades autoinmunes o trasplantes de órganos.
- Evaluaremos también respuesta de Linfocitos T Reguladores expuestos a componentes con o sin leucodepleción.

Conclusiones I

- **TRIM es un fenómeno biológico comprobado.**
- **Al menos un efecto beneficioso comprobado (aumento sobrevida injerto renal).**
- **Efectos adversos TRIM comprobados en una sola situación clínica.**
 - **Uso de productos leucorreducidos mostró reducción mortalidad por todas las causas a corto plazo, en pacientes cirugía cardíaca.**

Conclusiones II

- **Transfusiones perioperatorias podrían causar alteraciones en equilibrio inflamatorio (anti/pro) en pacientes con cáncer.**
 - **Efecto inmunosupresor y promotor crecimiento tumoral (unidades con mayor tiempo de almacenamiento).**
 - **Faltan estudios clínicos y pre – clínicos para certificar hipótesis.**
- **Algunos trabajos clínicos asocian transfusiones perioperatorias a recaída cáncer de colon.**
 - **No existe claridad con respecto a la asociación con otras neoplasias.**
- **Carencia de estudios adecuados para dilucidar efectivamente presencia de efecto TRIM clínicamente relevante.**
- **Hoy, el uso de componentes sanguíneos leucorreducidos en determinados pacientes disminuye aun mas el efecto TRIM que se intenta demostrar.**

MUCHAS GRACIAS

