

LEUCORREDUCCIÓN DE COMPONENTES SANGUÍNEOS

Documento Técnico

Oscar A. Peñuela B.
MD, MSc.
Mauricio Beltrán Durán
Bac, Epid, FETP
Yamile Guerrero
MD

República de Colombia

Instituto Nacional de Salud

Subdirección Red Nacional de Laboratorios
Coordinación Nacional Red Bancos de Sangre
y Servicios Transfusionales

Bogotá, Colombia
2010

República de Colombia
Instituto Nacional de Salud

Juan Gonzalo López Casas

Director General

Gloria Janeth Rey Benito

Subdirectora Red Nacional de Laboratorios

Mauricio Beltrán Durán

Coordinador Red Nacional de Bancos de
Sangre y Servicios Transfusionales

AUTORES

Oscar A. Peñuela B. MD, Msc.

Yamile Guerrero, MD.

Mauricio Beltrán, Bac. Esp Epidemiología, FETP.

Instituto Nacional de Salud

Coordinación Nacional Red Bancos de Sangre
y Servicios Transfusionales

AGRADECIMIENTOS

Armando Cortés Buelvas

MD, Esp. Patología Clínica

Director Hemocentro del Valle del Cauca

Calí, Colombia

Carlos Vallejo Rios

MD. Esp. Medicina Laboratorio

Director Hospital Universitario San Vicente de Paul,

Medellin, Colombia

Andrea Herrera Hernández

Bac. Esp Inmunohematología y Bancos de sangre

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos

INVIMA

Asociación Colombiana de Bancos de Sangre

y Medicina Transfusional

Acobasmet

Bogotá, Colombia

2010



Instituto Nacional de Salud

Leucorreducción de Componentes Sanguíneos
Instituto Nacional de Salud
Subdirección Red Nacional de Laboratorios
Coordinación Red Nacional de Bancos de Sangre
y Servicios Transfusionales

Impresión
Imprenta Nacional de Colombia
2010
Bogotá, D. C. 2010

Se autoriza la reproducción total o parcial de este documento siempre y cuando se conserve intacto su contenido y se de crédito a sus autores como al Instituto Nacional de Salud.

Escrito por
Oscar A. Peñuela B. MD, MSc.
Yamile Guerrero, MD.
Mauricio Beltrán, Bac. Esp Epidemiología, FETP

Corrección de estilo
Paola Caycedo

Diseño Portada y Diagramación
Kevin Torres

Introducción

Los leucocitos y sus productos metabólicos, las citoquinas, están asociados a varias reacciones adversas transfusionales bien conocidas y descritas de manera amplia en la literatura mundial. Dentro de éstas, se encuentran las reacciones febriles no hemolíticas, resultado de la presencia en el paciente o en los componentes sanguíneos, de anticuerpos dirigidos contra antígenos leucocitarios del producto o del receptor. La etiología de las reacciones febriles también se ha adjudicado a las citoquinas liberadas durante el almacenamiento en condiciones estándar de banco de sangre y que constituyen parte de los cambios deletéreos de los hemocomponentes conocidos como lesión de almacenamiento.

Otra patología asociada con la presencia de leucocitos en los componentes sanguíneos, es la aloinmunización a los antígenos HLA presentes en los mismos, lo que puede contribuir a ciertos casos de refractariedad plaquetaria. Por último, la leucorreducción de los hemocomponentes es una estrategia efectiva en la prevención de la transmisión de citomegalovirus (CMV) asociada a la transfusión de sangre y que puede causar serias reacciones adversas en receptores susceptibles.

Por lo anterior, la reducción del recuento de leucocitos en los componentes sanguíneos al umbral establecido como seguro para evitar o mitigar a las reacciones adversas transfusionales arriba mencionadas (< 1 millón por unidad, según la Unión Europea), constituye una estrategia útil en los casos clínicos seleccionados. Adicionalmente, los beneficios controvertidos de la leucorreducción incluyen la disminución de los efectos inmunomoduladores y supresores de la transfusión, que pueden afectar la incidencia de infecciones postoperatorias y la recurrencia de tumores sólidos; la disminución en la carga bacteriana de componentes contaminados; y, por último, la reducción en el daño por reperfusión miocárdica mediada por especies reactivas de oxígeno después de cirugía coronaria.

