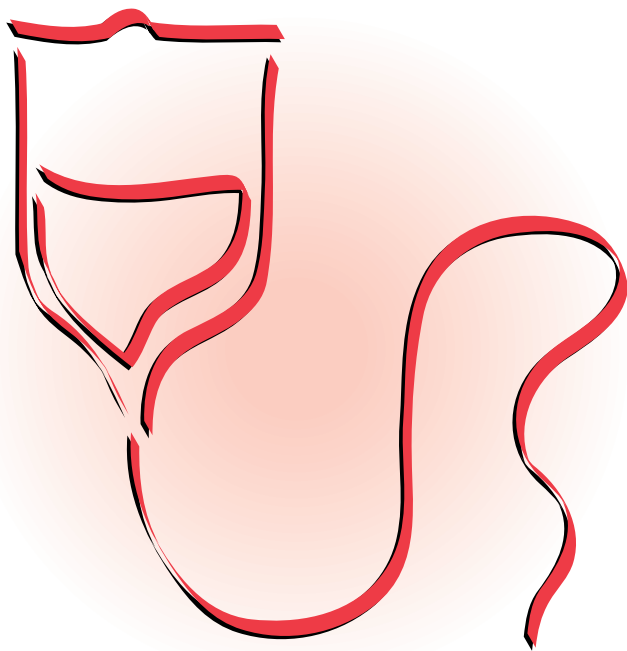


• PROYECTO ISS - ASCOFAME •

GUIAS DE PRACTICA CLINICA
BASADAS EN LA EVIDENCIA



MEDICINA TRANSFUSIONAL:
COMPONENTES SANGUINEOS
USUALES Y ESPECIALES

Dr. Armando Cortés Buelvas
Dr. Pedro Rovetto
Dr. Fabio Pereira
Dr. Alvaro Gómez
Dra. Marcela Granados

AUTORES DE LA GUIA

Dr. Armando Cortés Buelvas
Médico especialista en Patología Clínica
Profesor Titular y Jefe del Departamento de Patología
Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali.
Coordinador Guía de Práctica Clínica

Dr. Pedro Rovetto
Médico especialista en Patología Clínica
Profesor Asociado Departamento de Patología
Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali

Dr. Fabio Pereira
Médico especialista en Hematología y Pediatría
Profesor Titular Departamento de Pediatría
Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali

Dr. Alvaro Gómez
Médico especialista en Medicina Interna y Hematología
Instituto de los Seguros Sociales-Cali

Dra. Marcela Granados.
Médica Especialista en Cuidados Intensivos.
Fundación Valle del Lili, Cali

COORDINACION Y ASESORIA

Dr. Héctor Raúl Echavarría
Decano Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad del Valle
Decano Coordinador

Dr. Alvaro Pineda
Director Banco de Sangre Clínica Mayo
Rochester, Minnesota, Estados Unidos.

Dr. Benjamin Lichtiguer
Director Departamento de Medicina de Laboratorio
Anderson Cancer Center,
Houston, Texas, Estados Unidos
Asesores Internacionales

INDICE

FORMULARIO DE AUTOEVALUACION DE LA GUIA DE PRACTICA CLINICA - ISS ASCOFAME

1. INTRODUCCION	16
2. TRANSFUSION DE GLOBULOS ROJOS	16
2.1. Efectos adversos por la reducción de la capacidad de transporte de oxígeno	16
2.2. Efectividad de la transfusión de glóbulos rojos	17
2.3. Recomendaciones	17
2.4. Indicaciones no aceptables para transfusión de glóbulos rojos ..	19
2.5. Investigaciones futuras	19
3. TRANSFUSION DE PLAQUETAS	19
3.1. Efectos adversos de la trombocitopenia y disfunción plaquetaria	19
3.2. Efectividad de las transfusiones de plaquetas	20
3.3. Recomendaciones	20
3.3.1. Trombocitopenia y falla medular	21
3.3.2. Disfunción plaquetaria	21
3.3.3. Transfusión masiva	21
3.3.4. Cirugía de bypass cardiopulmonar o bomba de balón intraaórtico	22
3.3.5. Coagulación intravascular diseminada (CID)	22
3.3.6. Púrpura trombocitopénica trombótica	22
3.3.7. Trombocitopenias inmunes	22
3.3.7.1. Trombocitopenia autoinmune	22
3.3.7.2. Púrpura postransfusional.	22
3.3.7.3. Trombocitopenia aloinmune neonatal	22
3.8. Cirugía	22
3.9. No está indicada la transfusión de plaquetas en:	23
4. TRANSFUSION DE PLASMA FRESCO CONGELADO	23
4.1. Efectos adversos de los factores de coagulación inadecuados ..	23
4.2. Efectividad de las transfusiones de plasma fresco congelado (PFC)	24
4.3. Recomendaciones	24
4.3.1. Indicaciones definitivas	25

4.3.1.1. Reemplazo de deficiencias de factores de coagulación	25
4.3.1.2. Reversión inmediata del efecto cumarina o deficiencias de vitamina K	25
4.3.1.3. Coagulación intravascular diseminada (CID)	25
4.3.1.4. Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)	26
4.3.1.5. Deficiencias heredadas de inhibidores de la coagulación	26
4.3.1.6. Deficiencia del inhibidor de C1 esterasa	26
4.3.2. Indicaciones condicionadas: PFC indicado sólo en presencia de sangrado o trastorno de la coagulación	26
4.3.2.1. Transfusión masiva	26
4.3.2.2. Enfermedad hepática	27
4.3.2.3. Bypass cardiopulmonar	27
4.3.2.4. Otras indicaciones	27
4.4. Transfusión no justificada de plasma fresco congelado	27
4.5. Investigaciones futuras	28
5. TRANSFUSION DE CRIOPRECIPITADO	28
5.1. Efectos adversos de las deficiencias de los factores de la coagulación	28
5.2. Efectividad de las transfusiones de crioprecipitado	28
5.3. Recomendaciones	29
6. TRANSFUSION DE GRANULOCITOS	30
6.1. Efectos adversos de las neutropenias y disfunción de neutrófilos	30
6.2. Efectividad de las transfusiones de granulocitos (TG)	30
6.3. Recomendaciones	31
6.4. Investigaciones futuras	32
7. INDICACIONES PARA USAR COMPONENTES LEUCORREDUCIDOS	32
7.1. Prevención de las reacciones transfusionales febriles no hemolíticas (RFNH)	32
7.2. Prevención de la aloinmunización HLA	34
7.3. Transmisión de enfermedades vírales	35
7.4. Remoción de bacterias con los filtros LR	36
7.5. Prevención de la enfermedad de injerto contra huésped (EIVH)	36

7.6. Inmunomodulación	36
7.7. Filtros LR durante reperfusión/bypass cardiopulmonar	38
7.8. Análisis de costo	38
7.9. Recomendaciones	38
7.9.1. Pautas establecidas (Recomendación Grado B)	38
7.9.2. Pautas menos bien establecidas (Recomendación Grado C) ..	38
7.9.3. Pautas no recomendadas (Recomendación Grado D y E)	39
8. COMPONENTES SANGUINEOS CON RIESGO REDUCIDO DE TRANSMITIR CMV	39
9. COMPONENTES SANGUINEOS IRRADIADOS	40
9.1. Indicaciones aceptadas comúnmente	40
9.2. Posibles indicaciones	40
10. GLOBULOS ROJOS Y PLAQUETAS LAVADAS	42
11. GLOBULOS ROJOS CONGELADOS - DESCONGELADOS - DEGLICEROLIZADOS	43
12. PLAQUETAS CRUZADAS - HLA	43
BIBLIOGRAFIA	45

FORMULARIO DE AUTOEVALUACION DE LA GUIA DE
PRACTICA CLINICA - ISS ASCOFAME

1. INTRODUCCION

El propósito de estas guías es promover la calidad en las actividades propias de la medicina transfusional para proporcionar un cuidado de alta calidad a los pacientes, mediante recomendaciones a partir del concepto de "medicina basada en la evidencia"; igualmente, pretende asistir a los profesionales del área en el uso apropiado de los componentes sanguíneos y la tecnología a fin, disponible para esta forma de terapia.

