

**UNIVERSIDAD FEMENINA DE MEXICO
ESCUELA DE QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
INCORPORADA A LA UNAM**

**INTERACCIONES INMUNOLOGICAS
EN LA TRANSFUSION SANGUINEA
EN NEONATOS SEPTICOS**

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
LICENCIADA EN

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

PRESENTA

PERLA HAIDEE GRANADOS LARA

DIRECTOR DE TESIS:
DR. GUILLERMO DEL REY PINEDA

2839/2

México, D.F. octubre de

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*A mi mamá por su inagotable don de brindar,
de abrigar y su manera de amarme*

A mi papá por su apoyo y su singular forma de amar.

*A Olga por su forma de creer en mi y su amor
incanzable de hermana.*

*A mis otros tres hermanos, Raymundo, César y Guadalupe,
que con su presencia hacen mágica mi vida.*

PERLA.

INDICE

INTRODUCCION

PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN	3
OBJETIVOS	4
JUSTIFICACIÓN	4

CAPITULO I

INDUCCIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE	5
INTRODUCCION GENERICA. INMUNIDAD INNATA	5
EL COMPLEMENTO Y SU ACTIVACION	9
INMUNIDAD ESPECIFICA	13
PAPEL DEL ANTIGENO	17
PRIMERAS INTERLUCINAS QUE INTERVIENEN	20

INTERLUCINA 1.
INTERLUCINA 2.

DINAMICA	24
----------	----

CAPITULO II

CITOCINAS	29
-----------	----

LAS CITOCINAS COMO MEDIADORES INMUNES

PROPIEDADES GENERALES DE LAS CITOCINAS	30
FACTOR INHIBIDOR DE LA SINTESIS DE CITOCINAS	32
FUNCIONES DE LAS CITOCINAS	33
CITOCINAS QUE MEDIAN LA INMUNIDAD	33
FACTOR DE NECROSIS TUMORAL	33
IL6	35
QUIMIOCINAS	36
IL4	37
IL5	37
IL12	38
IL7	38
IL8	38
FACTORES DE CRECIMIENTO	39

CAPITULO III

RESPUESTA INMUNE EN EL NEONATO	40
INMUNIDAD HUMORAL	40
INMUNOGLOBINA G	41
INMUNOGLOBINA M	42
INMUNOGLOBINA A	43
INMUNOGLOBINA E	43
INMUNOGLOBINA D	44
INMUNIDAD REACTIVA	44
INMUNIDAD CELULAR ESPECIFICA	44
INMUNIDAD HUMORAL	46
FUNCION DE GRANULOCITOS Y MONOCITOS	47

CAPITULO IV

DEFINICIÓN DEL CHOQUE SÉPTICO	48
RESPUESTA CELULAR DE LA SEPSIS	49
PLAQUETAS	50
EFFECTOS LOCALES Y SISTEMICOS	51

CAPITULO V

LA TRANSFUSION SANGUINEA	54
INMUNOMODULACION ASOCIADA A LA TRANSFUSION	56
ALGUNOS EFECTOS NO FAVORABLES DE LA TRANSFUSION	60
EXSANGUINEO TRANSFUSION	67
INDICACIONES	68
COMPLICACIONES	71

CAPITULO VI

INTERACCIÓN DE LA INTERLEUCINAS EN LA EXSANGUINEO TRANSFUSION	74
--	----

ANALISIS Y CONCLUSIONES	79
--------------------------------	----

GLOSARIO	82
-----------------	----

BIBLIOGRAFIA BASICA	83
----------------------------	----

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA.	85
-------------------------------------	----

INTRODUCCION:

El presente trabajo es una revisión bibliográfica de las interacciones inmunes que se llevan a cabo en la transfusión sanguínea, particularmente en neonatos sépticos. Esto es considerado importante ya que en los paquetes globulares se encuentran las células productoras de los mediadores inmunes, que al ser transfundidos, aumenta de manera impredecible, en ocasiones, la respuesta inmune presente, generalmente en la sepsis neonatal dirigida contra el agente infeccioso, lo cual lleva a fallas orgánicas que impiden la mejoría del individuo o hasta su fallecimiento.

Dicha revisión se llevará a cabo tomando en cuenta los factores que intervienen en el almacenamiento de los paquetes de sangre y el tratamiento que a la fecha se conocen para evitar la producción de los mediadores inmunes durante el almacenamiento. También se revisarán las características de la sepsis, las interleucinas consideradas de importancia y artículos que hacen mención del tema. Para comprender los conceptos anteriores se trata una sinopsis de la inducción de la respuesta inmune al inicio de la presente tesis.

Se han realizado investigaciones en plasma fresco congelado que se utiliza en las transfusiones sanguíneas, se han cuantificado las sustancias bioactivas como la IL6, la proteína catiónica eosinófila y la histamina, por mencionar algunas, todas estas se consideran que son adversas en el momento de la transfusión, pues las sustancias derivadas de los eosinófilos pueden provocar una reacción alérgica en el individuo, mientras que la IL6 puede ser un inmunosupresor, por lo que se trata de evitar que el plasma este contaminado con estas sustancias o con las células que las producen (26).

También se está investigando el uso de métodos como la filtración, que a la fecha ha dado resultados alentadores empleándose eficientemente en el prealmacenamiento, ya que al cuantificar estas sustancias antes de la filtración y después de ésta, se encontraron cantidades inferiores que en la primera cuantificación (26).

Además, se sabe que en un concentrado plaquetario contaminado con células blancas, que son las productoras de citocinas, pues su almacenamiento es a temperatura ambiente, por lo que se han encontrado citocinas derivadas de las células que contaminan los concentrados plaquetarios, las cuales causan una reacción transfusional no hemolítica. En estos concentrados el tiempo de almacenamiento es un punto crítico, pues es determinante para la producción de las citocinas, por lo que los estudios llevan a la valoración del tiempo, el cual se considera que debe ser menor de 3 días, por la filtración prealmacenamiento es tomada en cuenta como un punto importante para eliminar las células productoras de citocinas (29).

Por otro lado, las citocinas consideradas de importancia causantes de las reacciones transfusionales no hemolíticas son las IL1 beta, IL6, IL8 y FNT alfa, éstas están relacionadas con la concentración (cantidad de cada una) y la cantidad de células que existen en el paquete globular.

Por lo cual, se plantea otra técnica la radiación que aun no está totalmente estudiada, pero que se cree es efectiva, porque se obtienen valores menores de IL8 en los paquetes irradiados que en los no irradiados (20).

Esto se debe a que en un individuo con choque séptico, existe una hiporespuesta de monocitos y además una baja relación en la concentración de citocinas como el FNT y la IL1 beta; notándose un aumento en la IL10 que es una citocina antiinflamatoria y que se piensa está en relación con la hiporespuesta de monocitos (16).

Lo cual hace pensar que en un individuo con choque séptico en donde las citocinas estas disminuidas en su concentración y que se requiere la exsanguíneo transfusión, las reacciones febriles que son ocasionadas por la IL 1 beta o una inmunosupresión por cualquiera de las otras citocinas, el individuo se verá afectado y esto se reflejará en su mejoría.

PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACION.

La investigación se llevará a cabo realizando inicialmente una sinopsis de la inmunología, abarcando fundamentalmente la red de citocinas, con el objeto de facilitar el entendimiento de las interacciones celulares de los elementos comprometidos con la respuesta inmune, así como de la red de interleucinas en el contexto salud enfermedad, específicamente en su transferencia por medio de productos sanguíneos (exsanguíneo transfusión) la cual se utiliza como tratamiento en algunos casos de infecciones en neonatos, debido a que se ha demostrado que esto ocasiona la activación de los mecanismos inmunológicos, ya que en los paquetes globulares se ha detectado la presencia de glóbulos blancos que producen citocinas como la interleucina 1, interleucina 6, interleucina 8 y FNT.

Se plantea como una posibilidad de solución, entre otras, la filtración de los paquetes globulares antes del almacenamiento y así evitar las reacciones febriles posttransfusionales, por la baja concentración de leucocitos y consecuentemente de sus productos.

OBJETIVOS:

1. Conocer la importancia de los mediadores en la transfusión en los recién nacidos.
2. Conocer el papel de los mediadores en la sepsis neonatal.
3. Postular con el conocimiento de la inducción de citocinas e interleucinas la forma de obtener unidades de sangre sin mediadores inmunes.
4. Conocer la posibilidad de detectar mediadores inmunes en paquete globular, en pacientes en riesgo de choque por exsanguíneo transfusión.

JUSTIFICACION.

Los productos sanguíneos deben ser almacenados en diferentes condiciones para ser utilizados en un receptor que lo requiere, así un paquete globular se almacena a temperatura de refrigeración, mientras que un concentrado plaquetario se almacena a temperatura ambiente. Es importante señalar que al separar un paquete globular, siempre existe la contaminación por leucocitos aún en la condiciones mas estrictas. Por lo cual, si un paquete globular es contaminado por leucocitos y además no ha sido almacenado en condiciones adecuadas, se producirán citocinas que serán transfundidas al neonato o al paciente. Estas citocinas podrían tener un efecto adverso que no permitirá el mejoramiento en la salud del neonato o del paciente, sin embargo, también podrían tener un efecto benéfico que ayude al restablecimiento en la salud del paciente. Por lo anterior, se plantea la importancia de realizar una investigación en torno a este problema sobre los datos que existen acerca de la transfusión y de la exsanguíneo transfusión, así como de la acción de las interleucinas en los componentes sanguíneos y las consecuencias de su presencia en el paciente y en el neonato.

CAPITULO I

INDUCCION DE LA RESPUESTA INMUNE.

INTRODUCCION GENERICA. INMUNIDAD INNATA.

Se habita un mundo potencialmente hostil pleno de una asombrosa variedad de agentes infecciosos con diversas formas, tamaños, composición y carácter subversivo, listos para utilizar al hombre como fértil santuario para propagarse, si no se hubiera desarrollado una serie de mecanismos de defensa, igualmente eficaces y geniales. Son estos mecanismos de defensa los que pueden instaurar un estado de inmunidad contra la infección y cuyo estudio es el objetivo de la inmunología. Se ha identificado una serie de sistemas antimicrobianos inespecíficos, por ejemplo fagocitosis, que son innatos en el sentido que no son afectados de manera intrínseca por el contacto previo con el agente infeccioso (13).

La forma más sencilla de evitar la infección es impedir que los agentes infecciosos se introduzcan en el organismo. La principal línea de defensa es la piel, debido a la acción inhibitoria del ácido láctico y el pH ácido que generan, el moco secretado por las membranas mucosas que revisten las superficies internas del organismo, las lágrimas, la saliva y la orina.

Un mecanismo totalmente diferente es el antagonismo microbiano que se asocia con la flora bacteriana normal del organismo. Esta última inhibe la proliferación de muchas bacterias y hongos potencialmente patógenos en sitios superficiales por competencia por los alimentos esenciales o porque producen sustancias inhibitorias (13).

Ante la introducción de los microorganismos intervienen dos mecanismos de defensa principales, a saber: factores químicos solubles de acción destructora, como son las enzimas bactericidas y la fagocitosis, en la cual una célula literalmente "come" los agentes nocivos (13).

Las células fagocíticas que destruyen los microorganismos son: el neutrófilo polimorfonuclear y el macrófago. El neutrófilo es la célula más pequeña de los dos, comparte un precursor hematopoyético común con los otros elementos formes de la sangre y es el leucocito predominante en el torrente sanguíneo

- ◆ Los gránulos del neutrófilo son de tres tipos:
- ◆ los gránulos primarios o azurófilos que contienen mieloperoxidasa, cierta cantidad de lisozima y un tipo de proteínas catiónicas.
- ◆ los gránulos secundarios o específicos que poseen lactoferrina, lisozima y una proteína fijadora de vitamina B12.
- ◆ los gránulos terciarios emparentados con los lisosomas convencionales que contiene hidrolasas ácidas (13).

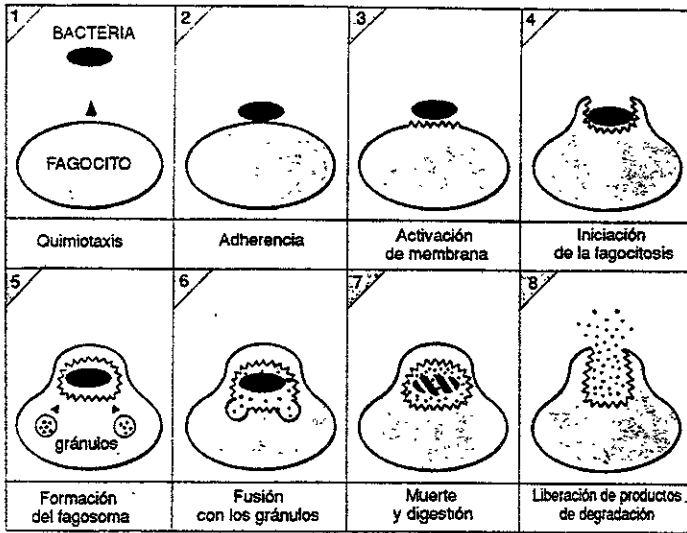
Estas células proporcionan un mecanismo de defensa de gran relevancia contra las bacterias piógenas (generadoras de pus).

El macrófago deriva de promonocitos de la médula ósea que, luego de su diferenciación a monocitos sanguíneos, finalmente se establece en los tejidos como macrófagos maduros para constituir el sistema fagocítico mononuclear. Se encuentran en todo el tejido conectivo, rodea la membrana basal de los vasos sanguíneos de pequeño calibre y su concentración es particularmente grande en los pulmones (macrófagos alveolares), el hígado (células de Kupffer), en el bazo y en los ganglios linfáticos, donde se hayan estratégicamente ubicados tapizando los sinusoides para filtrar el material extraño.

Estas células son de vida prolongada con un importante retículo endoplásmico rugoso y mitocondrias y puede decirse en general que se encuentran mejor adaptados para combatir aquellas bacterias, virus y protozoarios capaces de vivir dentro de las células del huésped (13).

En el mecanismo de la fagocitosis el microorganismo debe adherirse a la superficie del polimorfo nuclear o del macrófago, un mecanismo mediado por un reconocimiento bastante primitivo en el que es probable que participen carbohidratos. Una partícula fijada a la membrana del fagocito puede iniciar la fase de ingestión al activar un sistema actomiosínico contráctil que se encarga de emitir pseudópodos alrededor de la partícula en cuestión; a medida que receptores adyacentes se fijan en forma secuencial a la superficie del microbio, la membrana plasmática del fagocito es traccionada hasta rodear la partícula y encerrarla por completo en un vacuola (fagosoma). Los fenómenos siguientes se suceden rápidamente y en menos de un minuto los gránulos citoplásmicos se fusionan con el fagosoma para liberar su contenido alrededor del microorganismo aprisionado que es sometido a toda una batería de sustancias microbicidas (13).

* El siguiente esquema muestra la fagocitosis:



Cita: ROITT I. Fundamentos de inmunología. 7a. ed., Médica Panamericana, España, 1994, pág. 18.

EL COMPLEMENTO Y SU ACTIVACION.