Aunque se han demostrado efectos adversos a los leucocitos, estos también pueden representar un beneficio terapéutico en ciertos casos. Por ejemplo, al inducir inmunosupresión, son útiles en la tolerancia inmunológica que facilita el trasplante e injerto de órganos sólidos. La leucorreducción no afecta la reactivación viral en pacientes previamente infectados y su papel en evitar la transmisión de priones es desconocido.

El presente documento describe la recomendación del Instituto Nacional de Salud relacionada con la leucorreducción de componentes sanguíneos (sangre completa, eritrocitos y plaquetas, recolectados de sangre total o por aféresis) y busca ilustrar a los médicos relacionados con el acto transfusional con respecto a las características de los componentes leucorreducidos, así como su utilidad clínica y limitaciones. Además, pretende unificar los conceptos y criterios en los bancos de sangre para que la oferta sea consecuente con la demanda de los productos sanguíneos modificados.

Definición

Los estándares internacionales requieren que el número de leucocitos remanentes en las unidades de eritrocitos leucorreducidos o de plaquetas leucorreducidas y recolectas por aféresis, sea inferior a 1×10^6 /unidad (Unión Europea) ó menos de 5×10^6 /unidad (AABB); para las plaquetas preparadas a partir de plasma rico en plaquetas o *buffy coat* y posteriormente sometidas a leucorreducción, los recuentos de leucocitos deben ser inferiores a $8,3 \times 10^5$ /unidad (AABB) o inferiores a $1,6 \times 10^5$ /unidad (Unión Europea). Cuando las normas nacionales no definan valores de referencia, éstos serán los definidos por la Unión Europea para este caso. La validación del proceso y el control de calidad deben sujetarse a lo descrito en la guía de control de calidad de componentes.

Procedimiento

Lograr una reducción de 10.000 veces el contenido leucocitario requiere de una tecnología especializada de filtración. El rendimiento de la técnica, se ve afectado por diferentes factores como, la temperatura del hemocomponente, la velocidad de flujo, el número de leucocitos presentes, el contenido de proteínas del medio, el contenido de plaquetas, el uso de soluciones de lavado antes y después de la filtración, el tiempo de almacenamiento del hemocomponente y la presencia de hemoglobina S.

La facilidad y efectividad de las técnicas de filtración en la leucorreducción de componentes sanguíneos las han posicionado como los procedimientos más utilizados en la actualidad. Sin embargo, existen varios métodos para preparar productos con menos contenido leucocitario más no leucorreducidos. Aunque los utilizados con mayor frecuencia son:

1. Centrifugación con separación de la capa leucoplaquetaria, con lo que se logra disminuir en 70% - 80% la cantidad de leucocitos, con una pérdida aproximada del 20% de los eritrocitos.
2. Concentrado eritrocitario lavado, que elimina entre 70% - 95% de los leucocitos, además de plaquetas y plasma, con pérdida

aproximada del 15% de los eritrocitos aproximadamente.

3. Congelamiento y desglicerolado, se obtiene una reducción de 95% con recuperación de cerca del 80% de los eritrocitos.

Los equipos de filtración diseñados en la actualidad permiten considerar dos metodologías: 1) leucorreducción prealmacenamiento, que aplica para aquellas unidades leucorreducidas en el momento mismo de la donación, o bien hasta 72 horas después de su recolección y, 2) leucorreducción postalmacenamiento, al pie de la cama del paciente, previo a la transfusión. El método ideal corresponde a la leucorreducción prealmacenamiento dado que, además de retirar la inmensa mayoría de las células blancas, también evita la liberación de las citoquinas y demás productos generados por estas células durante el almacenamiento (especies reactivas de oxígeno, productos de peroxidación lipídica, entre otros).

Se recomienda, entonces la leucorreducción pre almacenamiento sobre la realizada junto a la cama del paciente. Lo anterior fundado en la evidencia de su mejor calidad y seguridad.