Aunque estas guías clínicas representan indicaciones aceptadas razonablemente para la práctica de la medicina transfusional, ellas no deben sustituir el juicio clínico y la necesidad de flexibilidad en la práctica. No deben ser consideradas mandatos y deben servir como base para orientar y revisar la práctica clínica.

Las guías incluyen el uso de los componentes sanguíneos, transfusión autóloga, procedimientos de aféresis y el riesgo/beneficio de las transfusiones sanguíneas.

Estas guías deben ser revisadas al menos cada dos años y modificadas con los nuevos aportes científicos, en constante desarrollo.

2. TRANSFUSION DE GLOBULOS ROJOS

El objetivo final de la transfusión de glóbulos rojos es mejorar la inadecuada entrega de oxígeno o revertir la isquemia cuando el volumen intravascular y la función cardíaca son adecuadas para perfusión y debe ser usada cuando el tiempo y la condición fisiopatológica descartan otro manejo (hierro, eritropoyetina, folato, etc)

2.1. Efectos adversos por la reducción de la capacidad de transporte de oxígeno

Los jóvenes sanos con pérdidas de hasta el 30-40% del volumen sanguíneo usualmente pueden ser tratados adecuadamente con terapia con cristaloides (1). (Evidencia Grado IV).

La oxigenación tisular se mantiene y la anemia es tolerada a valores de hematócrito tan bajos como 18-25% (2,3,4) (Nivel de Evidencia III, IV). El corazón no empieza a producir ácido láctico a menos que el hematócrito sea menor de 15-20% (5, 6,7) y la falla cardíaca hasta que el hematócrito es < 10% (8, 9). (Evidencia Grado II, III, IV).

En la anemia crónica, el rendimiento cardíaco no cambia a menos que la Hb sea < 7 g/dl. y los síntomas aparecen cuando la masa de eritrocitos se reduce en 50%. (9). (Nivel de Evidencia III). Las pacientes obstétricas toleran la anemia crónica sin efectos adversos significativos maternos ni fetales (10). (Evidencia Grado IV).

Los humanos toleran niveles menores de hemoglobina y transporte de O₂ durante la anestesia (11). (Nivel de Evidencia III) y toleran concentraciones muy bajas de hemoglobina (menos de 6-8 g/dl) en el perioperatorio sin incremento en la mortalidad. (12-14). (Evidencia Grado III). La hemoglobina no es predictora de deceso a menos que sea < 3 g/

dl.(12,15). (Nivel de Evidencia III). La información proporcionada es insuficiente para dar conclusiones independientes acerca del grado en el cual la anemia profunda contribuye a la morbimortalidad. Hay poca literatura científica que soporte la transfusión automática en pacientes con Hb de 10 g/dl o hematócrito de 30% (16) (Evidencia Grado III).

Ninguna de las mediciones usadas para estimar la necesidad de transfusión de glóbulos rojos ha sido verificada independientemente y no mide el adecuado transporte de oxígeno a órganos específicos o a regiones de esos órgano (17-19). (Nivel de Evidencia III). La isquemia miocárdica es a menudo silenciosa (20,21). (Nivel de Evidencia III).

Un insustancial beneficio de las transfusiones de glóbulos rojos ha sido la curación de las heridas (22). (Nivel de Evidencia III).

2.2. Efectividad de la transfusión de glóbulos rojos

Hay escasa evidencia científica que soporte la efectividad de esta intervención terapéutica. La mayoría de los estudios no son controlados y falta el apropiado seguimiento a largo plazo. La transfusión de una unidad de sangre total o glóbulos rojos incrementa el hematócrito en aproximadamente 3%, o concentración de hemoglobina en 1 g/dl, en un adulto de 70 kg de peso, sin sangrado (23). (Evidencia Grado III).

Las pérdidas leves o moderadas de sangre no parecen asociarse con morbilidad y mortalidad perioperatoria (24-30). (Nivel de Evidencia II, III), y la reducción de las transfusiones no se ha asociado con pobre evolución perioperatoria, (31-33). (Evidencia Grado III, IV).

Las transfusiones de glóbulos rojos tienen poco impacto en el consumo de oxígeno (34). (Nivel de Evidencia II) siendo este hallazgo consistente con otros estudios de pacientes en cuidado crítico (35-38). (Nivel de Evidencia III). No hay soporte para el uso de criterios únicos para transfusión, como hemoglobina < 10 g/dL, ni evidencia de que la anemia leve o moderada contribuya a la morbilidad perioperatoria (2). (Nivel de Evidencia III).

La transfusión está raras veces indicada cuando la concentración de hemoglobina es mayor de 10 g/dl y está casi siempre indicada cuando es menor de 6 g/dl. La determinación de transfusión de glóbulos rojos con hemoglobinas entre 6-10 g/dl se basa en los riesgos del paciente para complicaciones derivadas de la inadecuada oxigenación. (39-41). (Nivel de Evidencia IV). La transfusión de una unidad de glóbulos rojos puede ser suficiente (42). (Evidencia Grado IV).

2.3. Recomendaciones

Cualquier nivel absoluto de hemoglobina o hematócrito es una base inapropiada para determinar las necesidades de transfusión de glóbulos rojos.

Los factores que afectan la respuesta del paciente a la disminución de la concentración de hemoglobina incluyen la reserva cardiopulmonar (presencia o ausencia de enfermedad cardíaca y/o pulmonar e índice hemodinámico y efecto de drogas y anestésicos); la velocidad y magnitud

de la pérdida de sangre (actual y anticipada), consumo de oxígeno (afectado por la temperatura corporal, drogas/anestésicos, sepsis, actividad muscular) y enfermedad aterosclerótica (cerebral, cardiovascular, periférica, renal).