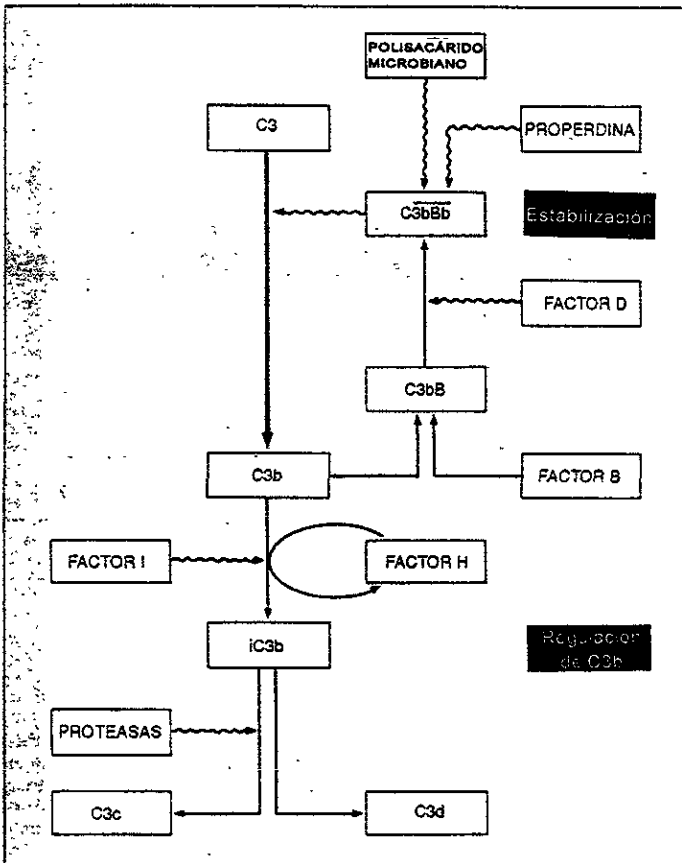
Complemento es el nombre dado a un complejo grupo de unas veinte proteínas que constituye uno de los sistemas enzimáticos en cascada del plasma. Estos sistemas produce una respuesta rápida y muy amplificada a un estímulo desencadenante mediada por un fenómeno en cascada, donde el producto de una reacción es el catalizador enzimático de la siguiente.

El componente más abundante y de mayor importancia es C3 que se encuentra en el plasma en una concentración de aproximadamente de 1.2 mg/ml (13). Pues la mayoría de los efectos biológicos importantes son mediados por este componente y de los componentes terminales (C5 a C9). Sin embargo, el orden para servir sus fusiones biológicas, C3 y C5 a C9 deben primero ser activas o por la vía clásica o por la alterna. (6) En circunstancias normales, un enlace tioéster interno en el C3 se activa muy lentamente por reacción con agua o con trazas de una enzima proteolítica plasmática para formar un compuesto intermediario reactivo (C3b o una molécula funcionalmente similar C3i). En presencia de magnesio, la molécula en cuestión puede formar un complejo con otro componente del complemento, el factor B, que luego es desdoblado por una enzima plasmática normal (factor D) para producir C3bBb, este tiene una nueva actividad enzimática importante: es una convertasa del C3 que puede desdoblar el C3 para generar C3a y C3b (13).

Ciertos microorganismos pueden activar la convertasa C3bBb y generar grandes cantidades de productos del desdoblamiento del C3 al estabilizar la enzima sobre sus superficies (ricas en carbohidratos), protegiendo así el C3b del factor H. Otra proteína, la properdina, actúa sobre esta convertasa fijada y la estabiliza aún más.

A medida que el C3 es desdoblado por la enzima fijada a la membrana bacteriana, modifica su conformación, por lo que el enlace tiolester interno potencialmente reactivo queda expuesto y se une en forma covalente a grupos hidroxilo o amino de la superficie celular microbiana. Esta serie de reacciones provocada directamente por los microorganismos que lleva a la degradación del C3 recibe nombre de vía alterna de la activación del complemento (13).

El siguiente esquema muestra la activación microbiana de la vía alterna del complemento:

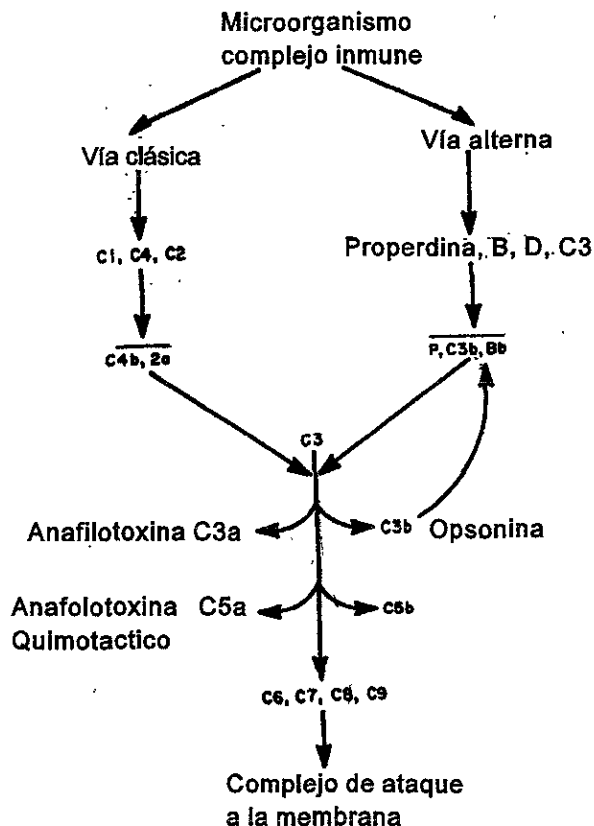


La cascada del complemento se da como sigue: el reclutamiento de una molécula de C3b en el complejo enzimático C3bBb genera una convertasa del C5 que se fragmenta en C5a y C5b en donde se fijará C6 y C7 y esta unión tendrá una afinidad por la cadena peptídica beta del C8, finalmente se une el C9 y así se forma un canal que atraviesa la membrana, totalmente permeable al agua y los electrolitos por lo que, debido a la alta presión coloidosmótica intracelular, se produce un ingreso neto de sodio y agua a la célula bacteriana que con frecuencia ocasiona su lisis (13).

El complemento tiene funciones biológicas que pueden ser agrupadas en tres formas:

1. reacciones de adherencia, las células fagocíticas poseen receptores para el C3b y el iC3b que facilita la adherencia de los microorganismos tapizados de C3b a la superficie celular.
2. fragmentos con actividad biológica, el C3a y el C5a actúan directamente sobre los fagocitos, en especial los neutrófilos, para estimular el importante aumento del consumo de oxígeno asociado con la producción de metabolitos del oxígeno y para incrementar la presencia de los receptores de superficie que reaccionan con C3b e iC3b.
3. lesiones de la membrana, la inserción del complejo de ataque en la membrana de una célula puede producir la lisis celular, pero el complemento presenta una relativa ineficacia para lisar la membrana celular de las células del hospedero (autólogas) debido a la presencia de proteínas de control (13).

En este esquema se muestran la vía alterna y la vía clásica



Cita: HOLBROOK P. *Textbook of pediatric critical care*. W.B. Saunders Company. U.S.A. 1993, pág 43.

Por otro lado cuando se produce una infección las proteínas plasmáticas denominadas proteínas de fase aguda experimenta un notable aumento. Ciertos productos microbianos como las endotoxinas estimula la liberación de interleucina 1, un pirógeno endógeno con capacidad para incrementar nuestras defensas generales al aumentar la temperatura corporal y se produce también interleucina 6 (13).

Una propiedad importante de la proteína C reactiva es su capacidad de unión dependiente de calcio, a varios microorganismos que contienen fosforilcolina en sus membranas y el complejo formado activa el complemento por la vía clásica. Esto trae como consecuencia el depósito de C3b sobre la superficie del microorganismo, por lo que se opsoniza para poder adherirse a los fagocitos (13).

INMUNIDAD ESPECIFICA

Nuestros adversarios microbianos poseen notables propiedades de mutación para desarrollar estrategias que superen nuestras defensas inmunológicas innatas. Por eso el organismo necesita crear mecanismos de defensa que pueda ajustarse en forma individual a cada uno de estos microorganismos, sin tener en cuenta su número. De este modo el organismo debe producir cientos de miles, o aún millones de moléculas adaptables con sitios de reconocimiento diferentes. Esta molécula adaptadora se conoce como anticuerpo.

En la vía clásica, el complejo antígeno-anticuerpo compuesto de IgG o IgM activa el primer componente del complemento (C1). C1 es un complejo trimolecular compuesto de C1q, C1r y C1s. Es el C1q que une a la porción Fc de la molécula de inmunoglobulina y también como un derivado activo C1r, el cual prende activo al C1s. Activado el C1s, se unirá al C4 y C2, y la larga unión de productos de cada combinación para formar la vía clásica C3-enzima de unión, C4b, 2a (6).

El anticuerpo se une al complemento por la vía clásica, entonces el anticuerpo unido a un microorganismo se fija a la primera molécula de la secuencia del complemento denominada clásica, el C1q, éste se asocia con otras dos subunidades, C1r y C1s, que es estabilizado por calcio. El próximo componente de la cadena, el C4, se une al C1; el C4 se fragmenta en C4a y C4b que se une al complejo anticuerpo-C1 o a la superficie del microorganismo (13).

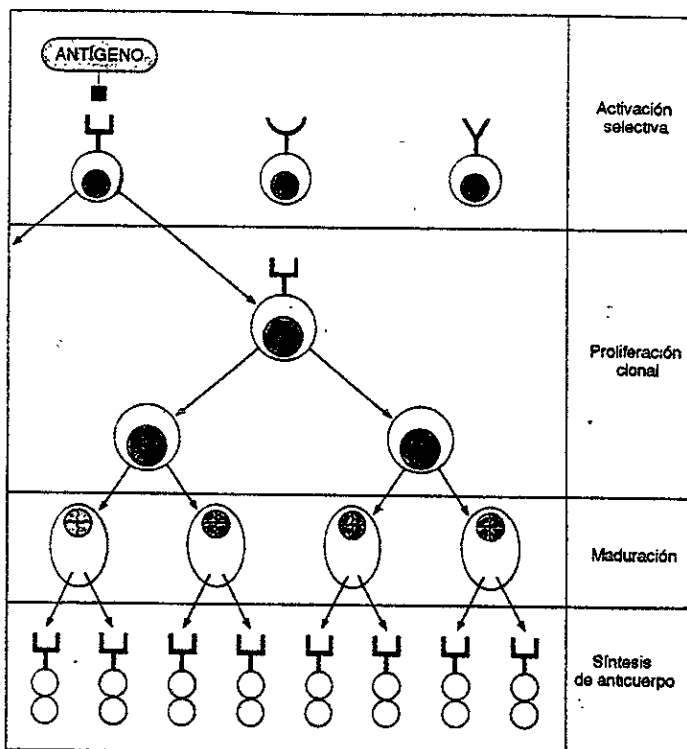
En presencia de magnesio el C2 puede formar complejo con el C4b y pasar a ser un nuevo sustrato para el C1s; el producto resultante C4b2b presenta la actividad vital del C3 convertasa requerida para activar el C3.

Si se agregan pequeñas cantidades de anticuerpo el fagocito se activa, esto ocurre por reconocimiento de dos o más moléculas de anticuerpo ligadas al microorganismo, por medio de receptores especializados sobre la superficie celular (13).

Las moléculas dentro de los microorganismos que evoca y reaccionan con los anticuerpos se denominan antígenos (13).

Basados en las ideas de Jerne y Burnet en la actualidad se sabe que los anticuerpos son formados antes de siquiera ver el antígeno, y que son seleccionados por él.

El esquema muestra la selección clonal :



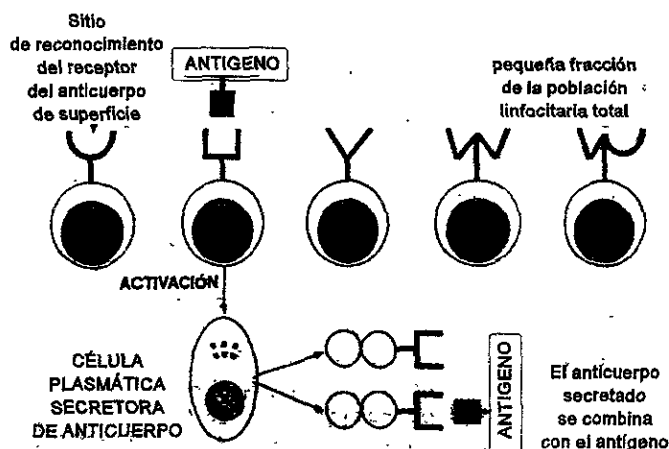
Cita: ROITT I. *Fundamentos de inmunología*. 7a ed., Médica Panamericana. España. 1994. pág 35.

El sistema funciona de la siguiente manera: cada linfocito de un subtipo denominado linfocito B, por diferenciarse en la médula ósea, es programado para formar uno y sólo un anticuerpo, y coloca este anticuerpo sobre su superficie externa para actuar como receptor. Cada linfocito presenta una cantidad de moléculas de anticuerpo de orden de diez a la cinco sobre su superficie.

Cuando un antígeno penetra en el organismo, es confrontado con un conjunto deslumbrante de linfocitos, cada uno con un anticuerpo diferente, con su sitio individual de reconocimiento (13).

El antígeno sólo se une a los receptores con los que se acopla en forma adecuada. Los linfocitos cuyos receptores están ligados a antígenos reciben una señal desencadenante y se desarrollan las células plasmáticas formadoras de anticuerpo, y dado que los linfocitos están programados para formar un único anticuerpo, el secretado por la célula plasmática será idéntico al que actuó originalmente como receptor del linfocito, es decir se unirá bien al antígeno. De esta manera, el antígeno selecciona los anticuerpos que lo reconocen en forma eficaz (13).

El siguiente esquema muestra como se activan los linfocitos ante el antígeno:



Los linfocitos que han sido estimulados por el contacto con el antígeno sufren ondas sucesivas de proliferación para crear un gran clon de células plasmáticas capaces de producir anticuerpos del tipo para el que fue programado el linfocito original. Por este sistema de selección clonal pueden producirse las concentraciones de anticuerpo necesarias para combatir la infección (13).

Dado que el clon de proliferación requiere tiempo para alcanzar una cantidad suficiente, por lo general pasan varios días antes de que puedan detectarse anticuerpos en el suero luego del primer contacto con el antígeno. Los anticuerpos de reciente formación son una consecuencia de la exposición al antígeno, por lo que se habla de respuesta inmunológica adquirida (13).

Es lógico que el mecanismo inmunológico alertado por el primer contacto con el antígeno conserve algún sistema de memoria que le permita que la respuesta ante cualquier exposición subsecuente sea más rápida y de mayor magnitud, así la respuesta secundaria es más rápida y abundante en anticuerpos (13).

El establecimiento de la memoria por parte de un organismo no confiere protección contra otro microorganismo no relacionado, por lo tanto la inmunidad adquirida presenta especificidad y el sistema inmunológico puede diferenciar en forma específica entre dos microorganismos. El fundamento radica en la capacidad de los sitios de reconocimiento de las moléculas de anticuerpo para distinguir entre antígenos (13).

PAPEL DEL ANTIGENO

El término antígeno se utiliza en dos sentidos, primero para describir a una molécula que genera una respuesta inmune y segundo una molécula que reacciona con anticuerpos o linfocitos T imprimados, independientemente de su capacidad de generarlos (13).