Métodos de leucorreducción y eficacia

| Método | Leucocitos Residuales | Eficacia | |
|-------------------------------|-------------------------------------|----------------|-------------------|
| | | % | Log ₁₀ |
| No Leucorreducción | $1,8 \times 10^9 - 4,5 \times 10^9$ | | |
| Eliminar <i>buffy-coat</i> | $5 \times 10^8 - 1,2 \times 10^9$ | 50 - 90 | 1,0 |
| Congelación | $2 \times 10^7 - 1 \times 10^9$ | 80 - 90 | 2,0 |
| Lavado | $1 \times 10^7 - 1 \times 10^8$ | 90 - 99,8 | 2,5 |
| Filtración Postalmacenamiento | $5 \times 10^5 - 1 \times 10^7$ | 99,8 - 99,99 | 2,5 - 4,0 |
| Filtración Prealmacenamiento | $5 \times 10^4 - 5 \times 10^6$ | 99,98 - 99,999 | 3,5 - 5,0 |

Aspectos técnicos

La remoción leucocitaria de los hemocomponentes depende de la combinación de métodos de filtración de barrera y de absorción celular selectiva al material del filtro. La filtración por barrera implica que el tamaño efectivo del poro sea más pequeño que el diámetro del leucocito (4 μm). Este espacio es suficiente para el paso de plaquetas y eritrocitos deformables. Cualquier factor que disminuya la deformabilidad de los glóbulos rojos (temperatura del hemocomponente, fenotipo falciforme) afectará el recuento celular final y la efectividad de la transfusión del paquete eritrocitario. La adhesión celular también contribuye a la filtración de los leucocitos. Para lo anterior, se requiere de un tiempo de contacto adecuado de las células con el filtro, un flujo sanguíneo óptimo y unas condiciones de la membrana de filtración características, como su hidrofiliidad y carga eléctrica.

Los filtros de última generación remueven entre 3 log₁₀ y 5 log₁₀ (99,9% - 99,999%) de los leucocitos presentes en una unidad de eritrocitos o plaquetas, reduciendo su número por debajo del umbral para muchas reacciones adversas transfusionales: < 1 - 5 x 10⁶/unidad. La actividad metabólica y la función de los eritrocitos y las plaquetas no parecen ser afectadas por la filtración. Sin embargo, es importante mencionar que la filtración puede ocasionar la pérdida hasta del 15% - 25% de las células, lo que reduce la dosis de administración en estas unidades y conduce a costos y riesgos añadidos al paciente por transfusiones adicionales. Los filtros de leucorreducción son específicos para cada hemocomponente celular; un filtro diseñado especialmente para un hemocomponente no se debe usar con otros tipos de unidades.

Si se hace la filtración prealmacenamiento, en un sistema cerrado y con conexiones estériles, la expiración del hemocomponente no se modificará. Si el sistema es abierto, los eritrocitos filtrados son viables hasta 24 horas almacenados a 1 – 6°C.

La validación y el control de calidad deben demostrar que al menos el 95% de las unidades cumplan con este criterio y se conserve el 85% de los eritrocitos originales. Los estándares requieren un recuento leucocitario en hemocomponentes leucorreducidos inferior a 1 x 10⁶/unidad. El siguiente ejemplo revela la gran eficiencia del proceso

de leucorreducción: la cantidad de leucocitos presentes en una unidad de eritrocitos leucorreducida es igual a la cantidad presente en una gota de sangre (100 μL) no leucorreducida.

Como se mencionó, la filtración de los leucocitos puede hacerse en tres momentos: 1) antes del almacenamiento, a través de un filtro en línea unido al equipo de recolección de sangre del donante; 2) antes del almacenamiento, a través de un filtro unido al contenedor del hemocomponente; 3) después del almacenamiento, junto a la cama del paciente.

La filtración previa al almacenamiento es la estrategia más adecuada desde el punto de vista de la relación beneficio-riesgo. La reducción precoz de los leucocitos en las primeras 48 horas después de la extracción, ofrece una serie de ventajas tales como, la disminución de las reacciones transfusionales febriles no hemolíticas, de la aloinmunización a antígenos HLA, y de la transmisión de algunas infecciones víricas (CMV, HTLV I-II).