Las recomendaciones para considerar la indicación posible de transfusión de glóbulos rojos incluyen :

1. Anemia sintomática en un paciente normovolémico, independiente del nivel de hemoglobina (taquicardia, cambios en el estado de conciencia, signos electrocardiográficos de isquemia miocárdica, angina, disnea de leves esfuerzos). (Recomendación Grado A).
2. Pérdida aguda de sangre estimada o anticipada mayor o igual a 15 % del volumen sanguíneo calculado (hipotensión diastólica y sistólica, taquicardia, oliguria o anuria) o evidencia de inadecuada entrega de oxígeno. (Recomendación Grado A).
3. Hemoglobina menor de 6 g/dl en cualquier individuo. (Recomendación Grado B).
4. Hemoglobina menor de 11 g/dl en casos de riesgo incrementado de isquemia (enfermedad pulmonar, enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular cerebral, etc. Las excepciones incluyen pacientes con demostrada pérdida de la autorregulación de disfunción cerebrovascular y cordón espinal) (Recomendación Grado B).
5. Hemoglobina preoperatoria menor o igual a 8 g/dl y procedimiento operatorio asociado con pérdida mayor de volumen sanguíneo (Recomendación Grado A).
6. Hemoglobina menor o igual de 9 g/dl en un paciente con régimen de transfusión crónica (Recomendación Grado B).
7. Cuando sean apropiadas, pueden ser benéficas las alternativas farmacológicas y la donación autóloga preoperatoria, recuperación sanguínea intra o postoperatoria, hemodilución normovolémica aguda y medidas para reducir la pérdida de sangre (Recomendación Grado A).
8. La transfusión regular por programas terapéuticos predeterminados se realiza como preparación para terapia de radiación, hemoglobinopatías, anemia aplásica o hipoplásica severa (Recomendación Grado B).
9. Cuando sea posible, se debe determinar la hemoglobina del paciente previa a la transfusión y en 24-36 horas después de la transfusión (Recomendación Grado A).
10. La hemoglobina post-transfusión no debe exceder de 11.5 g/dl, excepto en pacientes que reciben terapia de transfusión crónica con la intención de prolongar el intervalo de transfusión. En esos casos la hemoglobina no debe exceder de 14.5 g/dl. (en pacientes con riesgo elevado de isquemia órgano/tejido no debe exceder de 12.5 g/dl) (Recomendación Grado B).
11. Se desaconseja el uso de sangre total o completa debido a que el remplazo del volumen y mejoramiento de la capacidad de transporte de oxígeno se logran con glóbulos rojos más coloides o cristaloides. El uso de la sangre total descarta la producción de componentes (Recomendación Grado C).

2.4. Indicaciones no aceptables para transfusión de glóbulos rojos

Para acelerar la curación de las heridas (Recomendación Grado D).

Para acortar el tiempo de hospitalización (incrementar el nivel de "energía"). (Recomendación Grado D).

Solo por la disponibilidad de sangre autóloga predonada, sin una indicación médica aceptada. (Recomendación Grado D).

2.5. Investigaciones futuras

Es necesario definir las futuras aplicaciones de la eritropoyetina en el tratamiento de los estados anémicos agudos y crónicos, en el perioperatorio y en programas de donación autóloga.

3. TRANSFUSION DE PLAQUETAS

3.1. Efectos adversos de la trombocitopenia y disfunción plaquetaria

La mayoría de los pacientes leucémicos con conteos de plaquetas menores de 5.000/ml tienen alguna forma de sangrado (44). (Nivel de Evidencia III). En pacientes con anemia aplásica no hay incremento de las hemorragia espontáneas hasta que el conteo no sea menor de 10.000/ml y se incrementa notablemente cuando el conteo es menor de 5.000/ml (45,46) (Evidencia Grado III, IV). El sangrado con conteos de plaquetas mayor de 50.000/ul raras veces es causado por plaquetas, entre 5.000 y 10.000/ml hay incremento en el riesgo de sangrado espontáneo, mientras entre 10.000 y 50.000/ml se aumenta el riesgo de hemorragia sólo durante cambios hemostáticos (cirugía, trauma, ulceración gastrointestinal, etc.) (47) (Nivel de Evidencia IV).

En pacientes no quirúrgicos, el sangrado espontaneo es infrecuente con conteos mayores de 20.000/ml y se encuentran pocas complicaciones en pacientes quirúrgicos con trombocitopenia (48,49). (Nivel de Evidencia III). La práctica de paracentesis y toracentesis no se asocia a incremento del sangrado en pacientes con conteos de 50.000/ml (50). (Nivel de Evidencia III). El consumo de plaquetas, como también la simple dilución, pueden causar sangrado microvascular (51) (Nivel de Evidencia III).

Hay poca evidencia de complicaciones hemorrágicas en procedimientos anestésicos (epidural) en la trombocitopenia gestacional (52). (Nivel de Evidencia III); la trombocitopenia virtualmente no tiene efecto en la incidencia del sangrado postparto uterino (53). (Nivel de Evidencia III). La trombocitopenia leve se detecta en aproximadamente 15% de las mujeres con preeclampsia (54). (Nivel de Evidencia III). En el síndrome de HELLP asociado con preeclampsia, ocurre resolución espontánea de la trombocitopenia en el cuarto día postparto (55,56) (Nivel de Evidencia III).

En algunas circunstancias, la disfunción plaquetaria (ej; secundaria a terapia con aspirina preoperatoria) puede ser más importante que el número de plaquetas para explicar el sangrado. El tiempo de sangría es pobre predictor de sangrado (57,59) (Nivel de Evidencia II, III).

3.2. Efectividad de las transfusiones de plaquetas

Las transfusiones de plaquetas pueden incrementar el conteo plaquetario, previenen o controlan el sangrado asociado con deficiencias en el número y función de las plaquetas. La transfusión de una unidad de concentrado de plaquetas puede incrementar el conteo en aproximadamente 5.000-10.000/ml en un adulto promedio. La dosis terapéutica usual es un concentrado de plaquetas por cada 10 kg de peso.

Las plaquetas de donante único obtenidas por aféresis son equivalentes a aproximadamente seis concentrados de plaquetas. Se debe obtener un conteo de plaquetas antes y una hora después de la transfusión (47). (Nivel de Evidencia IV).

En pacientes leucémicos la incidencia de sangrado espontáneo se puede disminuir con las transfusiones de plaquetas (60,61). (Nivel de Evidencia II, III). La transfusión profiláctica de plaquetas no ha demostrado beneficio para pacientes sometidos a bypass cardiopulmonar o transfusión masiva en cirugía cardíaca, como trauma (62,63). (Nivel de Evidencia II, III).

Las transfusiones de plaquetas a conteos altos se pueden indicar en pacientes con sangrado sistémico o con riesgo aumentado de sangrado debido a defectos de la coagulación, sepsis o disfunción plaquetaria (47) (Nivel de Evidencia IV).

Se recomienda considerar la transfusión profiláctica en pacientes con conteos de plaquetas entre 5.000 y 20.000/ml asociada con hipoplasia medular, resultante de quimioterapia, invasión tumoral o aplasia primaria (48) (Nivel de Evidencia III).

Para cirugía mayor con sangrado que comprometa la vida del paciente, están indicadas las transfusiones de plaquetas aun a conteos altos para mantener una concentración mayor de 50.000/ml (47). (Nivel de Evidencia IV).

Se recomienda transfundir pacientes con destrucción potenciada de plaquetas y conteo plaquetario menor de 50.000/ml, sólo en presencia de sangrado microvascular (64) (Nivel de Evidencia IV). Se recomienda la transfusión de plaquetas después de bypass cardiopulmonar en pacientes con valores de coagulación normal y conteo de plaquetas menor de 100.000/ml cuando ocurre sangrado importante inexplicado, igualmente en pacientes neuroquirúrgicos por el riesgo de daño tisular local por extravasación (47). (Nivel de Evidencia IV).

En la púrpura postransfusional las transfusiones de plaquetas son inefectivas (66) (Evidencia III). En la púrpura trombocitopénica trombótica están contraindicadas las transfusiones de plaquetas ya que se asocian con rápido deterioro y muerte (67) (Evidencia Grado III).

3.3. Recomendaciones

La necesidad de transfusión es dependiente de múltiples factores de riesgo y no de un simple valor de laboratorio (conteo de plaquetas, tiempo de sangría).