La parte de las porciones hipervariables sobre el anticuerpo que hace contacto con el antígeno se denomina el paratope, y la porción del antígeno que está en contacto con el paratope se designa epitope.

Durante mucho tiempo se ha sabido que los antígenos desnaturalizados tienden a desencadenar mayores reacciones cutáneas mediadas por los linfocitos (hipersensibilidad de tipo retardada) que la proteína nativa. En la actualidad se dispone de evidencias que sostienen que las proteínas exógenas solubles necesitan ser procesadas metabólicamente de alguna manera por las células presentadoras de antígeno antes de poder ser reconocidas por los linfocitos T helper.

En la actualidad se sostiene que los antígenos proteícos solubles exógenos son captados por endocitosis por las células presentadoras de antígeno, y que dentro del endosoma sufren un desplegamiento y una proteólisis limitada antes de fusionarse con una vesícula que contiene moléculas del CMH de clase II y retornar a la superficie para su presentación a los linfocitos T (13).

En apariencia los péptidos antigénicos preprocesados agregados a células presentadoras de antígeno se unen directamente a sitios desocupados de las moléculas del CMH superficiales, ya sea de clase I o de clase II, para formar un complejo capaz de estimular los linfocitos T.

Los antígenos proteícos enteros que deben sufrir un procesamiento intracelular antes de asociarse con las moléculas del CMH son tratados por mecanismos diferentes. Los antígenos exógenos adquiridos por las células presentadoras de antígeno del entorno extracelular son procesados por una vía endocítica y por lo general se asocian a moléculas clase II (13)

Los anticuerpos combaten microorganismos y sus productos en los líquidos tisulares extracelulares donde se encuentran en su forma nativa. Por esto es obvio que el hospedero se beneficia con la capacidad del receptor del linfocito B de reconocer epítopes sobre las moléculas nativas.

Los linfocitos T, ya sean citotóxicos o productores de linfocinas cumplen una función diferente, deben buscar y fijarse a las células infectadas y realizar su acción efectora cara a cara con el blanco. Primero, las moléculas del CMH informan al linfocito T efector que se enfrenta a una célula. Segundo, el linfocito T no ataca una célula no infectada sobre cuya superficie se haya ubicado aleatoriamente una molécula microbiana entonces se necesita que la célula infectada exprese al antígeno microbiano sobre su superficie en una forma diferente de la molécula nativa.

Los linfocitos responden a tres tipos diferentes de antígenos:

1. Antígeno tipo 1 independientes del timo: ciertos antígenos como los liposacáridos bacterianos, en concentraciones suficientemente elevadas, tienen la capacidad de activar en forma policlonal a una porción sustancial del pool de linfocitos B, es decir sin referencia a la especificidad de antígeno de las reacciones hipervariables del receptor de superficie.
2. Antígeno tipo 2 independientes del timo: ciertos antígenos lineales que no son degradados con rapidez en el organismo y que presentan un determinante repetido adecuadamente espaciado, por ejemplo ficol, también son independientes del timo en su capacidad de estimular directamente a los linfocitos B sin la necesidad de involucrar a los linfocitos T. En general los antígenos independientes del timo dan origen a respuestas con predominio de IgM.

3. Antígenos dependientes del timo, colaboración de los linfocitos T helper: los antígenos no pueden cumplir con los requerimientos moleculares para la estimulación directa; pueden ser univalentes respecto a la especificidad de cada determinante, ser degradado con facilidad por células fagocíticas y carecer de mitogenicidad. Si se unen a receptores de linfocitos B se mantienen en la superficie al igual que un hapteno (molécula pequeña que se une al receptor del linfocito B pero carece de la capacidad de estimular la producción de anticuerpos a menos que se acople a una proteína transportadora), sin desencadenar la reacción del linfocito B (13).

Así los linfocitos T helper que cooperan con los linfocitos B y los capacita para responder al hapteno proveyendo alguna señal adicional es dada por el transportador (13)

PRIMERAS INTERLEUCINAS QUE INTERVIENEN.

INTERLEUCINA 1.

Los macrófagos en reposo o los monocitos circulantes producen relativamente poca IL1, pero cuando se estimulan, los macrófagos y algunas de sus líneas celulares secretan mucho más IL1. Aun no se aclara los factores que regulan la secreción de IL1, pero el daño celular puede ser la causa del aumento de la liberación de IL1; es factor sin restricción genética ni especificidad inmunológica que con frecuencia es activo en líneas de especies, como la mayor parte de la citocinas, es un factor muy poderoso con actividad a bajas concentraciones (14).

En los efectos de la proliferación y función de los linfocitos T y B, esta es menos eficaz para aumentar la proliferación de linfocitos T periféricos inducida por antígenos que los linfocitos medulares.

Por el contrario, aumenta la producción de linfocinas por linfocitos T periféricos a un grado mayor que la producción por timocitos medulares. Esta también aumenta la producción de factor estimulante de colonias, IL2 y factores quimiotáxicos, por los linfocitos T, todos los cuales tienen efecto biológicos propios. Quizá el tipo de respuesta aumentada por la IL1 esta en función del grado de diferenciación de las células blanco, puesto que los timocitos medulares menos maduros cuentan con una capacidad de proliferación mayor que los linfocitos mas diferenciados, que muestran mas funciones reguladoras y secretoras.

La estimulación antigénica de los linfocitos requiere células accesorias histocompatibles, como los macrófagos. Se debe enfatizar que la IL1 por sí sola no puede reemplazar este requerimiento para la presentación antigénica por macrófagos autólogos o singénicos. Los linfocitos agotados de marófagos no puede ser activados por antígenos aunque se suplementen con IL1. Para obtener una activación linfocítica detectable se requiere la interacción macrófago linfocito dependientes de contacto celular y la segunda señal amplificadora de la IL1.

Los efectos de la IL1 sobre el linfocito B sugiere que promueve en forma directa la producción de anticuerpos por éstos. Mas tarde se mostró que podría aumentar en forma indirecta las respuestas de anticuerpos al mejorar la funciones de las células T cooperadoras.

Los efectos en células no linfocíticas, en las cuales favorece el crecimiento y actividades funcionales, se manifiestan en las reacciones inflamatorias agudas y crónicas, como fiebre, elevación de las proteínas de la fase aguda, resorción del cartílago y hueso, caquexia, leucocitosis cifras altas de neutrófilos y cambios de valores de metales plasmático, se sabe que estos efectos son a concentraciones elevadas y a concentraciones bajas es mediador de inflamación.

También se sabe que los mediadores derivados de los leucocitos llamados pirógeno endógeno se encargan de inducir la producción de prostanglandina por células cercanas al centro hipotalámico de la fiebre y provocar así fiebre, que sirve como mecanismo de defensa del huésped al interferir con el crecimiento viral, bacteriano y quizá de células tumorales (14).

La IL1 tiene muchas semejanzas con hormonas u otros mediadores, como el interferón, ya que afecta muchos tipos de células y a los leucocitos. Si bien en la actualidad se cree que todas las células afectadas por la IL1 participan en forma indirecta o directa en la inflamación, la cicatrización de las heridas, es posible que también intervenga en el desarrollo normal de procesos homeostáticos (14).

INTERLEUCINA 2:

Origen celular de la interleucina 2.

Los linfocitos T maduros, producen IL2. Aunque las células aisladas frescas no parecen contener o liberar IL2 intracelular en forma espontánea, diversos estímulos en las células como leptinas y antígenos inducen la liberación.(14) Estos datos sugieren que la fuente usual de la actividad IL2 es la célula cooperadora clásica que promueve la generación de células formadoras de anticuerpos. Al contrario de los resultados obtenidos parece ser que en el hombre ambas subpoblaciones de células T maduras (cooperadoras y citotóxicas-supresoras) pueden producir grados importantes de actividad IL2. En fechas recientes se demostró que es posible inducir la secreción de IL2 en un subconjunto de linfocitos granulosa grandes. Estudios con células malignas apoyan firmemente el origen de IL2 en células T; al contrario de estos datos positivos en las líneas de células T, no se han encontrado que las células B o con características de macrófagos, liberen IL2.

En el estímulo para la liberación de IL2 por las células que la producen, participan tres señales: interacción de lectina o antígenos con membranas celulares e IL1.

La IL2 purificada no tiene efectos directos en la producción de anticuerpos o la respuesta citotóxica, en tanto que el análisis de la proliferación timocítica estimula el desarrollo de las células T maduras (portadoras de receptores para IL2). Estas observaciones, aunadas a la información obtenida con IL2 de clonas, demuestran que la principal función directa de este factor mitógeno derivado de la célula T es estimular su proliferación (14).

Adquisición de la respuesta a IL2.

Se necesita una señal inicial proporcionada por la presentación de lectina o antígeno a las células T por las accesorias para activar la respuesta IL2 en las células T. Se deduce que los antígenos y las lectinas son mitógenos para las células T, porque hace que éstas liberen y respondan a un mitógeno específico para las mismas, IL2.

El desarrollo del estado de respuesta IL2 es un resultado directo de la aparición de ciclos de unión específicos para IL2 en la membrana de las células T activas, que satisfacen todos los criterios de los receptores hormonales. Estos resultados apoyan la conclusión de que los efectos biológicos de IL2 se inician a través de la unión con un receptor específico. Esta interleucina puede tener funciones independientes de la regulación del crecimiento que se amplificarían por la capacidad de IL2 para expandir considerablemente el fondo común de las células productoras de interferón gama (14).

Se ha demostrado en experimentos en ratones y en el hombre, que IL2 purificada aumenta las respuestas asesinas naturales. Estos resultados apoyan que IL2 purificada puede funcionar como modificadora de la respuesta inmunitaria; consideradas en conjunto, es probable que IL2 sea un regulador esencial de la reactividad inmunitaria y pudiera ser útil sola o combinada con agentes más específicos para el tratamiento de síndromes de inmunodeficiencias o de respuestas inmunitarias aberrantes (14).

DINAMICA.

La dinámica de la respuesta inmune tiene como finalidad la protección del individuo ante el medio ambiente, para poder mantener la homeostasis, esto se realiza identificando lo propio de lo no propio por medio del Complejo Mayor de Histocompatibilidad.

Cuando un individuo encuentra a un antígeno, que puede ser un microorganismo o una sustancia química o no química y este logra penetrar las barreras de protección como la piel (con sus ácidos grasos) o las mucosas con sus recubrimientos o los ojos que en sus lágrimas tiene una sustancia bactericida muy potente (lisozima), se activa el sistema inmune con su respuesta inespecífica por medio de la inflamación y la fagocitosis.

Esta respuesta primariamente está constituida por el proceso inflamatorio que entre otros intervienen los polimorfonucleares, complemento con la vía alterna y macrófagos, además el interferón, las proteínas de fase aguda y las células NK entre otros, todos estos mecanismos reconocen al agente extraño. Esta respuesta es parte activa de la inflamación que conlleva el dolor, el rubor y el calor lo que habla de un daño tisular en términos generales.

Al principio de la inflamación inmediata los PMN llegan al sitio de acción por medio de la diapédesis para fagocitar al antígeno; la fagocitosis es un proceso que tiene cuatro pasos:

1. Es el acercamiento del antígeno a la membrana celular
2. Es la formación de la vacuola o fagososma
3. Es la formación del fagolisosoma en donde se vierten sobre el antígeno las enzimas lisosomales
4. Es la destrucción del antígeno, después de este paso, se eliminan los desechos del microorganismo y la célula vuelve a su estado normal.

Este mecanismo en primer lugar es mediado por receptores de la membrana celular de PMN, para poder recibir al antígeno y después poder ir encerrando al antígeno por la capacidad que tiene la membrana de formar pseudópodos alrededor de la partícula por medio de sus receptores, hasta rodearla por completo; esta es la formación del fagososma.

El paso siguiente es la formación del fagolisosoma, en donde los gránulos citoplasmáticos, que contienen enzimas microbicidas como la mieloperoxidasa, lisosima, lactoferrinas e hidrolasas ácidas se vierten sobre el antígeno para eliminarlo. Luego volverá a su estado normal la célula PMN.

El movimiento celular hacia el antígeno se lleva a cabo por la quimiotaxis, que es un movimiento positivo hacia un estímulo químico, en este caso el microorganismo. Las sustancias que actúan como quimioatrayentes son: C5a, las prostaglandinas, linfocinas y derivados de monocitos.

En esta respuesta inespecífica el complemento actúa sin que la presencia de un anticuerpo específico sea necesaria.

Se desencadena la cascada hasta obtener C3b que es la molécula opsonizante, esto es que se une al antígeno para estimular la fagocitosis porque la hace ser más susceptible a este mecanismo. La properdina actúa para estabilizar el complejo C3b, Bb.

En caso de que esta respuesta inespecífica no sea efectiva para evadir al microorganismo, éste penetra y se va a ganglios linfáticos en donde se activa la respuesta adaptativa o específica, pues hay gran cantidad de linfocitos y macrófagos, que se activarán para eliminar al antígeno.

La respuesta específica involucra la producción de anticuerpos específicos y únicos para cada tipo de antígeno.

Esto se basa en la teoría clonal, que dice que en el embrión se desarrolla el reconocimiento del antígeno por la mutación al azar y da la capacidad de producir anticuerpos contra cualquier sustancia no propia presente en el cuerpo, ya que en el estado embrionario se destruyen los anticuerpos contra lo propio y solo quedan los anticuerpos contra lo no propio; entonces todas las células de un clon sintetizan un anticuerpo específico con una secuencia diferente de aminoácidos respecto a los demás clones.

La parte del antígeno que se unirá al anticuerpo se nombra epítope, estos son numerosos y variados y solo se unirá al anticuerpo en el paratope que sea idéntico a él. Los anticuerpos son formados a partir de una célula plasmática, que proviene de un linfocito B, el cual tiene los anticuerpos en su membrana celular; al ser estimulados por el antígeno estas células maduran rápidamente a células plasmáticas y producen una gran cantidad de anticuerpos específicos para ese antígeno.

Este proceso se lleva a cabo cuando el macrófago, que es la célula presentadora del antígeno, lo ha procesado por medio de la fagocitosis, y lo expresa en su membrana celular, entonces lo presenta al linfocito T cooperador, que es llamado así por tener un receptor CD4 que es parte del CMH clase II, y se une el macrófago a este linfocito por medio del receptor TCR y es activado, así se llama linfocito T activado.

La interleucina que se produce en este paso, es la generada por el macrófago para activar al linfocito T y es la IL1, éste ya activado produce la IL2 para activar a las clonas de linfocitos B.

El complemento se activa por la vía clásica en esta respuesta, y actúa en la presencia de un complejo antígeno-anticuerpo que está compuesto por IgG o IgM y así se activa al primer componente del complemento C1.

La respuesta específica es pasiva o activa. En el caso de la respuesta activa el organismo produce los anticuerpos; en la respuesta pasiva se le administran al individuo los anticuerpos preformados.

En la cooperación T-B se encontrará que hay dos tipos de antígenos: los antígenos T dependientes que involucran a las células B, T y macrófagos, esta respuesta se activa por la diversidad. Los antígenos T independientes que activan a las células B y macrófagos directamente para producir anticuerpos y esta relacionado con la homogeneidad de los antígenos, es decir, que sean repetitivos.