Tipos de leucorreducción

1. Selectiva (LRS): se leucorreduce el hemocomponente seleccionado en indicaciones específicas de acuerdo con la clínica del paciente.

2. Universal (LRU): se realiza previo al almacenamiento e incluye a todos los hemocomponentes preparados por el banco de sangre.

Recuento leucocitario aproximado (por unidad – Unión Europea)

| Componente Sanguíneo | Máximo conteo leucocitario residual | Mínimo volumen terapéutico posfiltración |
|--|---------------------------------------|--|
| Sangre completa | 10^9 | 160 mL de eritrocitos |
| Eritrocitos estándar | 10^8 | |
| Eritrocitos lavados | 10^7 | |
| Eritrocitos deglicerolados | 10^6 - 10^7 | |
| Eritrocitos leucorreducidos (filtro 3 generación) | $< 1 \times 10^6$ | 160 mL de eritrocitos |
| Plaquetas aféresis | 10^8 - 10^9 | |
| Plaquetas unitarias | 10^7 | |
| Plaquetas obtenidas a partir de Buffy coat | $< 0,5 \times 10^8$ | |
| Plaquetas aféresis leucorreducidas (filtro 3 generación) | $< 1 \times 10^6$ | 3×10^{11} |
| Plaquetas unitarias leucorreducidas | $< 1,6 \times 10^5$ | $5,5 \times 10^{10}$ |
| Pool Plaquetas leucorreducidas (filtro 3 generación) | $< 1 \times 10^6$ | Expiración en 4 horas (sistema abierto) |
| Plasma fresco congelado | $0,6 \times 10^5$ - $1,5 \times 10^7$ | |

Objetivo terapéutico

La presencia de leucocitos en los componentes sanguíneos es la responsable de algunas de las complicaciones asociadas a la transfusión sanguínea, las más frecuentes son:

Reacciones febriles no hemolíticas:

La reacción febril no hemolítica (RFNH), se define como el aumento de la temperatura mayor a 1°C, asociado a la transfusión de hemocomponentes y sin otra explicación, con frecuencia se acompaña de escalofríos o temblores. En los pacientes politransfundidos y los receptores de plaquetas, la tasa de estas reacciones es mucho mayor, algunas RFNH resultan de la interacción entre anticuerpos plasmáticos del receptor y antígenos presentes en los linfocitos, granulocitos o plaquetas transfundidos. La infusión de sustancias bioactivas, incluyendo citoquinas y modificadoras de la respuesta biológica que se acumulan en la bolsa de sangre durante el almacenamiento y la liberación de citoquinas del receptor, podría ser el responsable de muchas otras. El diagnóstico de RFNH se establece después de descartar otras causas potenciales de fiebre. Se ha demostrado que el uso regular de componentes sanguíneos celulares leucorreducidos puede retrasar la aparición o la severidad de las RFNH.

Indicaciones:

- Cuando el paciente ha presentado dos o más RFNH consecutivas.
- En aquellos pacientes que necesiten soporte transfusional a largo plazo, aunque no hayan experimentado RFNH (ejemplo, pacientes con beta-talasemia mayor, anemia aplásica crónica, mielodisplasia, drepanocitosis, anemia de la insuficiencia renal crónica y hemoglobinuria paroxística nocturna).

Aloinmunización a los antígenos HLA

Hasta un 50% de los pacientes que reciben transfusiones a repetición desarrollaran anticuerpos contra los glóbulos rojos que pueden causar reacciones transfusionales hemolíticas agudas y tardías. La aloinmunización a los antígenos del sistema HLA del donante es una complicación reconocida de la transfusión sanguínea. Las

consecuencias clínicas incluyen las reacciones febriles no hemolíticas arriba mencionadas, el rechazo al alotransplante renal y la refractariedad plaquetaria. Varios estudios demostraron una reducción hasta del 70% en la incidencia de aloinmunización HLA y de refractariedad plaquetaria en el grupo de pacientes que recibieron hemocomponentes leucorreducidos. Es importante mencionar que, aunque la mayoría de los casos de refractariedad plaquetaria se relacionan con causas no inmunológicas (infección, fiebre), un porcentaje no despreciable sí se asocia con la aloinmunización aquí comentada.