La evidencia científica es inadecuada para determinar el conteo de plaquetas más bajo con el cual se incrementa el riesgo de sangrado.

3.3.1. Trombocitopenia y falla medular

Las transfusiones de plaquetas son efectivas en el tratamiento de pacientes con sangrado por trombocitopenia asociada con falla de la médula ósea causada por terapia citotóxica o irradiación. (Recomendación A).

Las transfusiones de plaquetas profilácticas se deben considerar para mantener un conteo de plaquetas por encima de 10.000/ml; sin embargo, si el paciente trombocitopénico presenta fiebre e infección, coagulopatía concurrente, rápida caída del conteo o si tiene sitios potenciales de sangrado por la cirugía, se debe considerar mantener un conteo mayor de 20.000/ml (Recomendación Grado B).

No está indicada la transfusión de plaquetas profiláctica a largo plazo en la falla crónica de la producción de plaquetas debida a anemia aplásica o mielodisplasia; sin embargo, algunos pacientes pueden necesitarla para prevenir la recurrencia de hemorragia, particularmente en períodos inestables asociados con infección (Recomendación Grado B).

La transfusión profiláctica de plaquetas está raras veces indicada en pacientes quirúrgicos con trombocitopenia, debida a disminución de la producción de plaquetas, cuando el conteo de plaquetas es mayor de 100.000/ml; está usualmente indicada cuando el conteo es menor de 50.000/ml. La determinación en pacientes con conteos entre 50.000 y 100.000/ml se debe basar en los riesgos del paciente (Recomendación Grado B).

3.3.2. Disfunción plaquetaria

Esta indicada la transfusión plaquetaria en el sangrado de un paciente con un defecto cualitativo congénito o adquirido de las plaquetas, independiente del conteo de plaquetas, documentado por tiempo de sangría prolongado más de 1.5 veces el valor límite normal, tromboelastograma, pruebas de función plaquetaria o por historia (Recomendación Grado B).

Raras veces necesitan transfusión plaquetaria profiláctica, a menos que se trate de procedimientos quirúrgicos (corregir el tiempo de sangría previo a la cirugía). Estas pueden ser evitadas si :

1. Se suspende cualquier droga que tenga actividad antiplaquetaria.
2. Se corrige la condición de base.
3. Se corrige el hematocrito (>30%) en pacientes con uremia, con el uso de eritropoyetina o transfusión de glóbulos rojos.
4. Considerar el uso de desmopresina o CRIIO en pacientes con uremia, si la corrección del hematocrito es inefectiva.

Las transfusiones plaquetarias sin las medidas anteriores son inapropiadas o inefectivas (Recomendación Grado A).

3.3.3. Transfusión masiva

La trombocitopenia dilucional se presenta con transfusiones de más de 1.5 veces el volumen sanguíneo del receptor. El conteo de plaquetas debe mantenerse por encima de 50.000/ml en pacientes que reciben transfusión masiva (Recomendación Grado B). Se indica la transfusión si existe sangrado microvascular difuso en un paciente con transfusión masiva y conteo

plaquetario menor de 50.000/ml o valor de laboratorio no disponible. (Recomendación Grado A).

3.3.4. Cirugía de bypass cardiopulmonar o bomba de balón intraaórtico

Las transfusiones plaquetarias se deben reservar para pacientes con sangrado microvascular no debido a causas quirúrgicas corregibles, asociado a conteo plaquetario menor de 100.000/ul o no disponible (Recomendación Grado B).

3.3.5. Coagulación intravascular diseminada (CID)

En la CID aguda, el sangrado asociado con trombocitopenia menor de 50.000/ml o valores de laboratorio no disponibles debe ser tratado con transfusiones plaquetarias además de remplazo de factores de coagulación (Recomendación Grado A). En la CID crónica, o en ausencia de sangrado, las transfusiones plaquetarias no tienen efecto clínico benéfico y no se deben administrar para corregir anomalías de laboratorio (Recomendación Grado B).

3.3.6. Púrpura trombocitopénica trombótica

Hay rápido deterioro y muerte asociada, esta contraindicada, (Recomendación Grado E).

3.3.7. Trombocitopenias inmunes

3.3.7.1. Trombocitopenia autoinmune

Reservadas sólo para pacientes con hemorragia mayor. A una dosis mayor para mantener la hemostasia la transfusión profiláctica de plaquetas es inefectiva y raras veces indicada cuando la trombocitopenia es debida a incremento de la destrucción de plaquetas (ej; púrpura trombocitopénica idiopática) (Recomendación Grado A).

3.3.7.2. Púrpura postransfusional.

Son inefectivas, aun si son de donantes con el apropiado aloantígeno plaquetario humano. El tratamiento óptimo es considerar la combinación de esteroides e inmunoglobulinas IV a altas dosis (Recomendación Grado B).

3.3.7.3. Trombocitopenia aloinmune neonatal

Se usan componentes de donantes negativos para HPLA para neonatos con severa trombocitopenia. La madre sólo se usa como donante si no están disponibles donantes HPLA, negativos o si se desconoce la especificidad del anticuerpo responsable. (Recomendación Grado B).

3.8. Cirugía

La aspiración y biopsia de médula ósea se pueden realizar en pacientes aun con trombocitopenia severa, sin terapia de soporte plaquetario, proporcionando una adecuada superficie de presión. (Recomendación Grado B).

Para punciones lumbares, anestesia epidural, inserción de catéteres centrales, biopsia transbronquial, biopsia hepática, laparotomía o procedimientos similares y partos vaginales, el número de plaquetas se debe mantener en al menos 50.000/ml (Recomendación Grado B).

Para cirugía en sitios críticos como el cerebro y ojos, el número de plaquetas debe ser mayor de 100.000/ml. (Recomendación Grado A).

Los pacientes quirúrgicos y obstétricos con sangrado microvascular usualmente requieren transfusión de plaquetas si el conteo es menor de 50.000/ml, y raras veces si el conteo es mayor de 100.000/ml. Con conteos entre 50.000 y 100.000/ml, la determinación se basa en los riesgos del paciente para más sangrado significativo. (Recomendación Grado B).

El riesgo del paciente quirúrgico y obstétrico es definido por el tipo y extensión de la cirugía, la capacidad para controlar el sangrado, las consecuencias de un sangrado no controlado, la pérdida sanguínea actual y anticipada y la presencia de factores adversos que afectan la función plaquetaria (circulación extracorpórea, falla renal, medicación, etc.) (Recomendación Grado B).

Las plaquetas obtenidas por aféresis, que son HLA cruzadas o compatibles con el receptor, están indicadas para pacientes que no responden a las transfusiones de plaquetas al azar debido a aloinmunización HLA. También están indicadas para limitar la exposición a múltiples donantes con plaquetas no cruzadas HLA y sin estado refractario y para una necesidad de donante específico de plaquetas (ejemplo, PlAl negativo) (Recomendación Grado B). Es controvertido su uso en pacientes que requieren soporte prolongado; para reducir la frecuencia de aloinmunización o refractariedad, se deben considerar otras alternativas (Recomendación Grado C).

3.9. No está indicada la transfusión de plaquetas en:

Uso profiláctico en by-pass cardiopulmonar en ausencia de sangrado microvascular documentado (Recomendación Grado D).

En transfusión masiva en ausencia de una trombocitopenia documentada y sangrado anormal (Recomendación Grado D).

Disfunción extrínseca de las plaquetas como falla renal, hiperproteinemia o enfermedad de von Willebrand's (Recomendación Grado D).