Este tipo de respuesta tiene memoria, entonces la producción de anticuerpos puede ser inmediata, o llevar alrededor de 72 horas, tiempo en el que las células se reproducen. Cuando el agente invasor ya ha sido eliminado la cantidad de anticuerpos baja, porque ya las células no están estimuladas por un agente extraño para producir los anticuerpos específicos.

La memoria permanece y el individuo podrá reaccionar de manera mas rápida y en mayor cantidad de anticuerpos en una segunda infección para poder proteger su integridad ante el medio ambiente.

CAPITULO II

CITOCINAS.

LAS CITOCINAS COMO MEDIADORES INMUNES

El término citocina es empleado en un sentido amplio para designar un gran número de factores polipeptídicos que son sintetizados prácticamente por cualquier tipo celular (25). Se denomina genéricamente citocinas al conjunto de proteínas de bajo peso molecular, a menudo glicosiladas y generalmente monoméricas, que sintetizan las células del sistema inmune (y otras) en respuesta a los patógenos o a sus productos, o a otras señales relacionadas. Dentro de este nombre se agrupan las proteínas llamadas linfocinas, monocinas, quimocinas, interleucinas, interferones y factores estimuladores de colonias. Estos nombres hacen referencia al origen (linfocitos, monocitos) o función de las citocinas (quimiotaxis, inhibición viral, hematopoyesis) (10). En el contexto inmunológico se han reconocido diversas citocinas que ocasionan diversos efectos. Las citocinas mas esenciales que amplifican las ramas aferente y eferente de la respuesta inmunológica, es decir, interleucina 1, interleucina 2 e interferones. Estas citocinas que actúan en secuencia, sirven como señales secundarias endógenas, que junto con los antígenos, amplifican con rapidez los mecanismos de defensa locales y sistemáticos del hospedero que incluye macrófagos, linfocitos y otros tipos de células (14).

PROPIEDADES GENERALES DE LAS CITOCINAS:

Las citocinas se producen durante la respuesta inmune. Su secreción es breve y autolimitada. Tienen a menudo múltiples efectos sobre la misma célula blanco que suelen ser redundantes e influyen en la síntesis de otras citocinas y sobre su acción. Como otras hormonas polipeptídicas, inician su acción uniéndose a receptores específicos en la superficie celular y funcionan de manera autócrina, parácrina o endócrina (25).

El RNAm para algunas de esas citocinas (IFN beta y gamma, FEC-GM, FEC-G), tiene extremadamente corta vida media (menos de 30 minutos), mientras que la vida media de las otras (IL1 beta, IL 2,3,4, FNTalfa) son largas (1 a 2 horas) (7).

Esa corta vida media ha sido atribuida a la presencia de una región poli (UAUU) entre la región 3' sin traducción de su RNAm, las cuales da el mensaje citocina susceptible para las nucleasa celulares, así permitiendo la producción de citocina para ser fuertemente controlado. Otros niveles de control incluyen la producción de inhibidores de citocinas y de la liberación de formas solubles de receptores de citocinas (7).

El siguiente cuadro menciona las características de las citocinas:

Citocina	Estructura	Célula de Origen	Célula de Diana	Función
IL-1 alfa IL-1 Beta	Monómero, 18 KD	Macrófago Epiteliocitos	Linfocitos T. Macrófagos Hipotálamo	Inducción de fiebre Activación de linfocitos T. Activación de Macrófagos
IL-6	Monómero, 28 KD	Linfocitos Macrófagos	Linfocitos T Linfocitos B Hepatocitos	Activación de células T. Activación de células B. Activación de la fase aguda
IL-8			Neutrófilos (Linfocitos)	Quimiotaxis Inducción de las moléculas de adhesión Activación
IL-2	Monómero, 17 KD	Linfocitos T T h 1	Linfocitos T,B N K, monocitos	Activación y crecimiento de linfos T, B, NK y macrófagos
F N T alfa	Homotrimer, 17 KD	Macrófagos Linfocitos Th1 NK Mastocitos Hepatocitos	Fagocitos Endoteliocitos Linfocitos T, B, y NK	Inflamación Local Activación del endotelio/ Linfocitos Inducción de fiebre Activación de la fase aguda

Cita: REGUEIRO J., LOPEZ LARREA C. Biología y Patología del sistema inmune.2a ed., Médica Panamericana, Madrid,1997, pág 98-100.

Para ejercer su función las citocinas necesitan unirse a receptores de membrana en las células diana. Estos receptores son glicoproteínas de membrana, compuestas generalmente por varias subunidades, las cuales a menudo, son compartidas por más de un receptor, cuya función es transmitir las señales de activación al interior celular (10).

Además de estos receptores de membrana, hay dentro del suero grandes cantidades de receptores solubles para distintas citocinas, con la misma afinidad de unión por su ligando que los receptores de membrana. Posiblemente la función de estos receptores solubles sea la de regular negativamente la propia actividad de las citocinas en la respuesta inmune (10).

FACTOR INHIBIDOR DE LA SINTESIS DE CITOCINAS.

Estudios en ratones han sugerido que dos subpoblaciones de células T CD4+, TH1 y TH2, puede ser distinguidas para el diseño de citocinas que ellas producen.

Seguendo la activación de las células TH1, secretan IL2 e IFN gamma mientras que las células TH2 secretan IL4 e IL5 (7).

El INF gamma ha sido encontrado para inhibir la respuesta de las células TH2 y un producto de ellas ha recientemente sido descrito los cuales inhibe la producción de citocinas por activación de las células TH1. Este inhibidor ha sido recientemente clonado y nombrado IL10 (7).

Los análisis secuenciales revelaron una secuencia hidrofóbica característica de productos secretados y una región 3' sin traducción conteniendo las secuencias ricas en AU notados en muchos otros RNAm de citocinas asociados con el control y estabilidad del mensaje (7).

FUNCIONES DE LAS CITOCINAS.

1. Mediadores de la inmunidad en el individuo.
2. Reguladores de la activación, proliferación y diferenciación linfocitaria.
3. Reguladores de la inflamación.
4. Estimuladores de la proliferación y diferenciación de los leucocitos inmaduros (25).

Las citocinas son extremadamente potentes, actuando generalmente a muy bajas concentraciones, con una gran afinidad de unión a sus receptores en las células diana. Por lo general, cada citocina puede ejercer más de una acción y con frecuencia sobre distintos tipos celulares. Las citocinas tienen preferentemente una acción local, tanto autocrina como paracrina, más que la acción endocrina sobre dianas alejadas del lugar de síntesis (10).

CITOCINAS QUE MEDIAN LA INMUNIDAD.

En esta función participa el factor de necrosis tumoral, las interleucinas 1 y 6 y las quimocinas (25), además se mencionaran las otras citocinas de importancia en la respuesta inmune.

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL.

Es el principal mediador de la respuesta a componentes bacterianos activos (lipopolisacáridos o endotoxina) de gram negativos.

Es producido por mononucleares, linfocitos T activados, linfocitos T asesinos (NK) y células cebadas. Su síntesis se incrementa por el interferón gama. Tiene dos receptores solubles diferentes que se encuentran en la mayoría de las células (25).

A concentraciones bajas actúa de manera local en la inflamación, como un regulador paracrino y autocrino de los leucocitos y células endoteliales. A concentración intermedia produce efectos sistémicos ante infecciones bacterianas como las causadas por pirógeno endógeno; aumenta la síntesis de interleucina 1 y 6, de proteínas de fase aguda y del sistema de coagulación, primero alterando el balance de actividad procoagulación y anticoagulación del endotelio vascular y suprime actividad de la médula ósea y produce caquexia. A concentraciones elevadas produce choque séptico y coagulación intravascular diseminada (CID), disminuye la perfusión tisular por depresión miocárdica y el tono del músculo liso vascular y causa alteraciones metabólicas como hipoglucemia (25). Los efectos del FNT son críticos para la respuesta inflamatoria ante microbios sus principales acciones ya se mencionaron arriba, pero además, otra acción es la de pirógeno endógeno que actúa en las células de la región del hipotálamo las cuales inducen fiebre, la cual es en respuesta a el FNT o a la IL1, mediados por las prostaglandinas (1). En las sepsis por bacterias gram negativas cantidades masivas de FNT son producidas y las concentraciones en suero son muy grandes. Los anticuerpos neutralizantes del FNT pueden prevenir la muerte implicando estas citocinas como un mediador crítico de la sepsis o endotoxinas del shock (1).

El FNT alfa es el principal iniciador de la respuesta inflamatoria (una respuesta innata inducida), ya que actúa sobre los vasos sanguíneos de la zona infectada, provocando un incremento del diámetro y la permeabilidad vascular, permitiendo con ello la acumulación de inmunoglobulinas, complemento y otras proteínas sanguíneas.

Por otro lado, el FNT alfa también induce la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio, facilitando la unión de leucocitos circulantes y la migración de éstos al interior del tejido infectado (proceso conocido como extravasación) bajo la dirección de los gradientes quimotácticos (anafilotoxinas, péptidos formilados, quimiocinas) (10).

IL6

Es producida por mononucleares, células endoteliales y fibroblastos en respuesta a IL1 y FNT o infección bacteriana, aunque no causa trombosis ni daño tisular. Produce proteínas de fase aguda como fibrinógeno y factor de proliferación de linfocitos B activados (25).

La IL6 es una citocina multifactorial producida por varias células. Esta citocina no sólo actúa sobre las células B, también en células hematopoyéticas, hepatocitos e induce hematopoyesis, como también en la fase de reacción aguda.

Desde la producción de anticuerpos, hematopoyesis y reacción de fase aguda que son las mayores respuestas de la infección, inflamación y daño tisular, la IL6 puede tener un rol central en los mecanismos de defensa del hospedero, también es relacionado con anomalías como la artritis reumatoide y los mielomas múltiples.

La IL6 fue originalmente identificada como una linfocina derivada de células T que inducen la maduración de células B dentro de células productoras de anticuerpos.

En la respuesta de la fase aguda, puede inducir varias proteínas de esta fase como el fibrinógeno, alfa-1 antiqumotripsina, alfa1 ácido glicoproteína y haptoglobina en una línea celular de hepatoma humano.

Las funciones principales de la interleucina 6, así como de la interleucina 1 y 12, son la elevación de la temperatura corporal (la fiebre es muy beneficiosa, ya que a temperatura elevada la respuesta inmune específica funciona mejor y la tasa de crecimiento de los patógenos se reduce) y el inicio de la respuesta de fase aguda (mediante la cual el hígado comienza a secretar distintas proteínas que facilitan la opsonización de bacterias), aunque también cumplen una función importante como activadores de linfocitos T, NK y B (10).

Los receptores específicos para ésta fueron encontrados para ser expresados sobre células linfoides y no linfoides en concordancia con las propiedades multifuncionales de la IL6. En tejidos normales, el receptor es expresado en hepatocitos y monocitos, sobre células T CD4-/CD8+ como CD4+/CD8- (12).

QUIMIOCINAS:

Son un conjunto de citocinas quimiotácticas producidas por varios tipos celulares (10).

Estimulan el movimiento inespecífico de leucocitos (quimioquinesis) y el dirigido (quimiotaxis). Son producidas por mononucleares, células endoteliales, fibroblastos y megacariocitos y actúa sobre neutrófilos (14).

Son importantes quimioatrayentes de los leucocitos y sus funciones proinflamatorias son independientes de la respuesta inmune adaptativa, proporcionando, de este modo, una respuesta primaria frente a una variedad de estímulos, dentro de los cuales se incluyen los agentes infecciosos. Dentro de este grupo se encuentran, entre otras, la interleucina 8 y el factor activador de plaquetas 4 (10).

La quimiocinas alfa son potentes quimioatrayentes de neutrófilos, pero no de monocitos. Las quimiocinas beta son potentes quimioatrayentes de monocitos y linfocitos, pero no de neutrófilos y algunas de ellas también actúan sobre basófilos y eosinófilos. La quimiocinas sintetizadas, y por tanto las células atraídas, dependen del patógeno, aunque no está claro el mecanismo (10).

IL4:

Es el principal regulador de las reacciones alérgicas. La producen los linfocitos T CD4 y CD8, las células cebadas y los basófilos. En los linfocitos B tienen como función cambiar el isotipo de la cadena pesada de IgE, inhibir las IgG2 e IgG3 y la activación de macrófagos. Es factor de diferenciación-proliferación de linfocitos T, estimulan la expresión de adhesinas endoteliales y el crecimiento de células cebadas (25).

IL5.

Es producida por Th2 y células cebadas; estimula el crecimiento, la diferenciación y la activación de eosinófilos y de manera sinérgica con IL2 y IL4, de linfocitos B (25).

Es el nombre dado a una linfocina de diversas actividades biológicas. Metcalf usó el término de factor estimulante de colonias eosinófilas para describir esta citocina (12).

Se ha demostrado que la IL5 estimula la producción de colonias de eosinófilos e incrementa la supervivencia de eosinófilos en sangre periférica y activa su diferenciación.

La IL5 fué mostrada para incrementar la habilidad de los eosinófilos de sangre periférica humana para lisar anticuerpos de células tumorales e inducir cambios en la polarización, posiblemente asociado con el incremento de citocinesis, como también el incremento de la producción de anión superóxido producido por eosinófilos. En la actividad relacionada con la células B esta linfocina actúa como estimulante para la producción de inmunoglobulinas, como la IgM y la IgG (12).

IL12.

Se produce en linfocitos T, B, monocitos y NK. Su receptor se expresa en células T activadas y NK en las que estimula la diferenciación a TCD4, Th1, CD8 y maduras (25).

IL7:

Puede intervenir en el crecimiento de células B progenitoras, pero no estimula el crecimiento de células B maduras que expresan inmunoglobulinas o para promover la diferenciación de células B precursoras a células B maduras.

Esta interleucina actúa en presencia de la IL12 y también con efectos estimulantes independientes sobre células T maduras; es claro que la IL7 es un mediador potente de células T y sus precursores, implicando que esta involucrada en el desarrollo de células T (12).

IL8:

Estimula un número de funciones en adición a la quimotaxis de neutrófilos humanos *in vitro*, así como de basófilos y linfocitos T y estimula a los basófilos normales y atípicos individuales para liberar histamina.

La IL8 en presencia de citocalinas B, estimula a los neutrófilos a liberar aniones superóxido y enzimas lisosomales.

El receptor es distinto de los receptores de otros factores quimotácticos como IL1 o FNT, se ha identificado sobre neutrófilos humanos. Los receptores de IL8 son rápidamente reciclados y eso puede ser importante para la respuesta quimotáctica de neutrófilos para IL8. Esta citocina puede actuar como un potente mediador en desordenes patológicos donde la neutrofilia y/o infiltración neutrófila ocurre, lo cual sugiere una enfermedad inflamatoria.

La habilidad de IL8 para causar neutrofilia y aumento de la función de neutrófilos puede también proveer ayuda para el tratamiento de pacientes con granulocitopenia y en infecciones severas con antibióticos que no son efectivos (12).

FACTORES DE CRECIMIENTO:

La elaboración de la respuesta inmune supone un gran costo de células. Este descenso en el número celular debe ser repuesto con la mayor rapidez a partir de precursores hematopoyéticos.

Las citocinas son las encargadas de mantener ese número celular, tanto en el crecimiento de células progenitoras inmaduras, comprometiéndolas en la formación de un determinado linaje celular, como en la estimulación de la proliferación de células maduras capaces de enfrentarse al antígeno (10).