Transmisión de citomegalovirus

La transmisión vírica que puede suceder a través de la transfusión de leucocitos son fundamentalmente causadas por la familia de los Herpes Virus: Citomegalovirus (CMV), Epstein Barr virus (EB), Herpes virus 6 y 8 (HHV-8, HHV-6) y el virus de la Leucemia Linfoma Humana de Células T (HTLV I y II). El CMV, también conocido como HHV-5, se puede transmitir por contacto directo con las secreciones humanas incluyendo la saliva, la orina, la leche materna, el semen, la transfusión de productos celulares o los trasplantes de órganos o tejidos. La infección del huésped es de por vida y en general tiene pocas consecuencias clínicas en el huésped si su estado inmunológico es adecuado. El cuadro clínico se caracteriza por fiebre, mialgias, disfunción hepática y adenomegalias algunas semanas después de la exposición, posteriormente el virus queda en estado de latencia en sus leucocitos.

Su transmisión puede causar importante morbilidad y mortalidad en los pacientes inmunocomprometidos y seronegativos para el virus verbi gracia, mujeres embarazadas, fetos, neonatos prematuros, recién nacidos de madres seronegativas, candidatos a trasplante de médula ósea y de órganos sólidos, pacientes con inmunosupresión por diferentes causas (tratamiento quimioterápico o SIDA). Entonces, todos los pacientes inmunocomprometidos, los recién nacidos prematuros y los receptores de médula ósea con anticuerpos CMV negativos deberían recibir transfusiones CMV negativas.

Las dos estrategias principales para la prevención de la transmisión de CMV por la transfusión son: 1) la selección de unidades provenientes de donantes seronegativos para CMV; 2) la leucorreducción de los componentes celulares. La leucorreducción de los componentes de la sangre realizada dentro de las 24 horas de extraída la unidad reduce el

número de linfocitos transfundidos y disminuye la probabilidad de reactivar la infección por CMV. La leucorreducción previa a la administración de la transfusión, al pie de la cama del paciente, parece ser menos efectiva.

En pacientes con enfermedades hematológicas, ambas estrategias son igualmente efectivas para la prevención de la transmisión de CMV, al igual que en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea. Por tanto, dado que en nuestro país la tamización de las unidades para CMV no es asequible, recomendamos la utilización de filtros de leucorreducción como estrategia preventiva en los pacientes seleccionados.

Personas con riesgo de infección por CMV postransfusión

Pacientes en quienes el riesgo ha sido claramente establecido:

- Mujer embarazada seronegativa para CMV.
- Recién nacido prematuro (menor de 1200 g) nacido de madre seronegativa para CMV.
- Receptor seronegativo para citomegalovirus de trasplante de médula ósea alogénica de donante seronegativo para CMV.
- Paciente seronegativo para CMV con SIDA.
- Pacientes con inmunodeficiencia congénita.
- Paciente receptor de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
- Pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia intensiva.
- Receptores de transfusiones intrauterinas.

Pacientes en quienes el riesgo no ha sido claramente establecido pero con suficientes méritos para considerarlo:

- Paciente seronegativo para CMV que recibe trasplante tisular (riñón, corazón, hígado, pulmón) de donante seronegativo para citomegalovirus.
- Paciente seronegativo para CMV quien es un candidato para trasplante de médula ósea alogénico, autólogo o ambos.
- Receptor de trasplante de médula ósea autólogo seronegativo para CMV.
- Paciente seronegativo para CMV con evidencia de infección por el VIH tipo 1.

-Paciente seronegativo para CMV sometido a esplenectomía.

Pacientes en quienes el riesgo no se ha establecido:

-Receptor de médula ósea seronegativo cuyo injerto proviene de donante seropositivo para CMV.

-Receptor de trasplante de médula ósea que es seropositivo para CMV.

-Recién nacido prematuro (peso menor de 1 200 g) en quien se desconoce el estado serológico de la madre.

-Receptor seropositivo para CMV que presenta rechazo al trasplante de médula ósea.