4. TRANSFUSION DE PLASMA FRESCO CONGELADO

4.1. Efectos adversos de los factores de coagulación inadecuados

La coagulación de la sangre es apropiada cuando la concentración de los factores de la coagulación es de al menos 20-30% de lo normal y el nivel de fibrinógeno es mayor de 75 mg/dl (68,69,70). (Nivel de Evidencia III, IV). La coagulopatía clínica por dilución no ocurre usualmente hasta

que el remplazo excede un volumen sanguíneo o cuando el TP y TPT exceden 1.5-1.8 veces los valores de control. (68-70,71-76) (Nivel de Evidencia II, III, IV).

El choque y trauma independientes de la pérdida de sangre, se pueden asociar con coagulopatía de consumo, llevando a sangrado microvascular (77,78,79) (Nivel de Evidencia III). En el paciente pre-intervención quirúrgica o procedimiento invasivo con o sin enfermedad hepática crónica y sin historia de sangrado, el TP y TPT anormal son pobres predictores de sangrado (80-85) (Evidencia II, III). Cuando se usa dímero-D en pre-eclámpticas se encuentra evidencia de fibrinólisis aumentada sin hipofibrinogenemia clínicamente significativa en aproximadamente 1/3 de los pacientes (86) (Nivel de Evidencia III); esas anomalías usualmente no requieren tratamiento.

4.2. Efectividad de las transfusiones de plasma fresco congelado (PFC)

La corrección del TP y TPT con la administración de PFC en pacientes transfundidos masivamente con sangre completa, no presenta cambios en el sangrado hasta que la trombocitopenia no sea corregida (73) (Nivel de Evidencia III). Se requieren de 600-1.800 ml de PFC para reducir transitoriamente el TP en tres segundos del valor del control en pacientes con enfermedad hepática (87) (Nivel de Evidencia III). No hay diferencias en la pérdida de sangre o necesidad de transfusión en pacientes sometidos a by-pass coronario que recibieron albúmina o seis unidades en promedio de PFC (88) (Nivel de Evidencia III). Está contraindicado el PFC para incrementar el volumen plasmático o las concentraciones de albúmina. (89) (Nivel de Evidencia IV).

El PFC está indicado en deficiencias de los factores de la coagulación, casos seleccionados de transfusión masiva y múltiples defectos de la coagulación (ej; enfermedad hepática) (90) (Nivel de Evidencia IV). El PFC está indicado en la transfusión masiva con sangrado activo, reversión urgente de terapia con warfarina y una historia o curso clínico sugestivo de coagulopatía adquirida o heredada (con sangrado activo o antes de cirugía) y está contraindicado como expansor de volumen o para sanar las heridas; al menos cuatro unidades de PFC promueven la coagulación en adultos (91,93) (Nivel de Evidencia IV).

No hay evidencias de que el remplazo profiláctico con PFC o concentrados de plaquetas prevengan el inicio de sangrado anormal o reduzcan las necesidades de transfusión (77) (Nivel de Evidencia III). Se han usado concentrados de proteína C a nivel investigativo; está pendiente su evaluación clínica (94) (Nivel de Evidencia III).

4.3. Recomendaciones

El PFC debe ser administrado en dosis calculada para obtener un mínimo de 30% de concentración del factor de coagulación en el plasma (usualmente logrado con la administración de 10-15 ml/kg de PFC), excepto para la reversión urgente de terapia con warfarina, para la cual 5-8 ml/kg de PFC usualmente es suficiente (Recomendación Grado B). Cuatro a cinco

concentrados de plaquetas, una unidad de plaquetas de donante único por aféresis o una unidad de sangre total proporciona la cantidad de factores de coagulación similar a la contenida en una unidad de PFC (Recomendación Grado B). Se debe realizar un PT y PTT antes y después de cada transfusión (Recomendación Grado B).

4.3.1. Indicaciones definitivas

4.3.1.1. Reemplazo de deficiencias de factores de coagulación

Para tratamiento o profilaxis de múltiples o específicas deficiencias de factores de la coagulación (PT y/o PTT mayor de 1.5 veces el valor de límite normal y/o deficiencia específica de factor de coagulación documentada); sólo cuando el concentrado de factor combinado o específico no está disponible.

La dosis depende del factor específico a reemplazar, la vida media plasmática y la concentración requerida para hemostasia que varía con factores individuales (Recomendación Grado A). Los concentrados específicos de factor X y II no están disponibles actualmente; se recomienda su reemplazo con complejo protrombina (factores II, IX y X) y no PFC (Recomendación Grado B). El CRIIO contiene fibrinógeno y se debe usar en reemplazo del factor I (fibrinógeno).

Las deficiencias de fvW no se deben corregir con PFC, cuando una terapia alterna esté disponible. Estas incluyen desmopresina y algunos concentrados de factor VIII de pureza intermedia. (Recomendación Grado B). También está indicado en pacientes con sospecha de deficiencia de la coagulación (PT y PTT pendiente) y que están sangrando, o a riesgo de sangrado en un procedimiento invasivo. (Recomendación Grado B).

4.3.1.2. Reversión inmediata del efecto cumarina o deficiencias de vitamina K

En situaciones en que la hemorragia comprometa la vida del paciente o éste requiere una cirugía urgente; si los concentrados de factores II, IX, X y VII no están disponibles, se debe infundir PFC (cerca de un litro para un adulto), pero puede no ser tan efectivo (Recomendación Grado B). No excluye la necesidad de administración simultánea de vitamina K.

4.3.1.3. Coagulación intravascular diseminada (CID)

No hay evidencia de que cualquier soporte o terapia de reemplazo dé beneficios a menos que se corrija la condición de base. La terapia de reemplazo está indicada en la CID aguda, cuando hay hemorragia y anomalías de la coagulación (Recomendación Grado A). La infusión de PFC, CRIIO y concentrado de plaquetas es la base inicial de la terapia. La respuesta debe monitorizarse por exámenes de laboratorio repetidos y evaluación clínica (Recomendación Grado B).

En la CID crónica o en ausencia de sangrado, no hay indicación para dar terapia con componentes para normalizar los resultados de laboratorio (Recomendación Grado B).

4.3.1.4. Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)

El PFC es aceptado como una forma de tratamiento. A menudo en conjunción con recambio plasmático. Al menos tres litros diarios deben ser administrados. Es la terapia primaria y la solución de remplazo principal para plasmaféresis en el tratamiento de la PTT o el síndrome hemolítico urémico del adulto (Recomendación Grado A). El PFC pobre en fracción CRIO se ha empleado en casos refractarios de PTT (Recomendación Grado B).

4.3.1.5. Deficiencias heredadas de inhibidores de la coagulación

El PFC se ha administrado como fuente de anti-trombina III, proteína C y S en pacientes con deficiencias de esos inhibidores, que han sido programados para cirugía, procedimientos obstétricos o que requieren heparina para tratar trombosis espontáneas (Recomendación Grado B).

Las preparaciones de AT-III están ahora disponibles y se usan en el manejo de pacientes con alteraciones congénitas (déficit de menos del 50% del nivel normal plasmático). No se ha determinado la eficacia de AT-III como profiláctica y terapéutica en las deficiencias adquiridas, especialmente en choque y CID, (Recomendación Grado B). Esas preparaciones específicas pueden obviar la necesidad de PFC.