Las citocinas encargadas de estimular la hematopoyesis, llamadas a menudo factores de crecimiento tienen efectos redundantes, esto es, cuanto más inmadura es una célula mayor número de citocinas es capaz de estimularla, potenciando así su maduración y proliferación.

La mayoría de las citocinas conocidas participan de alguna forma en la hematopoyesis, aunque las que intervienen más activamente son el factor estimulador de colonias granulocito-macrófago (GM - CSF), el Stem cell factor ligando (ligando de c-kit) o factor estimulador de células precursoras, la interleucina 3, el factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF), la eritropoyetina (EPO) y la interleucina 7 (10).

CAPITULO III

RESPUESTA INMUNE EN EL NEONATO.

El sistema inmunológico neonatal tiene la característica fisiológica única de proteger a los niños normales contra algunos patógenos a los que son susceptibles los niños de mayor edad (varicela, sarampión, H. influenzae) mientras que las infecciones por organismos que dan poca patología posteriormente en la vida (bacterias entéricas gram negativas, virus herpes simple, CMV, C. albicans) ocurren en la edad neonatal.

En el momento del nacimiento, el niño pasa desde un medio ambiente relativamente libre de patógenos a uno que contiene una gran variedad de patógenos, bacterias, virus, hongos o protozoarios. El éxito del lactante en su autoprotección contra estos patógenos depende de la capacidad de su sistema inmune para responder a estas agresiones.

Los mecanismos de defensa del recién nacido se pueden dividir en celular y humoral.

INMUNIDAD HUMORAL.

Las inmunoglobulinas son los mecanismos por los que esta mediada la inmunidad humoral específica. Se conoce cinco clases de inmunoglobulinas que se llaman de acuerdo a sus cadenas pesadas : IgG, IgA, IgM, IgD e IgE.

INMUNOGLOBULINA G.

En la vida adulta la IgG es la inmunoglobulina predominante (aproximadamente el 75%). Los anticuerpos contra virus, toxinas bacterianas y las bacterias piógenas encapsuladas son casi en forma exclusiva IgG.

Las moléculas maternas de IgG se transportan de forma activa a través de la placenta y por esta razón los niños recién nacidos tienen iguales niveles o ligeramente superiores a los maternos. La molécula de IgG tiene un punto específico de combinación que le permite unirse a la placenta.

El recién nacido degrada la IgG derivada del paso trasplacentario de la madre, con una vida media de tres a cuatro semanas, es por esto que la IgG materna con un significado biológico pueden estar presentes en la circulación del lactante de 3 a 12 meses, dependiendo de los niveles iniciales de IgG, la duración del efecto protector de los anticuerpos es menor en los lactantes prematuros (3).

El lactante recién nacido a término de una madre normal tiene los anticuerpos IgG del adulto, por esto, los recién nacidos no son susceptibles a las infecciones virales comunes (sarampión, rubéola, varicela) hasta que los títulos de los anticuerpos adquiridos por vía trasplacentaria caigan a niveles sin protección biológica (3).

Al nacimiento, la velocidad de síntesis de IgG es menor que durante la vida adulta. Esta disminución puede continuar durante los meses iniciales de la vida de tal manera que los niveles séricos totales de IgG disminuyen a sus valores mínimos a los tres o cuatro meses, desde esa fecha los niveles séricos de IgG empiezan a elevarse a los títulos normales de los niños (3).

La presentación precoz de la sepsis y meningitis por estreptococo grupo B demuestra la dependencia en el neonato de la transmisión materna de la IgG antiestreptocócica.

INMUNOGLOBULINA M.

La IgM representa el 15 % de la inmunoglobulina normal del adulto. Los anticuerpos de los organismos entéricos gram - negativos, los antígenos de los grupos sanguíneos y algunos antígenos virales son IgM. Dado que la IgM es una molécula grande que no puede pasar con facilidad la placenta, se encuentra muy poca IgM materna en la circulación fetal o neonatal. La ausencia de IgM materna hace que el recién nacido se encuentre sin protección contra las enterobacterias gram - negativas o los virus (3).

La síntesis de la IgM por el feto inicia a las 10 o 15 semanas de gestación (3).

Ocurre poca síntesis de anticuerpo en el útero, dado que el feto está en el medio antigénicamente nulo. La presencia de niveles de IgM mayores de 20 mg / ml al nacimiento sugiere un aumento de la estimulación antigénica in útero (3).

En los casos en que existe infección viral activa, los títulos en el neonato pueden estar elevados en forma persistente. Si la elevación de estos títulos se debe simplemente a una transferencia pasiva de anticuerpos, estos títulos neonatales deberá disminuir con el tiempo en la segunda prueba a las seis semanas de vida (3).

INMUNOGLOBULINA A.

La IgA suma el 10 al 15 % de la inmunoglobulina sérica normal del adulto; es la inmunoglobulina primaria en las secreciones, incluyendo las del tracto respiratorio superior y del tracto gastrointestinal y el calostro. Solamente alrededor del 10 % de la IgA secretoria se deriva del suero, el resto se produce en forma local (3).

La IgA puede detectarse en la superficie de las células fetales B desde las 12 semanas de gestación (3), pero muy poca IgA esta presente en las secreciones séricas durante los dos primeros años de vida (3).

Los lactantes normales tienen niveles séricos detectables de IgA al final del primer mes de vida, pero los niveles del adulto no se consiguen hasta los 10 años (3).

El calostro tiene un alto contenido de IgA secretoria, con niveles máximos de IgA presentes al tercer día postnatal en la leche de madre tanto de recién nacidos a término como prematuros (3).

A diferencia de otras inmunoglobulinas, la IgA es resistente a los efectos proteolíticos del ácido gástrico. La IgA secretoria recubre la mucosa intestinal y previene la adherencia de las bacterias a la superficie de la mucosa e inhibe la invasión de la mucosa por enterobacterias y parásitos (3). Es por esto que la IgA del calostro materno puede jugar un rol en la inmunidad pasiva frente a las enterobacterias (3).

INMUNOGLOBULINA E.

Los anticuerpos IgE no atraviesan la placenta en cantidades significativas. La actividad biológica mas importante de la IgE reside en su participación en la sensibilidad cutánea (3).

INMUNOGLOBULINA D.

Las globulinas IgD no tienen actividad biológica específica conocida. Aunque se encuentra escasa cantidad en la sangre del cordón umbilical de IgD, al menos el 50% de los linfocitos del cordón umbilical contienen IgD en su superficie celular (3).

Cuando estas células son expuestas al estímulo de nuevos antígenos, ellos maduran en linfocitos tipo B funcionantes. Durante este proceso, la presencia de IgD en su superficie disminuye en forma importante (3).

INMUNIDAD REACTIVA.

Inicialmente se creía que el recién nacido era inmunológicamente incompetente; esto es, que el lactante no era capaz de tener respuestas humorales específicas o inmunidad celular. Sin embargo actualmente está claro que tanto el feto como el recién nacido pueden responder normalmente a una amplia variedad de antígenos (3).

Después del nacimiento, el lactante tiene sus primeras experiencias con la mayor parte de los antígenos, y aparecen pronto en circulación los anticuerpos a las enterobacterias y bacterias cutáneas. La presencia de las IgG maternas pueden disminuir la respuesta del neonato para algunos antígenos, contribuyendo al concepto previo de la inmunoincompetencia del recién nacido (3).

INMUNIDAD CELULAR ESPECÍFICA.

Mientras que el recién nacido tiene una inmunidad humoral pasiva importante, en forma de la IgG materna trasplacentaria, la inmunidad celular del lactante depende totalmente de los linfocitos de origen fetal (3).

Al nacimiento, el número absoluto de linfocitos T se aumenta cuando se compara con los niveles del adulto, aunque el porcentaje de linfocitos T es menor que el nivel del adulto; el número de linfocitos B, como se determina con la presencia de los receptores para el C3 se aumenta al nacimiento tanto en números absolutos como en porcentaje. Los niveles del adulto para los linfocitos T y B se encuentran alrededor de los 2 a 3 años de vida (3).

Los niños que son pequeños para la edad gestacional o los prematuros tienen disminución del número de linfocitos T con una disminución equivalente a la respuesta a mitógenos. Los prematuros normalizan su número de linfocitos T alrededor del mes, mientras que los pequeños para la edad gestacional tienen un recuento disminuido de linfocitos T durante los doce meses siguientes después del nacimiento (3).

Los linfocitos neonatales son capaces de producir factor de inhibición de la migración después de la estimulación con linfocitos alogénicos y la producción del interferón es normal después de la estimulación con mitógenos (3).

Debido a la naturaleza privilegiada del útero, los linfocitos circulantes tipo T neonatales son vírgenes; es por esto que el lactante no presenta reactividad cutánea a las pruebas intradérmicas y no tiene producción in vitro del factor de inhibición de la migración para la estimulación antigénica específica. La respuesta del lactante a las infecciones por hongos y por virus es más primaria que secundaria (3).

La ausencia de linfocitos inmunes tipo T puede explicar el aumento de la susceptibilidad del neonato para las infecciones por virus severas y a veces fatales como el CMV y el herpes simplex. Antes de que el niño sea capaz de tener una respuesta de la inmunidad celular exitosa (de los 5 a los 10 días) puede ocurrir la muerte.

Aunque la mayoría de los linfocitos del recién nacido parecen ser normales desde el punto de vista de la calidad, existen algunas evidencias de que ellos pueden tolerar parcialmente algunos antígenos extraños de histocompatibilidad (3).

Bajo ciertas condiciones los lactantes normales pueden no ser capaces de destruir los linfocitos alogénicos que ellos reciben de una transfusión de sangre fresca o plaquetas. Los linfocitos perfundidos pueden atacar a los del lactante y producir una enfermedad de donante versus receptor, la que puede ser fatal (3).

INMUNIDAD HUMORAL.

Dado que el nivel neonatal del C3 de 70 a 110 mg / 100ml, es menor que los valores del adulto de 100 a 200 mg / 100 ml, la capacidad de opsonización del suero del neonato esta disminuida (3).

Debido a que el neonato posee niveles bajos de su propia IgG y sólo esta empezando a ser importante la IgM es necesario otro mecanismo para la opsonización de las bacterias hacia las que el recién nacido no tiene anticuerpos. El sistema de la properdina aporta tal mecanismo opsónico. La velocidad de la fagocitosis mediada por el sistema de la properdina esta controlada por el nivel del factor B (3).

La siguiente tabla muestra las deficiencias del recién nacido:

Niveles de anticuerpo específico	↓ / ↓↓
Complemento (Clásica)	↓
Complemento Alterna)	↓ ↓
Fibronectina	↓
Factores Quimotácticos C5a, C3a) etc.	↓
Proteína C reactiva	↔ / ↓

-
- ↓ ↓ = Decremento
 - ↓ ↓ ↓ = Moderado a severo decremento
 - ↔ = Comparable a un adulto
 - ↑ = Incremento

FUNCION DE GRANULOCITOS Y MONOCITOS.

La función de los granulocitos en los recién nacidos en general es normal. Los monocitos neonatales tienen disminuida la fagocitosis *in vitro*. La respuesta quimiotáctica de los granulocitos neonatales a los estímulos normales puede estar ligeramente disminuida (3).

Las características de los PMN en neonatos y cómo difieren de los del adulto son mostradas en la siguiente tabla:

Características PMN	Recién nacido	Adulto
Rango de neutrófilos	Extremadamente alto	Alto
Pool de almacenamiento de neutrófilos maduros almacenamiento vs circulación	2:1	14:1
Movilidad después de la exposición a factores quimotácticos	Sin cambio	Cambio
Agregación de PMNs	Lento	Rápido
Disgregación	Muy lenta	Rápido
Adherencia	Pobre	Buena
Deformabilidad	Pobre	Fácil

Cita: Op. Cit. pág 100.

Además, la disgregación de PMN y la migración a los tejidos infectados que contienen un foco de infección es marcadamente deprimida (6).

CAPITULO IV

DEFINICION DEL CHOQUE SEPTICO:

El choque séptico es la más severa manifestación de infección y aparece para ser cada vez más común, especialmente en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Esta incidencia es difícil de determinar exactamente porque hay muchas diferentes definiciones de sepsis y esta asociada a complicaciones y por las variantes de las incidencias reportadas para las diferentes poblaciones estudiadas.

Los siguientes signos son comúnmente asociados en la sepsis:

- ◆ taquicardia.
- ◆ alcalosis respiratoria.
- ◆ hiperleucocitosis o algunas veces leucopenia.
- ◆ trombocitopenia o CID.
- ◆ consumo de oxígeno incrementado, elevado metabolismo celular.
- ◆ incremento del requerimiento de insulina.
- ◆ signos de inflamación: incremento de sedimentación, proteína C reactiva y niveles de fibrinógeno elevado.
- ◆ elevación de los niveles de citocina (FNT, IL 1, 6, 8).
- ◆ manifestaciones oftálmicas y/o cutáneas.
- ◆ falla renal, síndrome respiratorio, confusión mental y otras disfunciones orgánicas (11).

Como en otras formas de falla circulatoria aguda, el choque séptico es el mejor descrito como un imbalance entre la demanda de oxígeno y el oxígeno liberado.

Una compleja cadena mediadora ha sido implicada en las tres mayores alteraciones caracterizadas en el choque séptico: difícil extracción de oxígeno, incremento de las necesidades de oxígeno y contractilidad del miocardio alterada. La mortalidad en estados tempranos del choque séptico es generalmente asociado con un profundo colapso cardiovascular (11). Un círculo vicioso de inflamación, isquemia, traslocación y un aumento de la inflamación puede ser significativo para el desarrollo de falla orgánica múltiple siguiendo el choque séptico (11)

Tradicionalmente la sepsis fue atribuida a los efectos destructivos de la invasión de microorganismos, pero recientes mejoramientos en la comprensión de la secuencia inmunológica involucrada, tiene implicación una compleja cadena de mediadores sintetizados por el hospedero (11).

Los niveles de citocinas en sangre son usualmente elevados y eso es relacionado para el pronóstico. Los niveles de IL6 particularmente son correlacionados con la severidad del choque séptico (11).

La medición de las citocinas en sangre pueden ayudar para identificar pacientes más probables para beneficiarlos con las nuevas formas de inmunoterapia. Por ejemplo, un estudio es útil en los altos niveles de IL6 para ayudar a identificar pacientes quienes podrían beneficiarse con anticuerpos anti-FNT.

RESPUESTA CELULAR EN LA SEPSIS:

La exposición a componentes bacteriales como una endotoxina, resulta en la producción de varias proteínas inflamatorias endógenas, citocinas y lípidos mediadores que inician una respuesta inflamatoria.

Varios estudios en animales han identificado citocinas proinflamatorias como un componente importante en la respuesta de defensa del hospedero, en parte por su habilidad para activar leucocitos y neutrófilos en los sitios de inflamación.

En ese respecto los monocitos y los macrófagos derivan el FNT y la IL1 beta y las quimocinas, han sido caracterizados como cruciales para proveer estimulación quimotáctica y/o regulación de la expresión de las moléculas de adhesión y sus ligandos (11).