Reacciones adversas asociadas con la presencia de leucocitos e indicaciones aceptadas de leucorreducción

| Efectos inmunológicos | Leucorreducción |
|---|---|
| 1. Aloinmunización HLA y antígenos leucocitarios: - Refractoriedad a transfusión de plaquetas - Reacción febril no hemolítica | - Indicada - Indicada |
| 2. TRALI | - No indicada |
| 3. Enfermedad injerto contra huésped | - No indicada |
| 4. inmunomodulación asociada a la transfusión (TRIM) | - Cuestionable |
| 5. Transmisión de infecciones - Citomegalovirus - HTLV1 - HTLV2 - Epstein Barr - Bacterias - emergentes - Transmisión de priones | - Indicada - Irrelevante - Hipotética - Cuestionable - Hipotética |

Prevención de la refractoriedad plaquetaria

La refractoriedad plaquetaria es el incremento insatisfactorio del recuento de plaquetas postransfusional. La aloinmunización HLA es iniciada por células intactas que expresan tanto antígenos de HLA clase I y II. Estas células son los linfocitos y las células presentadoras de antígenos. Las plaquetas expresan sólo antígenos HLA de clase I (A-B-C) siendo ésta la fundamentación para utilizar componentes leucorreducidos para prevenir la aloinmunización HLA y la consiguiente refractoriedad plaquetaria.

La aloinmunización por antígenos plaquetarios específicos (HPA) es

mucho menos frecuente. Los aloanticuerpos plaquetarios más implicados son: anti-HPA 5b, 1b, 5a, 2b y 1a. Tanto la aloinmunización como la refractariedad plaquetaria en pacientes politransfundidos se han reducido en la era de la transfusión de componentes sanguíneos leucorreducidos. Los beneficios de la leucorreducción en la prevención de la aloinmunización HLA plaquetaria provienen de estudios que demuestran que los pacientes tratados con plaquetas leucorreducidas tienen una menor incidencia de anticuerpos linfocitotóxicos y de refractariedad plaquetaria.

Indicaciones:

Prevenir la aloinmunización y refractariedad plaquetaria en pacientes que, debido a su enfermedad de base (por ejemplo, enfermedades oncohematológicas), requerirán del soporte transfusional sostenido con sangre.

Otras utilidades

Reducción del rechazo de injerto en trasplante hematopoyético (CPH) por anemia aplásica severa y hemoglobinopatías

-Para disminuir la probabilidad del rechazo del injerto en pacientes con anemia aplásica severa con probabilidad de recibir trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas

-Para prevenir la alosensibilización HLA y las RFNH en pacientes con anemia drepanocítica y beta-talasemia mayor, candidatos a trasplante hematopoyético.

Prevención de aloinmunización HLA en trasplante de órganos sólidos

-Para prevenir aloinmunización HLA en pacientes candidatos a trasplantes de órganos sólidos.

Indicaciones de la leucorreducción de hemocomponentes en proceso de evaluación

a) Reducción de la inmunomodulación, que puede llevar al incremento del riesgo de recurrencia de neoplasias o de infecciones bacterianas

postoperatorias. Éste es un punto muy discutido; existe una gran cantidad de estudios con respecto al síndrome de inmunomodulación asociado a transfusión (TRIM, por sus siglas en inglés) en el que se consideran a las transfusiones alogénicas como causa de incremento en la morbilidad y mortalidad de los pacientes, aunque el mecanismo preciso no ha sido aún bien explicado.

b)Prevención de la transmisión de otros virus como el virus T linfotrófico humano tipo I (HTLV-I), que se ha encontrado en linfocitos de donantes de sangre sanos en número significativo, así como y el HTLV-II, el virus de Epstein-Barr y algunos virus herpes (HHV-8).

c)Posible reducción del riesgo de enfermedades causadas por priones, como la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ). La Enfermedad de Creutzfeldt- Jakob pertenece a un grupo de enfermedades neurodegenerativas denominadas Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas; la forma adquirida y transmisible por la transfusión es la conocida como variante (vCJD). La posibilidad de transmisión de priones a través de la transfusión sanguínea es muy reducida, los leucocitos, las plaquetas y glóbulos rojos también pueden transmitir priones, por lo cual la leucorreducción reduce éste riesgo pero no lo anula.