La proteína C se puede encontrar en el complejo de factor IX, pero éste producto está contraindicado en deficiencia de proteína C debido al riesgo de trombosis (Recomendación Grado D). Se han usado concentrados de proteína C a nivel investigativo; está pendiente su evaluación clínica.

4.3.1.6. Deficiencia del inhibidor de C1 esterasa

El PFC se ha usado como terapia de remplazo para los episodios agudos de angioedema severo o profilaxis quirúrgica en deficientes, pero la eficacia es limitada por los volúmenes necesarios y la tardanza causada por la descongelación. Están disponibles los concentrados de virus inactivados de C1-INH (Recomendación Grado B).

4.3.2. Indicaciones condicionadas: PFC indicado sólo en presencia de sangrado o trastorno de la coagulación

4.3.2.1. Transfusión masiva

El nivel de fibrinógeno, PT y PTT deben ser monitorizados como una guía para terapia de remplazo. Si el PT y PTT están prolongados a más del 1.5 veces el valor de control normal, y el fibrinógeno es mayor de 80 mg/dl, se sospecha deficiencia de factores V y VII y se recomienda el PFC. (Recomendación Grado A).

El PFC es benéfico en pacientes transfundidos masivamente con sangrado microvascular o hemorragia, si los valores de TP /TPT exceden 1.5 veces los controles normales. Si el TP y TPT no pueden ser obtenidos en el tiempo requerido, estos pacientes pueden beneficiarse de la transfusión empírica con PFC. (Recomendación Grado B).

4.3.2.2. Enfermedad hepática

El PFC está indicado sólo si el sangrado es manifiesto o de acuerdo a la cirugía propuesta. (Recomendación Grado B). Si la infusión de 6-8 unidades de PFC falla para controlar el sangrado o corrección de TP esencial para la cirugía, se debe probar con infusión de CCP con el riesgo de trombogénesis. (Recomendación Grado B). No hay consenso de qué niveles de factores son seguros para pacientes con enfermedad hepática previa a la intervención quirúrgica. Un PT de 1.6-1.8 veces el valor de control normal, es probablemente realista, (Recomendación Grado C).

4.3.2.3. Bypass cardiopulmonar

Solo usado en pacientes en quienes el sangrado se asocia con anormalidad de factores coagulación diferente del efecto residual de heparina, (Recomendación Grado C). El uso perioperatorio rutinario de PFC para bypass cardiopulmonar expone al paciente a riesgos innecesarios y no proporciona beneficio conocido. El uso de agentes farmacológicos como la aprotinina ofrece un potencial de mayores beneficios. (Recomendación Grado B).

4.3.2.4. Otras indicaciones

Otras indicaciones incluyen el tratamiento de deficiencias de anticoagulantes plasmáticos, como proteína C y S, o antitrombina III, o factores V, o XI cuando la terapia específica no está disponible, (Recomendación Grado B). También cuando el PT y PTT mayor de 1,5 veces el valor de la media normal en un paciente que no sangra programado para cirugía o procedimiento invasivo. (Recomendación Grado B).

4.4. Transfusión no justificada de plasma fresco congelado

En el manejo de la hipovolemia, los cristaloides o coloides sintéticos o albúmina son seguros, económicos y más fácilmente disponibles. (Recomendación Grado D).

Usar solamente para corregir anomalías de coagulación cuando hay episodios hemorrágicos y no usar rutinariamente para reemplazos en plasmaféresis (Recomendación Grado D).

No hay evidencias de que la depleción de inmunoglobulinas complemento y fibronectinas depletadas por plasmaféresis incidan en infecciones o deficiencias inmunes y sean corregidas con PFC (Recomendación Grado D).

No hay indicación para fórmulas de reemplazo (ejemplo, una unidad de PFC por cada 4-6 de sangre), cuando el paciente no exhibe sangrado clínico. Esta política expone innecesariamente al riesgo y no proporciona beneficios. (Recomendación Grado D).

No hay justificación para administrar PFC como soporte nutricional para enfermedades crónicas, como cirrosis con ascitis, nefrosis,, para casos de enteropatía perdedora de proteínas o drenaje de ducto torácico. (Recomendación Grado D).

Las inmunoglobulinas IV purificadas están disponibles ahora y reemplazan la necesidad de PFC como fuente de inmunoglobulinas en el tratamiento de las alteraciones inmunes congénitas. (Recomendación Grado D).

4.5. Investigaciones futuras

Se sugiere la aplicación de los métodos de inactivación viral en el proceso de preparación de este producto para transfusión y la factibilidad de su comercialización como fuente de derivados.

5. TRANSFUSION DE CRIOPRECIPITADO

5.1. Efectos adversos de las deficiencias de los factores de la coagulación

Los pacientes con ciertas deficiencias adquiridas o congénitas de la coagulación, como hemofilia A, enfermedad de von Willebrand's (EvW), hipofibrinogenemia, coagulación intravascular diseminada (CID) e insuficiencia hepática, tienen un riesgo aumentado de sangrado perioperatorio o periparto (95,96) (Nivel de Evidencia III).

5.2. Efectividad de las transfusiones de crioprecipitado

Una unidad de CRIO por cada 10 Kg de peso corporal eleva los niveles de fibrinógeno plasmático en aproximadamente 50 mg/dl en ausencia de consumo continuado o sangrado masivo. Se recomienda el efecto benéfico de la transfusión de CRIO en pacientes con deficiencia de factores VIII y ciertos subtipos de enfermedad de von Willebrand's (97,98) (Evidencia Grado III).

Sin embargo, la mayoría de los pacientes con deficiencia de factor VIII son tratados con concentrados de factor VIII, y los pacientes con algunos subtipos de la EvW responden a la administración de acetato de desmopresina (DDAVP) (99-102) (Nivel de Evidencia III).

La coagulopatía asociada con uremia se puede tratar con CRIO, pero la desmopresina es usualmente la primera opción de terapia. La administración de CRIO en la CID asociada a abrupcio placentae incrementa la concentración de fibrinógeno. La hipofibrinogenemia responde bien al tratamiento con CRIO, una vez el parto ha terminado. (96,103) (Nivel de Evidencia III).

Se recomienda la transfusión de CRIO en pacientes que sangran con hipofibrinogenemia, congénita o adquirida; EvW y pacientes con hemofilia A (cuando el concentrado de factor no está disponible) (104,105) (Nivel de Evidencia IV). Se recomienda la administración de CRIO para pacientes transfundidos masivamente, con sangrado microvascular y con niveles de fibrinógeno menores de 80 mg/dl; se deben determinar los niveles de fibrinógeno pre y post-transfusión (106) (Nivel de Evidencia IV).

La administración de CRIO se reserva para profilaxis en pacientes que no sangran en el perioperatorio o periparto, con deficiencias congénitas del fibrinógeno o EvW, que no responden a desmopresina.

Los pacientes con EvW que sangran; corrección del sangrado microvascular en pacientes transfundidos masivamente con concentraciones de fibrinógeno menores de 80-100 mg/dl (o cuando las concentraciones de fibrinógeno no puedan ser medidas en tiempo prudencial) (107) (Nivel de Evidencia IV). También ha sido benéfico en el tratamiento de la tendencia al sangrado asociado con uremia que no responde a desmopresina (108) (Nivel de Evidencia III). Pequeños volúmenes de CRIO (algunas veces autólogo) se usan como fuente de fibrinógeno y se mezclan con trombina para preparar sellante de fibrina, útil en la hemostasia quirúrgica y otros propósitos (109) (Nivel de Evidencia IV).