El principal blanco de las endotoxinas son los monocitos y macrófagos y muchos de los síntomas clínicos observados durante la sepsis son mediados por los macrófagos y las citocinas derivadas de ellos. Varias proteínas presentes en el suero bajo circunstancias normales median la interacción entre endotoxina y monocito/macrófago.

PLAQUETAS:

La CID es una complicación frecuente en pacientes sépticos. En contraste a lo enseñado convencionalmente, es conocido ahora que las plaquetas pueden adherirse específicamente al endotelio cuando son activadas por el FNT alfa, IL1 o la endotoxina (11).

La trombocitopenia en la sepsis puede ser multifactorial, incluyendo decremento de la síntesis y depleción de los mediadores del complejo inmune o adhesión de plaquetas al endotelio intacto, puede ser una de las causas.

En conclusión, la interacción de plaquetas activadas con el endotelio intacto se ve una sobre regulación de la inflamación local y un almacenamiento de neutrófilos. Esta observación subraya el complejo de interacciones entre la activación de la coagulación, neutrófilos, plaquetas y células endoteliales en la sepsis (11)

EFFECTOS LOCALES Y SISTEMICOS:

Una distinción es hecha entre los efectos locales de IL1 y FNT y las consecuencias de sus niveles sistémicos. Si la función de defensa del hospedero es la eliminación de organismos invasores o la destrucción del tejido extraño, la inflamación es el precio de una defensa efectiva.

En una inflamación sistémica grandes cantidades de IL1 y FNT son relacionadas dentro de la circulación, induciendo hipotensión y shock los cuales son letales en animales de experimentación (11), los humanos son especialmente sensibles a los pirógenos y a las propiedades hipotensivas de IL1 y FNT.

Más comúnmente que las respuestas de inflamación sistémica a IL1 y FNT, son los efectos locales los cuales resultan en relación de mediadores derivados de lípidos, como el factor de activación plaquetaria. A los sitios de inyección local o producción de IL1 y FNT, la emigración de neutrófilos, monocitos y linfocitos tocan los lugares.

Esa emigración, la cual es el sello de la inflamación local tiene dos eventos:

- ◆ Inducción de quimocinas y
- ◆ La sobre regulación de moléculas de adhesión celular (11).

Varios mediadores de la respuesta inflamatoria contribuyen a la baja regulación de la producción de citocinas y su actividad. Por ejemplo, en algunas enfermedades infecciosas la inflamación persiste por el agente infeccioso presente y la producción de citocinas persiste. Las citocinas proinflamatorias, las cuales son producidas en respuesta a una infección, inducen la síntesis de otras citocinas las cuales tienen la habilidad de suprimir la inducción de citocinas (11).

Varias anomalías cuantitativas y cualitativas de neonatos, los PMN han sido descritos y pueden contribuir a la severidad de la sepsis neonatal (5). Esas anomalías incluyen neutropenia, quimotaxis diseminada, anormal adhesión y agregación, defectiva orientación celular y de receptor, decremento de la deformabilidad, inhabilidad para alterar el potencial de membrana durante la estimulación, imbalances del metabolismo oxidativo y una disminución en la habilidad para resistir la presión oxidativa (5).

La edad a la cual los defectos en los PMN neonatales desaparecen, y de todas maneras el cambio es abrupto o gradual, o son conocidos.

El promedio de la cuenta de PMN para neonatos saludables varía grandemente durante los primeros pocos días de vida, e infantes prematuros tienden a tener más bajas cuentas absolutas. Durante este período de tiempo, una transitoria neutrofilia ocurre normalmente y una cuenta absoluta de PMN de 10,000 a 25,000/microlitro, es comúnmente vista en neonatos sanos (5).

La neutrofilia entonces, no sugiere infección. En contraste, esto es raro para la cuenta absoluta de PMN para la caída más baja que 3000/microlitro en un neonato saludable. Aunque no completamente, este grado de relativa neutropenia puede indicar sepsis.

El mecanismo de neutropenia no puede ser siempre identificado, pero en algunos infantes un marcado decremento en el pool de almacenamiento de PMN de la médula ósea puede ser demostrado. El pool de almacenamiento consiste de PMN posmitóticos (maduros, segmentados, bandas).

Los neonatos quienes tienen sepsis durante los primeros días de vida con cuentas de PMN en sangre periférica de menos de 3000/microlitro y marcada disminución en el almacenamiento de médula ósea de PMN (menos de 10% de células nucleadas posmitóticas) son un gran riesgo de muerte si es tratado solamente con antibióticos (5).

Los neonatos quienes recibieron transfusiones, fueron dadas de 2 a 15 concentrados granulocíticos a una dosis de $0.5 - 1.0 \times 10^9/\text{kg}$ y estuvieron mejor que los casos que recibieron solamente antibióticos (5).

CAPITULO V

LA TRANSFUSION SANGUINEA.

El donante de sangre y los estudios a su sangre.

Todos los componentes sanguíneos "frescos" y manufacturados se originan de donantes de sangre; así la seguridad de la transfusión sanguínea comienza con una cuidadosa selección de los donantes.

Para proteger al donante y al receptor de cualquier efecto adverso, los donantes deben:

- ◆ Estar en buen estado de salud
- ◆ Ser voluntarios no remunerados.

No es posible efectuar un examen médico completo a cada donante, por eso es que adquieren gran importancia las respuestas a preguntas acerca de la salud general, historia médica y drogas que se están tomando.

Las características que debe de tener un donante son las siguientes:

- ◆ Edad: el límite inferior (18 años) toma en cuenta los elevados requerimientos de hierro durante la adolescencia, y la edad para el consentimiento. El límite superior fue establecido arbitrariamente a los 65 años, dada la mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares con la edad, en las cuales la remoción de 450 ml de sangre puede ser dañina.
- ◆ Frecuencia de donaciones: es normalmente de dos a tres veces al año. Las mujeres de edad fértil son especialmente propensas a la depleción de hierro.

Muchos hombres pueden donar con mayor frecuencia sin efectos adversos.

- ◆ Volumen de la donación: no debe ser más del 13% del volumen sanguíneo estimado para proteger al donante de reacciones vasovagales. El promedio es de 450ml de sangre, el peso corporal mínimo debe de ser de 47 a 50 kg.

La consideración más importante es evitar transmitir agentes infecciosos, usualmente mediante la combinación de un estricto criterio de selección y la realización de estudios de laboratorio.

Las enfermedades que se evitan contagiar son:

- ◆ Hepatitis
- ◆ Malaria
- ◆ Virus de inmunodeficiencia humana (VIH 1 y 2)
- ◆ Sífilis
- ◆ Otros agentes infecciosos como el citomegalovirus
- ◆ En las drogas y otras enfermedades, lo que se trata es evitar Los efectos adversos de las drogas en el torrente sanguíneo de los receptores y si esta tomando algún medicamento puede significar alguna enfermedad de base, la cual es de por sí una razón para excluir al donante (4).

Estudios pretransfusionales.

Si se efectúan estudios para asegurarse de que el donante y el receptor pertenecen al mismo grupo sanguíneo (ABO), entonces, aunque no se efectúe ningún otro estudio, los glóbulos rojos del donante serán compatibles con el plasma del receptor en alrededor del 97% de los casos. En la práctica, la presencia del antígeno Rh D en los glóbulos rojos del donante y del receptor también es determinada. Así, cuando el donante y receptor pertenecen al mismo grupo ABO y Rh, la transfusión será compatible en alrededor del 98% de los casos.

Para asegurar la compatibilidad en el 2% restante, se deben efectuar estudios serológicos para identificar otros anticuerpos que pueden estar presentes en la sangre del receptor (4).

INMUNOMODULACION ASOCIADA A LA TRANSFUSION.

Sobre las últimas dos décadas, un largo cuerpo de datos ha sido acumulado, que sugiere que los efectos inmunosupresores de la transfusión son igualmente profundos, y puede ser quizá de gran importancia clínica, aunque la noción es sujeta de gran controversia.

En algunas formas, este cambiante paradigma es irónico como los médicos han intuitivamente sospechado por algún tiempo, que las transfusiones pueden ser dañinas al bienestar de los pacientes en algunas circunstancias.

Por eso, esto no es sorprendente que la mayoría de los trabajos clínicos y científicos sobre la inmunomodulación asociada a la transfusión es publicada en literaturas quirúrgicas.

Esto es en parte porque la base inmunológica para esos eventos clínicos es imperfectamente entendida y en parte porque no es éticamente o clínicamente posible llevar a cabo al azar pruebas clínicas en las cuales pacientes que no requieren transfusiones les son dadas y pacientes quienes requieren transfusiones son tratados con modalidades alternativas. Así, el estado corriente de entendimiento es:

- ◆ Que las transfusiones causan muchos cambios en la función inmune en modelos animales y en pacientes.
- ◆ Que las transfusiones pueden ser asociadas a los resultados clínicos dramáticamente diferentes en pacientes (8).

Cambios en la función inmunológica del receptor asociada con la transfusión.

La transfusión como práctica clínica consiste en la administración intravenosa de relativamente grandes cantidades de células de sangre periférica, proteínas, lípidos y también diluyente con preservativos y anticoagulantes.

La infusión de grandes cantidades de varios antígenos es común. Desde un punto de vista práctico, la sola situación natural en la cual el sistema inmune confronta cada cantidad grande de antígeno intravenoso son, por supuesto, antígenos propios y embarazo. Hablando teleológicamente esas dos situaciones requiere no respuesta o tolerancia.

Para propósitos de defensa, el sistema inmune se ha desarrollado para dar con antígenos extraños peligrosos. Eso consiste primariamente de microorganismos, presentes en pequeñas cantidades en la mucosa o en localizaciones de la piel, o alterando células tumorales propias en pequeños números, recientemente en localizaciones tisulares.

Por eso, no debería ser sorprendente que grandes dosis de antígeno intravenoso contienen ambos, determinantes propios y no propios, que muchas veces son tolerogénicos al contrario que altamente sensibilizadores.

Esto parece ser especialmente verdad, cuando otras influencias llevan al decremento de la función inmune del hospedero (por ejemplo: inmadurez fetal, presión, radioterapia, anestesia, drogas) (2).

Cuando se lee la literatura o evaluación de la relevancia de estudios animales, uno bien recuerda que las células y sustancias transfundidas a pacientes han cambiado algo durante la evolución de la terapia de transfusión y almacenamiento.

Los pacientes ahora reciben concentrados de células rojas que son parcialmente libres de leucocitos y casi totalmente del plasma, conteniendo un decilitro de anticoagulante y solución de almacenamiento, incluyendo adenina, fosfato inorgánico y manitol (2).

Hace 20 años, las transfusiones eran de sangre completa que no tenía adenina o manitol y diferentes cantidades de glucosa y otros sustratos metabólicos.

Las soluciones aditivas pueden tener propiedades inmunosupresoras in vitro (2). Adicionalmente, la sangre es casi siempre almacenada por días o semanas antes de la transfusión.

Un modelo para la baja regulación inmunológica pos-transfusional que esta recibiendo mucha atención es mostrado en el cuadro siguiente:

Efectos de la transfusión sobre la función inmunológica:

1. Respuesta reducida a antígeno/células de cultivo mixto de leucocitos.
2. Producción baja de citocinas (IL-2, interferón gamma)
3. Decremento de la respuesta a mitógenos / antígeno, solución in vivo e in vitro (hipersensibilidad cutánea).
4. Incremento de las células supresoras en número o función.
5. Decremento de la actividad de las células T NK.
6. Decremento del número de las células T helper.
7. Decremento de la función monocito/macrófago (quimiotaxis).
8. Incremento de la producción de mediadores solubles/ anticuerpos anti-idiotípicos supresores de la respuesta mixta de linfocitos.
9. Decremento de células mediadoras citotóxicas frente algunas células blanco.

Muchos estudios humanos y animales han demostrado que la secreción de prostaglandina E2 (PGE2) del macrófago, puede llevar a la reducción de la habilidad de las células T para secretar IL-2. Las células efectoras incluyendo NK y las killer linfocino-activadas, están en muchos casos dependiente de IL-2 (2).

Cada célula efectora esta involucrada en el rechazo de órgano, muerte de células tumorales y protección contra infección viral y bacterial.

Hay un consenso general que los componentes de la sangre periférica pueden mediar estos efectos, por lo que la transfusión de células blancas, particularmente linfocitos, es especialmente efectiva.

Hay también evidencia que las transfusiones que son parcialmente marcadas para el receptor a la histocompatibilidad mayor y menor son más efectivas, que las transfusiones que son completamente idénticas o no idénticas a la histocompatibilidad mayor (2).

Datos convincentes de otros modelos animales, muestran que la transfusión alogénica decrementa la habilidad de células mononucleares para secretar IL-2 en respuesta a una variedad de estímulo in vitro (2).

En la infección, puesto que ha sido asumido que los neutrófilos juegan un papel predominante en la defensa frente a sepsis bacteriana, es últimamente que linfocitos y macrófagos son críticos y benéficos.

Hay datos no animales que sugieren que la transfusión alogénica daña la quimiotaxis de neutrófilos o la muerte bacterial (2).

Como previamente se mencionó los pacientes no se asemejan a animales de laboratorio genéticamente, inmunológicamente o en los términos de tipos de observaciones que pueden ser hechas.

Así, casi todas las observaciones clínicas son pobremente controladas e involucra pacientes con tratamientos, a parte de transfusión y enfermedades fundamentales, varía considerablemente

ALGUNOS EFECTOS NO FAVORABLES DE LA TRANSFUSION.

Reacciones inmunológicas que involucran leucocitos, plaquetas o proteínas plasmáticas.

Las reacciones adversas pueden ser causadas por una interacción entre leucocitos, plaquetas o proteínas plasmáticas y anticuerpos directos contra ellos. El complemento puede ser activado como resultado de esa interacción, llevando a la liberación de sustancias vasoactivas. En adición la destrucción de leucocitos transfundidos puede ser asociada con fiebre, presumiblemente por la relación de pirógeno endógeno de células fagocíticas (8).

En la práctica, cuando un paciente desarrolla signos como enrojecimiento de la cara, indicando la liberación de sustancias vasoactivas y sugiriendo que la activación del complemento ha ocurrido, esto es muchas veces imposible de establecer las causas de la reacción. El diagnóstico de la causa es difícil, también porque los aloanticuerpos pueden ser detectados o porque el paciente tiene mas de un tipo de aloanticuerpo en su plasma, cuando es usualmente imposible para decidir cual, si también ha causado la reacción.

Por otro lado cuando se desarrolla la fiebre y potentes anticuerpos leucocitarios son encontrados, es altamente probable que esos anticuerpos han causado la reacción. Aunque la causa de las reacciones de transfusión no pueden siempre ser determinadas, parece que la mayor parte tiene una base inmunológica (8).

- ◆ Reacciones a leucocitos incompatibles.
- ◆ Reacciones febriles.

En pacientes cuyo plasma contiene potentes anticuerpos leucocitarios, la transfusión de sangre total o componentes sanguíneos conteniendo leucocitos incompatibles puede provocar reacciones severas. El hallazgo más común es la fiebre, a menudo precedida por escalofríos que comienza de 30 a 60 minutos después del comienzo de la transfusión, ésta es causada por la liberación de citocinas de los granulocitos y monocitos del receptor. En algunos casos se desarrolla eritema facial dentro de los cinco minutos después del comienzo de la transfusión, presumiblemente como resultado de la liberación de los productos de la activación del complemento y citocinas de la circulación (4).