d)Contaminación bacteriana de hemocomponentes. Se ha demostrado por medio de diferentes estudios que los filtros de leucorreducción son capaces de remover las bacterias presentes de las unidades de glóbulos rojos y de sangre completa.

e)Daño por perfusión. El restablecimiento del flujo sanguíneo al miocardio isquémico, después de una cirugía cardíaca, incrementa la lesión estructural y funcional causada por la anoxia. La isquemia promueve la activación de neutrófilos, que se unen al endotelio y migran hacia el tejido miocárdico donde liberan radicales libres de oxígeno y proteasas causando disminución del gasto cardíaco, el incremento de la resistencia vascular pulmonar y el incremento en el riesgo de arritmias. Se demostró que la remoción de los leucocitos de la sangre de reperfusión es efectiva en disminuir los marcadores bioquímicos de daño miocárdico, incluyendo CK-MB, Troponina T, Tromboxano B2 y malonildialdehído. Está por determinar si la leucorreducción mejora la función pulmonar en estos pacientes.

f)Prevención de la transmisión de malaria. Reciente evidencia

muestra que los eritrocitos infectados por *P. falciparum* son retenidos por los filtros de leucorreducción y podrían evitar la infección por malaria en el receptor.

Anotaciones adicionales

La leucorreducción de componentes sanguíneos no está indicada en la prevención de la enfermedad injerto contra huésped, para lo cual se requiere la irradiación de los hemocomponentes. Tampoco para evitar el daño pulmonar asociado a transfusión (TRALI por sus siglas en inglés).

-Las reacciones adversas causadas por la utilización de filtros de leucorreducción (usados al lado de la cama del paciente) descritas en la literatura son poco frecuentes y los mecanismos fisiopatológicos precisos están por determinar. Las que se mencionan son:

-Hipotensión en pacientes que consumen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA); al parecer la bradiquinina es la responsable de ésta reacción producida durante la filtración de las plaquetas.

-Síndrome de "ojo rojo"; inyección conjuntival.

-Dolor ocular, edema orbitario, artralgias, cefalea.

-La leucorreducción de sangre completa o eritrocitos falla en los donantes de sangre con rasgo falciforme. Cuando se sospeche, debe confirmarse a través de un método validado por el banco de sangre.

Control de calidad y aspectos normativos

La resolución 901 de 1996 del Ministerio de Salud, hoy Ministerio de la Protección Social de la República de Colombia, establece dentro del Capítulo 11: garantía de la calidad, que el control de calidad para sangre y hemocomponentes debe asegurar que los glóbulos rojos filtrados tengan una recuperación después de la filtración superior al 80% y un recuento de leucocitos residuales $< 1,5 \times 10^5$ por unidad. En la misma resolución, Módulo 2, Capítulo 2, en el apartado 2.2., glóbulos rojos pobres en leucocitos, se contempla la filtración como el método más efectivo para eliminar los leucocitos de los hemocomponentes celulares.

La FDA recomienda que la filtración se realice en un tiempo no mayor a 72 horas después de la recolección del hemocomponente con el posterior almacenamiento a $1 - 6^{\circ}\text{C}$ para evitar la liberación de

citoquinas durante este tiempo de almacenamiento. Sin embargo, hay estudios que concluyen que la leucorreducción es menos efectiva dentro de las dos primeras horas de colección de la sangre, pero que su eficacia mejora significativamente después de ocho horas de almacenada a 1 - 6°C. Estos estudios se basan en considerar que los mecanismos involucrados en la remoción de leucocitos son complejos y están dados no sólo por el efecto de adhesión de los leucocitos al material del filtro, sino que existe una interacción con las plaquetas adheridas al filtro.

El concentrado eritrocitario obtenido después de la filtración debe mantener por lo menos el 85% de los eritrocitos originales. Considerando la cifra de 1 millón de leucocitos por unidad como el límite máximo de leucocitos permitidos por los estándares de las directrices europeas, para una unidad de glóbulos rojos con un volumen de 300 mL bastaría un método con un límite de detección de 3,3 leucocitos/ μ L.