5.3. Recomendaciones

El CRIO se debe considerar en las siguientes situaciones:

1. Como medida terapéutica en pacientes con EvW que no responden a desmopresina, deficiencias congénitas de fibrinógeno y coagulopatía de consumo cuando el nivel de fibrinógeno está por debajo de 80-100 mg/dl. (Recomendación Grado B).
 2. Profilaxis en el perioperatorio o periparto de pacientes con deficiencias congénitas del fibrinógeno o EvW que no responde desmopresina. (Recomendación Grado B).
 3. Corrección del sangrado microvascular en pacientes transfundidos masivamente con concentraciones de fibrinógeno menores de 80-100 mg/dl (o cuando las concentraciones de fibrinógeno no puedan ser medidas en tiempo prudencial) (Recomendación Grado B).
 4. Corrección de deficiencias aisladas de fibrinógeno en pacientes con sangrado o con alto riesgo de sangrado debido a inminente procedimiento invasivo o trauma. (Recomendación Grado B).
La dosis aceptada es de una bolsa de CRIO por cada 5 kg de peso y se requieren determinaciones periódicas del nivel de fibrinógeno en las coagulopatías de consumo o fibrinogenólisis. Un nivel de fibrinógeno de más de 100 mg/dl es generalmente considerado adecuado para hemostasia (vida media 12 horas). Se recomiendan infusiones día de por medio para pacientes con hipofibrinogenemia congénita (Recomendación Grado C).
 5. Enfermedad de von Willebrand's, o en pacientes seleccionados con hemofilia que no responden o cuando está contraindicada la desmopresina o no están disponibles los concentrados virus-inactivados. La dosis usual es una bolsa por cada 10 Kg de peso.
- El monitoreo terapéutico en EvW debe hacerse con al menos una de las siguientes pruebas: cofactor de ristocetina, antígeno factor VIII, y niveles multiméricos de FvW. El tiempo de sangría es también variable e insensible para evaluar la terapia en EvW. (Recomendación Grado B).
6. Otras indicaciones incluyen: sangrado o procedimiento invasivo en déficit de factor XIII, sangrado asociado con falla renal o ciertas disfunciones plaquetarias que no responden a desmopresina, incremento del hematocrito y estrógenos conjugados y como fuente de fibrinógeno para preparación de "pegante de fibrina". (Recomendación Grado B).

Cuando sea posible, se deben determinar PT/PTT, fibrinógeno o nivel del factor específico de la coagulación pre-transfusión y post-transfusión. (Recomendación Grado B).

6. TRANSFUSION DE GRANULOCITOS

6.1. Efectos adversos de las neutropenias y disfunción de neutrófilos

Los pacientes neutropénicos con malignidad hematológica tienen un riesgo aumentado de infección bacteriana y micótica fatales (110-111) (Nivel de Evidencia III). La neutropenia severa y/o prolongada comporta un alto riesgo de infección (115,116) (Nivel de Evidencia III), especialmente en prematuros. La sepsis bacteriana ocurre en 1 a 10/1000 nacimientos y se asocia con una mortalidad del 20% (117) (Nivel de Evidencia III).

6.2. Efectividad de las transfusiones de granulocitos (TG)

Significativa en la sobrevida global de pacientes con sepsis por Gram negativos y menos de 500 granulocitos/ml, si además de antibióticos reciben transfusiones de granulocitos (TG); los pacientes que reciben cuatro o más TG (118) (Nivel de Evidencia II).

En pacientes con elevación del número de granulocitos mayor de 1.000/ml, la sobrevida a sepsis por Gram-negativos es comparable en transfundidos y no transfundido; mientras que los que permanecen neutropénicos la sobrevida es notablemente mayor en transfundidos. (119,120) (Nivel de Evidencia II). La sobrevida en pacientes con malignidad hematológica, con menos de 500 granulocitos/ml, evidencia clínica de infección y fiebre, después de 20 días es cerca de cuatro veces mayor en transfundidos (121) (Nivel de Evidencia II).

En pacientes con fiebre e infección documentada y menos de 250 granulocitos/ml que permanecen granulocitopénicos 21 días más tarde, tienen una sobrevida notablemente mayor que los que recibieron transfusión (122). (Nivel de Evidencia II). Los pacientes con infección comprobada por cultivo y menos de 300 granulocitos/ul que no respondieron en 72 horas a terapia antibiótica, la sobrevida de los de los transfundidos fue cuatro veces mayor (123). (Evidencia Grado III). Algunos estudios no han demostrado efecto benéfico de la TG en pacientes infectados con malignidad hematológica y conteo de granulocitos menor de 1.000/ml, con tasa de sobrevida alta en no transfundidos (124) (Nivel de Evidencia III).

Las mayores diferencias en los estudios es el tiempo de duración de la neutropenia y el uso temprano de la antibioticoterapia empírica y el retorno del conteo de granulocitos a más de 1000 mL. Los datos acerca de sepsis por Gram positivos son insuficientes (125) (Nivel de Evidencia III). No hay estudios controlados sobre la eficacia en neumonías, solo trabajos descriptivos con buenos resultados (125) (Nivel de Evidencia III). Solo existen informes descriptivos de su uso en infecciones urinarias, celulitis y abscesos.

Existen algunos informes aislados sobre el uso de transfusión de granulocitos en pacientes con infecciones micóticas (126,127) (Nivel de Evidencia III); pero los datos en humanos son insuficientes. No se ha observado beneficio con este tipo de transfusiones en infecciones micóticas por *Candida* o no candidiásicas invasivas postrasplante de médula ósea con recuperación tardía (128) (Nivel de Evidencia III).

Son necesarios estudios controlados aleatorios para establecer su verdadero valor en infecciones micóticas, pero debe ser considerada como parte del tratamiento de infecciones micóticas, levaduras diseminadas y en pacientes con severa disfunción de neutrófilos (ejemplo, enfermedad granulomatosa crónica, infección bacteriana o micótica progresiva) (129) (Nivel de Evidencia IV).

En los resultados de 11 estudios (130-140), las TG se usaron para tratar sepsis neonatal; la impresión inicial es que las TG aumentan el efecto de los antibióticos, pero hay falta de uniformidad en los estudios clínicos, tratamiento y análisis de resultados y evalúan un número reducido de neonatos; pocos neonatos tienen un cuadro clínico completo, considerado más indicativo de peor pronóstico (sepsis probada con cultivo, neutropenia severa por edad, y marcada depleción de PMN en pool de almacenamiento medular). La dosis y calidad de los concentrados de leucocitos son variables y en algunas instancias claramente inadecuados.

Por tanto, la TG para sepsis neonatal no es clara. Acerca de la eficacia para nacidos con neutropenia y sepsis fulminante, solo las TG obtenidas por aféresis han demostrado efectividad. (Nivel de Evidencia II, III).

A pesar de que se ha documentado mejoría clínica con dosis menores de 1.0×10^8 a la 10^{10} (118,120) al menos debe darse esta dosis. Al menos cuatro transfusiones son necesarias (118) para obtener mejoría en sepsis por Gram negativos y se continúa hasta que todos los signos y síntomas de infección se hayan aclarado (120). Las investigaciones clínicas han usado dosis de granulocitos de hasta 1.0×10^9 kg/día en un volumen de aproximadamente 15 ml (130,131) (Nivel de Evidencia III).