Las reacciones febriles son relativamente comunes en pacientes que han tenido previamente embarazos o han recibido transfusiones previas. Muchas reacciones son leves y pueden manejarse enlenteciendo la transfusión y administrando aspirina.

Si el plasma del donante contiene leucoaglutininas potentes incompatibles con los leucocitos del receptor éstos pueden causar una reacción severa caracterizada por escalofríos, fiebre, tos no productiva y disnea. Una radiografía de tórax mostrará numerosos nódulos, predominantemente perihilares con infiltración de las bases pulmonares.

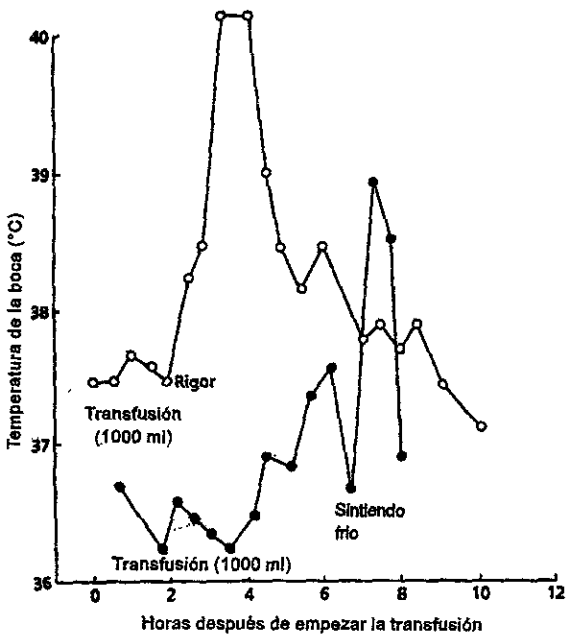
Reacciones debidas a anticuerpos leucocitarios.

La posibilidad de una reacción febril puede ser causada por los anticuerpos leucocitarios y fue mencionada por Goudsmit y van Loghem (1953) y por Dausset (1954) (8).

El rol de los leucocitos causando reacciones transfusiones en pacientes con anticuerpos leucocitarios fue mostrada muy claramente por Brittingham y Chaplín (1957) (8).

En 5 pacientes quienes tuvieron una historia de reacción febril severa siguiendo la transfusión de sangre y de quienes su suero contiene leucoaglutininas, la transfusión de una fracción de sangre conteniendo mas del 90% del buffy coat produce una reacción febril severa, pero la transfusión, de las misma sangre de células rojas y plasma con menos que el 10% del buffy coat no causó reacción.

La siguiente gráfica 1 explica esta reacción:



CITA: MOLLISON P., ENGELFRIET C. *Blood Transfusion in clinical medicine*. 9a ed., Blackwell Scientific Publications. U.S.A. 1994, pág 677.

Efecto de la transfusión de buffy coat a pacientes quienes su suero contiene leucoaglutininas. 2 fracciones fueron preparadas de sangre fresca, la fracción I contiene muchas células rojas con pocas células blancas y plaquetas; la fracción II contiene pocas células rojas y mucho más de plasma, plaquetas y células blancas.

Como la figura muestra, la transfusión de la segunda fracción produce una muy severa reacción febril, mientras que las transfusiones de la fracción I pobre en buffy coat no produce fiebre.

Las reacciones severas fueron caracterizadas por enrojecimiento 5 minutos después de empezar la transfusión, sintiendo calor. El paciente se sintió bien por 45 minutos; cerca de 60 minutos después de empezada la transfusión una reacción febril severa empezó.

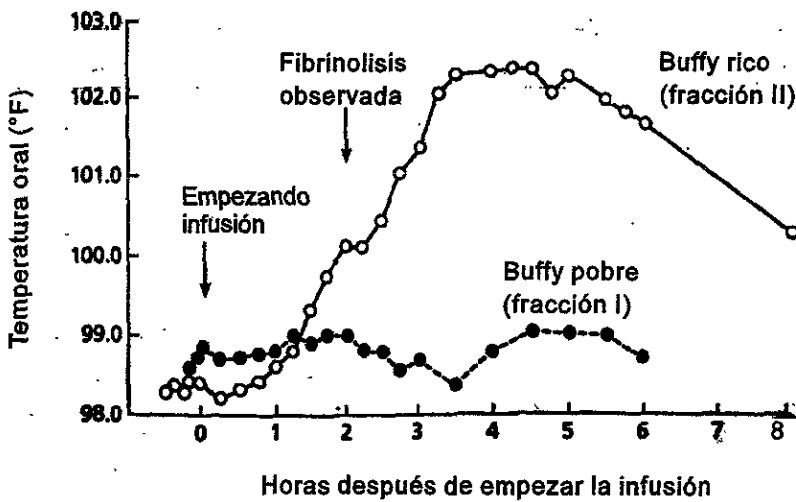
Complementarias observaciones fueron hechas por Payne (1957) (8). Leucoaglutininas fueron encontradas en 32 de 49 pacientes, con una historia de reacción febril transfusional. Mas en 13 de 15 pacientes que recibieron transfusiones repetidas, las leucoaglutininas fueron detectadas primero cerca del tiempo cuando el paciente empezó a desarrollar reacciones transfusionales. La sangre que contiene menos que 0.2×10^9 leucocitos por litro no provocó reacciones en esos pacientes.

La conclusión es que en la preparación de sangre pobre en leucocitos, para la transfusión de pacientes quienes han tenido reacción febril debido a leucoaglutininas la dirección debería ser remover al mínimo el 90% de los leucocitos (8).

Características de las reacciones febriles.

Cuando un paciente desarrolla reacción febril seguida de la transfusión, ellos no empiezan a sentir frío por un mínimo de 30 minutos después de que la transfusión ha empezado y, a menudo, los signos no se desarrollan por 60 a 80 minutos (8).

La siguiente gráfica 2 muestra este tiempo:



Las reacciones febriles severas seguidas de la transfusión, o-o. Transfusión completada en 2 horas; el rigor del escalofrío empieza antes de que la transfusión fuera terminada °-°. La transfusión de la misma cantidad de sangre en 5.5 horas. La temperatura empezó a subir al final de cerca de 5 horas. Cerca de 1 hora después el paciente sintió frío pero no tembló, la temperatura entonces subió y se alargó a su máximo cerca de 2 horas después de finalizar la transfusión.

Por otro lado, como se mencionó arriba, cuando los plasmas de los pacientes contienen anticuerpos leucocitarios, la ruborización puede desarrollarse en 5 minutos después de empezar la transfusión, debido presumiblemente a la activación del complemento.

La fibrinólisis ha sido observada en asociación con reacciones febriles severas debido a anticuerpos leucocitarios (8).

Reacciones febriles en infantes.

Los infantes parecen incapaces de temblar. Quizá esto explica porque el interés tan pequeño es usual en las reacciones transfusionales en los niños. Si una temperatura del niño es tomada en intervalos después de la transfusión no es inusual observar puntos en la temperatura por arriba de 38.5 grados centígrados o alrededor de ellos. Algunas veces el punto alto de la temperatura es acompañado por un rechazo temporal a la alimentación y por diarrea.

Aunque los niños no tiemblan en las fases tempranas de la reacción febril, esto exhibe palidez y se les siente la piel fría (8).

Síndrome post-transfusional en infantes recién nacidos.

En 6 de 17 niños quienes habían recibido múltiples exsanguíneo transfusiones, y en 21 de 35 niños quienes habían recibido ambos, una transfusión intra-uterina y una exsanguíneo transfusión, un síndrome ligero caracterizado por un prurito maculo-papular transitorio asociado con eosinofilia y trombocitopenia se desarrolló. El síndrome fue pensado para representar una reacción del hospedero a constituyentes de la sangre del donador.

Reacciones debidas a anticuerpos plaquetarios.

Reacciones febriles.

El rol de los anticuerpos plaquetarios causando reacciones transfusionales es bastante difícil para evaluar; primero porque las suspensiones de plaquetas están siempre contaminadas, salvo excepciones, con leucocitos, y segundo porque los aloanticuerpos plaquetarios están usualmente asociados con anticuerpos leucocitarios. Los casos en los cuales las reacciones febriles severas fueron, casi certeramente, debida a las plaquetas incompatibles, pero puede haber sido debido particularmente a la contaminación con leucocitos transfundidos (8).

Las plaquetas pueden causar un tipo de reacción tardía grave, conocido como púrpura postransfusión. El paciente se sensibiliza a un antígeno plaquetario extraño (generalmente HPA - 1a). Después de la última transfusión de sangre con plaquetas que lleven este antígeno se desarrolla una respuesta secundaria, y ésta se lleva, por alguna razón oscura, a la destrucción de las propias plaquetas del paciente HPA - (1a-) y trombocitopenia severa (4).

Se discute la posibilidad que la transfusión incompatible de plaquetas puede incrementar el riesgo de la infección (8).

Reacciones debidas a las proteínas transfundidas.

Reacciones de hipersensibilidad tipo inmediato seguidas de la transfusión de plasma.

Siguiendo la transfusión de sangre completa o plasma, el receptor puede desarrollar una reacción anafiláctica, la forma más severa (choque anafiláctico) es caracterizado por enrojecimiento de la piel, hipotensión y disnea y lo más ligero simplemente por urticaria. Formas intermedias son algunas veces descritas anafilactoides.

Algunos casos severos de choque anafiláctico son debido a las interacción entre inmunoglobulinas transfundidas y una clase específica anti-IgA en el receptor del plasma.

El desarrollo de urticaria es relativamente común. En una serie de incidencia fué 1.1% (8). En otra serie de las cuales unas pocas ronchas fueron contadas, la incidencia fue aproximadamente del 3% (8).

Recientemente, era creído que la mayoría sino todos los síntomas y signos de la reacción de hipersensibilidad tipo inmediata fueron debidas a la liberación de fragmentos de componentes del complemento C3a y C5a. Ahora se sabe que los leucotrienos pueden también jugar importantes roles como mediadores de esas reacciones; las sustancias son sobresalientemente potentes como vasoconstrictores en humanos y son los últimos vasoconstrictores tan potentes como la angiotensina y más de 1000 veces activos como la histamina en el goteo de plasma.

EXSANGUINEO TRANSFUSION.

La exsanguíneo transfusión es ahora corrientemente usada en el tratamiento de muchos problemas de la infancia y de la niñez. Sin embargo, la cantidad de sangre para ser exsanguinada debe ser calculada precisamente. En los infantes los volúmenes de sangre son tan grandes como el de los niños mayores. La exsanguíneo transfusión de un solo volumen reemplazará aproximadamente 65% de sangre, mientras que el doble del volumen de exsanguíneo reemplazará aproximadamente 85% (5).

Otra referencia menciona que la exsanguíneo transfusión reemplaza aproximadamente 75% de las células rojas de los infantes.

Un doble volumen de exsanguíneo incrementa el reemplazo a 90%. Una exsanguíneo transfusión de más de dos volúmenes de sangre es raramente llevada a cabo como un simple procedimiento porque el incremento en la eficiencia de remover bilirrubina es insignificante (9).

El tamaño de alícuota que puede ser removida de una vez dependerá del estado clínico del infante. Generalmente las cantidades van de 5 a 10 % del volumen de sangre estimado y son tolerados con facilidad. La exsanguíneo transfusión puede ser llevada a cabo en un tiempo de 30 minutos en infantes, pero requiere de mas tiempo en niños grandes por la cantidad mas grande de sangre que puede ser exsanguinada (5).

El producto de sangre usado durante una exsanguíneo transfusión es de importancia. Sangre relativamente fresca de entre 3 y 4 días debería ser usada (5). Además, porque los infantes pretermino son inmunoincompetentes, la sangre que ellos reciben debería ser irradiada para prevenir la enfermedad injerto contra huésped y ser anticuerpos negativo para CMV.

INDICACIONES.

La transfusión de células rojas es usada para la administración en infantes en diversos estados. Algunas de las indicaciones están bien establecidas, mientras otras permanecen en controversia por la falta de estudios de investigación de soporte clínico. La mejor indicación establecida incluye exsanguíneo transfusión para niños con anemia hemolítica mediada por anticuerpos, la transfusión de células rojas por anemia que ha causado falla cardiorrespiratoria y la administración en infantes con anemia de pérdida aguda de sangre (9).

La exsanguíneo transfusión o la parcial exsanguíneo transfusión, además es usada en varios tipos de desordenes clínicos como sepsis, policitemia, es mas frecuentemente empleada como un tratamiento para la hiperbilirubinemia secundaria a enfermedades hemolíticas del recién nacido. La exsanguíneo transfusión es indicada en esos desordenes por su habilidad para remover anticuerpos contra células rojas y simultáneamente los reemplaza con células rojas compatibles (9).

Es llevada a cabo en infantes pretermino con asfixia, acidosis metabólica, hipoxia, hipoalbuminemia, sepsis y/o meningitis en quienes el rango de kernicterus es mas grande (9). Varios estudios han sugerido que la exsanguíneo transfusión puede ayudar en el tratamiento de la sepsis en el período neonatal. Esto es postulado que las funciones de la sangre fresca en armonía con granulocitos endógenos para remover y/o para detoxificar endotoxinas (5).

En el tratamiento de la CID, la sangre fresca de la exsanguíneo transfusión no solamente provee factores de coagulación; también remueve productos de la degradación de fibrina como también factores tóxicos (5).

La transfusión de células rojas también ha sido usada para síndromes de inmunodeficiencia causado por la deficiencia de adenosindiaminasa (5).

La siguiente tabla es un resumen de las indicaciones para la exsanguíneo transfusión:

Infantes con enfermedades hemolíticas:

1. Anemia (hematocrito menor de 45%), prueba de Coombs positiva y rango de bilirubina en suero mayor de 0.5 mg/dl/hr.
2. En enfermedad de ABO, rango de bilirubina mayor a 1.0 mg/dl/hr.
3. Concentración de bilirubina en suero mayor o igual a 20 mg/dl.

4. Concentración de bilirrubina en suero mayor de 15 mg/dl por mas de 36 horas y/o disponible la capacidad de unión.

Infantes con o sin enfermedades hemolíticas:

1. Concentración en suero de bilirrubina mayor a 20 mg/dl.
2. Factores clínicos que pueden sugerir la exsanguíneo transfusión a más bajas concentraciones de bilirrubina en suero incluye:
 - ◆ Premutarez
 - ◆ Sepsis
 - ◆ Hipoxia y acidez (presente o pasada)
 - ◆ Hipoproteinemia o uso de drogas que compiten por los sitios de enlace de la bilirrubina
 - ◆ Evidencia o reducción de la capacidad de enlace
 - ◆ Concentración de bilirrubina cerrada a los niveles de exsanguíneo transfusión por mas de 36 horas.

Cita: ENNIO C., SIMON R. Principles of Transfusion Medicine. 2a ed., Williams y Wilkins. U.S.A., 1996, pág 137.

Aunque los principios generales de la terapia de transfusión se aplican al grupo de edad pediátrica, hay algunos principios que son únicos para los niños. Por su pequeña talla, los objetivos de la transfusión son alcanzados más rápidamente en los niños y el procedimiento de la exsanguíneo parcial o total son cumplidos con relativa facilidad. Sin embargo, la cantidad de sangre administrada a los niños debe ser cuidadosamente calculada. No solamente el volumen de sangre varía con el peso del cuerpo; los volúmenes absolutos de sangre por unidad de peso variará con la edad. Esos factores deben ser considerados las transfusiones en infantes y en niños son contemplados (5).