Existen múltiples métodos para realizar este conteo, cada uno de ellos con algunas características y limitaciones específicas que resumiremos a continuación. Con los analizadores hematológicos automáticos se obtiene una buena reproductibilidad (promedio del CV de 10%) y linealidad para conteos superiores a 100 leucocitos/ μ L. Mediante concentración de la muestra pueden mejorarse estos límites de detección. Los métodos basados en la microscopía, como las cámaras de gran volumen (cámara de Nageotte) alcanzan límites de detección de 1 - 2 leucocitos/ μ L. Los métodos de citometría de flujo utilizan un marcador de ADN leucocitario. Con estos métodos, el límite de detección alcanzado es de 0,1 leucocitos/ μ L.

Bibliografía

1. Cyr M, Eastlund T, Blais C Jr, Rouleau JL, Adam A. Bradykinin metabolism and hypotensive transfusion reactions. *Transfusion* 2001; 41(1):136-50.
2. Cyr M, Hume HA, Champagne M, Sweeney JD, Blais C Jr, Gervais N, Adam A. Anomaly of the des-Arg9-bradykinin metabolism associated with severe hypotensive reactions during blood transfusions: a preliminary study. *Transfusion* 1999;39(10):1084-8.
3. Davenport RD. Hemolytic transfusion reactions. In: Popovsky MA, ed. *Transfusion reactions*. 2nd ed. Bethesda, MD: AABB Press, 2001: 1-44.
4. Heddle NM, Blajchman MA, Meyer RM, et al. A randomized controlled trial comparing the frequency of acute reactions to plasma-reduced platelets and prestorage WBC-reduced platelets. *Transfusion* 2002; 42:556-66.
5. Heddle NM, Kelton JG. Febrile nonhemolytic transfusion reactions. In: Popovsky MA, ed.
6. Henry JB. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 20th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001.
7. Mintz PD ed. *Transfusion therapy: clinical principles and practice* 2nd ed. Bethesda; MD: AABB press 2005.
8. Patterson BJ, Freedman J, Blanchette V, Sher G, Pinkerton P, Hannach B, et al. Effect of premedication guidelines and leukoreduction on the rate of febrile nonhaemolytic platelet transfusion reactions. *Transfus Med* 2000;10(3):199-206.
9. Perrota PL, Snyder EL. Non-infectious complications of transfusion therapy. *Blood Reviews* 2001; 15: 69-83.
10. Popovsky MA, ed. *Transfusion reactions*. 3rd ed. Bethesda, MD: AABB Press, 2007.

11. Preiksaitis JK. The cytomegalovirus-"safe" blood product: Is leukoreduction equivalent to antibody screening? *Transfus Med Rev* 2000; 14:112-36.

12. Roback JD. CMV and blood transfusions. *Rev Med Virol* 2002; 12:211-19.

13. Singh S, Kumar A. Leukocyte depletion for safe blood transfusion. *Biotechnol J*. 2009 Aug; 4(8):1140-51.

14. Timmins NE, Nielsen LK. Blood cell manufacture: current methods and future challenges. *Trends Biotechnol*. 2009 Jul;27(7):415-22.

15. Cardo L, Salata J, Wilder D. Removal of Plasmodium falciparum-infected red blood cells from whole blood by leukoreduction filters. *Transfusion* 2009; 49: 337.

Documentos de soporte:

- Guía de control de calidad de componentes sanguíneos. Instituto Nacional de Salud. Instituto Nacional de Medicamentos y Alimentos. 2010.

- Instructivo para el diligenciamiento de reporte estadístico mensual de bancos de sangre y servicios de transfusión. Instituto Nacional de Salud. 2007.

- Manual de normas técnicas administrativas y de procedimientos. Ministerio de Salud. 1996.



INSTITUTO
NACIONAL DE
SALUD



Red Nacional
de Sangre

Instituto Nacional de Salud

Coordinación Red Nacional de Sangre
y Servicios Transfusionales

Teléfono: (57+1) 220 77 00

Extensión: 1254-1255 Directo: 2 212 219

Línea gratuita 018000 113 400

www.ins.gov.co

Bogotá D.C., Colombia