COMPLICACIONES.

Las muertes asociadas con las transfusiones son raras, pero cuando ellas ocurren en los neonatos, se relacionan con transfusiones de recambio.

- ◆ **Complicaciones metabólicas:** aquellas que han sido reportadas durante y después de la transfusión son muy similares a las encontradas en los adultos. Ellas incluyen hipoglucemia (que es exagerada en niños pretérmino ya que son hipoglucémicos), hiperkalemia e hipocalcemia.
- ◆ **Complicaciones cardíacas:** también puede ocurrir, es mandatorio un monitoreo cuidadoso de las entradas y salidas durante el recambio para evitar la hipovolemia aguda y debe ser extraídas alícuotas de 5 a 10 ml y reemplazadas en forma intermitente.
- ◆ **Hipotermia:** como resultado del no calentamiento de la sangre en forma apropiada, puede causar arritmias cardíacas fatales.
- ◆ **Embolias aérea:** es causada por la presión negativa que se produce en la vena umbilical, la cual redundará en la entrada de aire en el sistema de transfusión de recambio.
- ◆ **Complicaciones vasculares :** en ausencia de anemia, el hematocrito de los glóbulos rojos a transfundir no debe ser mayor a 50 para evitar la hiperviscosidad, dado que la vena porta puede trombosarse llevando a la hipertensión portal y várices en el segundo año de vida.
- ◆ **Complicaciones hemostáticas (trombocitopenia y deficiencia de los factores de coagulación),** puede producirse porque la sangre almacenada pierde las plaquetas viables y los factores de coagulación lábiles V y VIII.

- ◆ Hemólisis: puede ser causada al forzar los glóbulos rojos a través de una aguja o catéter de fino calibre o por calentamiento excesivo en un calentador de sangre inadecuado (4).

El siguiente cuadro resume las complicaciones de la exsanguíneo transfusión.

- ◆ Vascular
- ◆ Embolización aérea o trombo
- ◆ Trombosis
- ◆ Cardíaca
- ◆ Arritmias
- ◆ Sobrecarga de volumen
- ◆ Captura
- ◆ Electrolitos
- ◆ Hipercalcemia
- ◆ Hipernatremia
- ◆ Hipocalcemia
- ◆ Acidosis
- ◆ Coagulación
- ◆ Sobreheparinización
- ◆ Trombocitopenia
- ◆ Infecciones
- ◆ Bacteremia
- ◆ Hepatitis
- ◆ CMV
- ◆ Metabólicas
- ◆ Hiperglicemia
- ◆ Hipoglicemia
- ◆ Hematológicos
- ◆ Hemólisis
- ◆ Neutropenia
- ◆ Hiperbilirrubinemia
- ◆ Enfermedad injerto contra huésped.

Otro problema muy frecuente es debido a la reacción transfusional inmediata, no hemolítica y febriles. El peligro que una transfusión individual de PMN provocara una reacción es bastante pequeña. La aloinmunización de el receptor para antígenos leucocitarios es la más probable causa involucrada en el mecanismo (9).

Este problema puede ser menos prominente en niños, los neonatos pueden ser incapaces de formar anticuerpos a antígenos celulares extraños (9).

Las reacciones no inmediatas, febriles, no hemolíticas pueden ser consistentemente eliminadas en receptores de transfusiones de PMN por HLA marcado y compatibilidad de prueba de leucocitos para ser mostrada (9).

La enfermedad injerto contra huésped puede ser eliminada por irradiación de concentrados de PMN antes de la transfusión.

La citocina MG-SCF es producida por las células T, macrófagos, fibroblastos y células endoteliales; la actuación primaria de esta citocina es sobre el crecimiento de los granulocitos y células progenitoras de monocitos, por lo que también activa a macrófagos y monocitos incrementando su toxicidad, producción de IL1 y FNT y presentación del antígeno (7).

La citocina G-SCF se puede emplear como un tratamiento en la neutropenia de la sepsis neonatal, pues por las funciones que tiene, se ha demostrado que ayuda al neonato contra la infección.

Las citocinas tienen una activación en cascada y por lo tanto, son dependientes una de la otra. Así, cuando en un proceso infeccioso se liberan las interleucinas proinflamatorias que se han mencionado y la presencia constante del agente infeccioso sigue estimulando su liberación, se producirá la protección y dependiendo del estímulo los desordenes inmunes que cada interleucina es capaz de inducir cuando su producción no esta equilibrada. Algunos de estos efectos son: efecto pirogénico aumentado, producción de las proteínas de la fase aguda, inmunosupresión, defectos de la coagulación, defectos en la degranulación de los neutrófilos, entre otros.

Es importante la liberación de otras citocinas que regularán la producción de las primeras, estas citocinas son las llamadas antiinflamatorias (9), las cuales son: IL4, IL10 e IL3 y de esta manera se ayudará a evitar los efectos que deterioran la salud del neonato o el paciente. Lo cual podrá llevarse a cabo en la medida que el agente infeccioso se elimine, por lo que es importante la terapia con un antibiótico adecuado. Sin embargo, esto no siempre se administra a tiempo o no tiene el efecto deseado, razón por la que se recurre a la exsanguíneo transfusión.

Cuando las interleucinas son producidas por el neonato o paciente, son benéficas para combatir la infección, pero pueden tener efectos muy desfavorables cuando son producidas en los paquetes globulares y son transfundidas. Sin embargo se puede plantear la posibilidad de que las interleucinas que son administradas pueden inducir algún efecto favorable en el restablecimiento de la salud del neonato, por esa interacción que existe entre las interleucinas en su actividad para llevar al paciente a la homeostasis, que es el fin último de la producción de éstas.

ANALISIS Y CONCLUSIONES.

La exsanguíneo transfusión es una terapia que se realiza en los neonatos con sepsis.

Este procedimiento produce cambios inmunológicos que no han sido totalmente relacionados con las citocinas proinflamatorias que se liberan de paquetes globulares, en los cuales ya se ha demostrado la presencia de IL1, IL6, IL8 y FNT, las que son responsables de las reacciones postransfusionales. También en los concentrados plaquetarios se ha comprobado la presencia de estas citocinas proinflamatorias y están relacionados con el inicio de fiebre y reacciones no hemolíticas en el receptor. Así, aunque no es la principal causa de reacciones postransfusionales, puede contribuir, por la carga de citocinas a algunos síntomas, en especial cuando ocurren tempranamente antes de que las citocinas puedan ser sintetizadas "in vivo".

En esta investigación bibliográfica, se ha podido relacionar los cambios inmunológicos con las citocinas proinflamatorias y se encontró que estas citocinas pueden actuar como inmunosupresores, como causantes de choque séptico o anafiláctico y en una función muy aumentada, daño por su acción pirogénica.

Estos mediadores adquieren una importancia relevante por sus acciones indeseables en el neonato y/o paciente, por lo que es importante evitar su presencia en paquetes globulares, lo cual se realizará por medio de la filtración, que es uno de los métodos propuestos, que se realizará antes de la transfusión para disminuir el número de leucocitos productores de citocinas y consecuentemente de esos mediadores.

El papel de los mediadores en la sepsis neonatal puede tener dos respuestas dependiendo si se produce "in vivo" o "in vitro", así, si son producidas por el neonato ayudará al paciente frente a la infección eliminando al microorganismo. Si se producen "in vitro" pueden provocar una reacción indeseable en el paciente que no ayudará al mejoramiento de este frente a la infección, esto se sostiene en los datos que se han recopilado, postulando la importancia del equilibrio de las citocinas liberadas, que dependiendo de la concentración pueden tener un efecto opuesto.

Por otro lado, se utilizan las citocinas para el tratamiento de la neutropenia en los recién nacidos con sepsis, particularmente el G-CSF que aumenta la concentración de granulocitos producidos por el paciente y cuando se realiza una transfusión de polimorfonucleares, que es indicada en pacientes citopénicos como es el caso de los neonatos sépticos, esta citocina reduce la muerte celular. El G-CSF protege a los polimorfonucleares durante el almacenamiento después de ser irradiados.

De esta forma se plantea la posibilidad de que no solo es G-CSF pueda ser benéfico para el proceso salud-enfermedad del paciente, quizá existan otras interleucinas que beneficien al paciente.

CONCLUSIONES

Se pueden resumir las conclusiones de la siguiente manera:

1. Es necesario filtrar los paquetes globulares y los concentrados plaquetarios antes de la transfusión para evitar la contaminación con glóbulos blancos y así la producción de citocinas, cuando se trate de pacientes con antecedentes de reacciones postransfusionales y politransfundidos en riesgo.
2. Las citocinas transfundidas ocasionan reacciones post- transfusionales adversas al proceso salud-enfermedad del neonato, la cual depende del equilibrio de la red de citocinas.
3. Existen citocinas que ayudan al paciente a la eliminación de microorganismo por aumento de la concentración y viabilidad de las células cuando estas citocinas son usadas como parte del tratamiento del paciente.

GLOSARIO.

G-SCF (FEC-G): Factor estimulador de colonias de granulocitos.

MG-SCF (FEC-GM): Factor estimulador de colonias granulocito-macrófago.

CID: Coagulación intravascular diseminada.

IL: interleucina

FNT: Factor de Necrosis Tumoral.

IFN: Interferón.

UAUU: uracilo, adenina

CMV: Citomegalovirus

CMH: Complejo Mayor de Histocompatibilidad

BIBLIOGRAFIA BASICA

1. ABBAS A. Cellular and mollecular inmunology. B. Saunders. Philadelphia. 1991
2. ANDERSON Y NESS. Scientific Basis of Transfusion Medicine. Saunders Company. U.S.A. 1994.
3. AVERY M.E., TAEUSCH H.W. Enfermedades del recién nacido.5a ed. Interamericana. U.S.A. 1988.
4. CONTRERAS Marcela. ABC de la transfusión. 2a ed. Mediterráneo. Chile, 1996.
5. ENNIO C. Rossi, SIMON L.Toby,MOSS S.Gerald. Principles of transfusion Medicine. 2a. ed. Williams y Wilkins.U.S.A.1996.
6. HOLBROOK Peter M. Textbook of Pediatric critical care.W.B. Saunders Compay. U.S.A.1993.
7. MALE David, CHAMPION Brian, COOK Anne, OWWEN Michel. Advanced Inmunology. 2a ed. Gower Medical Publishins. England. 1991.
8. MOLLISON P.L., ENGELFRIET C.P. Blood transfusion in clinical medicine. 9a. ed. Blackwell Scientific Publications. U.S.A.1994.
9. NESS P., DE PALMA L., LUBAN N. Trasfusion Therapy in infants and Children.The Johns Hopkins University Press. U.S.A.1991.

10. REGUEIRO J., LOPEZ LARREA C. Biología y Patología del sistema inmune. 2a.ed. Médica Panamericana. Madrid. 1997.
11. RIETSCHEL E.T. Pathology of septic shock. Sppringer. Alemania.1996.
12. ROITT.Enciclopedy of immunology. Vol. 2. Academic Press. USA. 1992.
13. ROITT, I.Fundamentos de inmunología. 7a. ed. Médica Panamericana. Madrid. 1994.
14. STITES. Inmunología básica y clínica. El manual moderno. México. 1985.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA.

15. ALGORA M., BARBOLLA L., ZAMORA C., MORENO C., RODRIGUEZ M.A., MERINO J.L., TORRES P. Determination of the cytokine level during storage of partially leucocyte depleted ($< 0.5 \times 10^9$) or totally leucocyte depleted ($< 0.5 \times 10^6$) platelets. *Sangre-Barc.* Jun 1997; 42(3): 159-64.
16. ASTIZ M., SAHA D., LUSTBADER D., LIN R., RACKOW E. Monocyte response to bacterial toxins, expression of cell surface receptors, and release of antiinflammatory cytokines during sepsis. *The Journal of Laboratory and clinical Medicine.* Dec. 1996., Vol 128 - 6.
17. BARAK V., SCHWARTZ A., KALICKMAN I., NISMAN B., GURMAN G., SHOENFELD Y. Prevalence of hypophosphatemia in sepsis and infection: the role of cytokines. *American Journal Medical.* Jan 1998; 104(1): 40-7.
18. CURRIE L.M., HARPER J.R., AIJAN H., CONNOR J. Inhibition of cytokine accumulation and bacterial growth during storage of platelets concentrates at 4 degree C with retention of in vitro functional activity. *Transfusion.* Jan 1997; 37(1): 18-24.
19. DOELLNER H., ARNTZEN K.J., HAEREID P.E. Interleukin 6 concentrations in neonates evaluated for sepsis. *Journal Pediatric.* Feb 1998; 132(2): 295-9.
20. FUJIHARA M., TAKAHASI T., OGISO C., Generación de IL8 en concentrados plaquetarios almacenados y el efecto preventivo de la radiación UV prealmacenamiento. *The Journal of the American Association of Blood Bank.* May 1997. Vol 37 - 5.

21. HASUIKE T., HINO M., YAMANE T., TATSUMI N. In vitro expansion of mature neutrophils from isolated peripheal blood stem cells. *Osaka City Medical Journal* Jun 1997; 43(1): 61-8
22. HETIAND G., MOLLNES T.E., BERGH K., HOGASEN K., BERGERUD U.E., SOLHEIM B.G. Effect of filtration and storage of platelet concentrates on the production of the chemotaxins C5a, IL8, TNF alfa and leucotriene B4. *Transfusion*. Jan 1998; 38(1): 16-23.
23. JENSEN L.S., HOKLAND M.E., NIEISEN H.J. Leucocyte filtration in elective colorectal surgery.Reduce transfusion associated inmunosuppression after bedside procedures. *Ugeskr - Laeger*.Aug 1997;159(34):5093-7.
24. KUTLER H., WILHEIM D., BUBELS S., FIEBELKORN A., KIRCHNER H. Cytokine and chemokines as inducers of nohemolytic transfusions reactions after thrombocyte transfusion. *Transfusionsmed. JAN*, 1997; 34:100-4.
25. MUNDO MEDICO. Las citocinas como mediadores inmunes. 1997; Articulo 1545:1-5.
26. NIELSEN H. R. "Las sustancias bioactivas derivadas de los leucocitos en plasma fresco congelado". *Br-J-Anaesth*.May 1997,Vol 78-5:548-52.
27. NIELSEN H.J., REMEIRT C.M., ROED J., ALSBJORN B. Bioactive substances acumulation and septic complications in a burn trauma patient: effect of perioperative blood transfusion. *Burns*. Feb 1997; 23(1):59-63.

28. READ R.C. Experimental therapies for sepsis Directed against tumor necrosis factor. Journal Antimicrob. Chemotherapy. Jan 1998; 41 suppl A: 65-9.
29. RICARDI D., RASPELLINI E., REBULLA P. Relaciones del tiempo de almacenamiento y reacciones transfusionales para concentrados plaquetarios de buffy coats. The Journal of the American Association of Blood Bank. May 1997. Vol 37 - 5.
30. SHANWELL A., KRISTIANSSON M., REMBERGER M., RINGDEN O. Generation of cytokines in red cell concentrates during storage is prevent by prestorage with cell reduction. Tranfusion. Jul 1997; 37(7): 678-84.