Son comunes las reacciones; usualmente consisten en escalofríos y fiebre. Las reacciones más severas incluyen hipotensión y dificultad respiratoria. Las reacciones leves a moderadas ocurren en 25-50% de las transfusiones y severas en 1%. También se transmite CMV y existe riesgo de enfermedad injerto versus huésped.

6.3. Recomendaciones

La TG está indicada para neonatos o prematuros con evidencia sugestiva de sepsis bacteriana con neutropenia prolongada (10 o más días) y disminución del almacenamiento de granulocitos medulares o sepsis por Gram negativos resistentes a antibióticos (Recomendación Grado C).

Se debe considerar la adición de transfusión de granulocitos al manejo del paciente que no responde a la terapia inicial con antibióticos en 48 horas. Los pacientes que continúan con síntomas severos y persistentes con signos específicos de infección o fiebre mayor de 39°C y particularmente con conteo de granulocitos menores de 100/mL, son candidatas a transfusión de granulocitos (Recomendación Grado C).

Es razonable iniciar la terapia con antibióticos y factores de crecimiento recombinante y considerar la adición de terapia con granulocitos para tratar pacientes con infección bacteriana, o micótica severa, que continúa progresando a pesar de las medidas iniciales. (Recomendación Grado C).

Las TG se debe considerar en infecciones severas en pacientes que no responden a la terapia antibiótica apropiada y tienen una función granulocítica defectuosa de origen congénito (Recomendación Grado C).

No se recomienda la transfusión profiláctica de granulocitos por la alta incidencia de complicaciones y dudoso efecto benéfico (Recomendación Grado D).

Como alternativa a TG, la globulina inmune IV se ha estudiado asociándolos a antibióticos en casos de neonatos sépticos. Algunos datos hay publicados, pero son inconsistentes e insuficientes para recomendarla como terapia de rutina para todos los neonatos (Recomendación Grado C).

Los datos son insuficientes para definir el papel de factores de crecimiento en tratamientos de neonatos humanos. La eficacia de esos agentes en disminuir las infecciones y el potencial de efectos adversos, requiere estudios adicionales. Actualmente, el uso de FEC-G y GM en neonatos humanos debe considerarse experimental (Recomendación Grado C).

Se debe proporcionar un paciente con infección bacteriana que no responden en 48 horas a la terapia antibiótica apropiada y si la infección se asocia con hipoplasia medular y conteo de neutrófilos menor de 500/ml (neutropenia severa) (Recomendación Grado C).

Igualmente en infección bacteriana o micótica progresiva, en pacientes con severa disfunción de neutrófilos (Recomendación Grado C).

Sepsis bacteriana en un recién nacido de menos de dos semanas de edad, con conteo de neutrófilos <3000/mL (Recomendación Grado C).

Sepsis bacteriana o infección micótica diseminada que no responde a antibióticos en un paciente mayor de dos semanas, con conteo de neutrófilos menor de 500/ μ l (Recomendación Grado C).

Infección comprobada que no responde a antibióticos en un niño con evidente o alta sospecha de defecto cualitativo de neutrófilos, independiente del conteo absoluto de neutrófilos (Recomendación Grado C).

6.4. Investigaciones futuras

Utilidad clínica de los factores hematopoyéticos como FSC-G y FSC-GM y las inmunoglobulinas intravenosas en el tratamiento de las neutropenias y definir la efectividad real de las transfusiones de granulocitos.

7. INDICACIONES PARA USAR COMPONENTES LEUCORREDUCIDOS

7.1. Prevención de las reacciones transfusionales febriles no hemolíticas (RFNH)

Las RFNH suceden en 0.5-1% de todas las transfusiones y uno de cada ocho pacientes que experimentan una RFNH experimentan una segunda en las transfusiones subsecuentes.

Tres mecanismos son capaces de producir una respuesta febril: dos de ellos se deben a interacción antígeno-anticuerpo, entre leucocitos del donante y anticuerpos del receptor o entre anticuerpos del donante y leucocitos del receptor (141-146) (Nivel de Evidencia II, III, IV). Otro mecanismo es estimulado por la generación y liberación de citoquinas (IL-6, IL-8) y factor de necrosis tumoral (TNF-alfa), (147-153), en componentes almacenados (Nivel de Evidencia II, III, IV).

La base para usar filtros de leucorreducción (FLR) o componentes leucorreducidos por aféresis, es para efectuar una reducción en los leucocitos del donante a transfundir. Para prevenir las reacciones transfusionales febriles el componente a transfundir debe contener menos de 5×10^8 leucocitos, con 80% del componente original para transfusión (154) (Evidencia IV), 1-2 log de reducción.

Este grado de leucorreducción se obtiene con la simple remoción del buffy coat, congelación-descongelación y desgllicerolización, lavados, filtros de microagregados, uso de aféresis leucorreducida o filtros leucorreductores prealmacenamiento, o al lado de la cama del enfermo al momento de la transfusión. (155-162) (Evidencia Grado II, III, IV). Los filtros de leucorreducción modernos son prácticos, eficientes y útiles para la prevención de las reacciones febriles, y permiten de una manera relativamente fácil obtener una reducción terapéutica en el nivel de contaminación de leucocitos.

No todas las reacciones febriles se previenen con el uso de filtros leucorreductores; no previene la producción de citoquinas en el receptor resultante de la infusión de anticuerpos del donante, ni la leucorreducción post-almacenamiento (al lado de la cama del paciente) causadas por la infusión de citoquinas preinflamatorias preformadas (154) (Nivel de Evidencia IV).

Se puede disminuir la incidencia de reacciones febriles previniendo la infusión de citoquinas preformadas derivadas del donante por el uso de filtros de prealmacenamiento o concentrados de plaquetas obtenidos por aféresis. No sólo previene la generación de citoquinas durante el almacenamiento, también remueve leucocitos antes de que empiecen a sucumbir y fragmentarse durante el almacenamiento (163-165) (Evidencia Grado III). Esas partículas pueden no ser removidas por filtros leucorreductores y pueden jugar un papel no solo en las reacciones febriles sino también en la aloimmunización HLA. (166) (Nivel de Evidencia III). Por tanto, la leucorreducción prealmacenamiento es más eficiente que la que se hace al lado de la cama del enfermo para las reacciones febriles y otras complicaciones.

La baja frecuencia de RFNH asociada con la filtración de plaquetas de cuatro días de almacenamiento preparadas de buffy coat, la cuales tienen una baja concentración de citoquinas, soporta esta hipótesis (167,168) (Nivel de Evidencia III).

La premedicación y leucorreducción no se recomiendan, a no ser que el paciente haya experimentado al menos dos reacciones (169) (Evidencia Grado IV).

7.2. Prevención de la aloinmunización HLA

La refractariedad a las transfusiones de plaquetas es definida como el incremento inadecuado de plaquetas postransfusión en la hora siguiente a la transfusión. La incidencia de este fenómeno es tan alta como 50% en pacientes con cáncer que reciben múltiples transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas (170) (Nivel de Evidencia III).

La trombocitopenia resultante en el paciente dependiente de transfusión, incrementa el riesgo de sangrado clínicamente importante (171) (Nivel de Evidencia IV).

La aloinmunización HLA es una de las causas de refractariedad plaquetaria. Cerca del 40% de los pacientes transfundidos desarrollan anticuerpos HLA (173,174). Los filtros LR son designados para remover 3-4 log de leucocitos, obteniéndose componentes con menos de 3×10^6 leucocitos por componente; este nivel de LR disminuye la incidencia de la aloinmunización HLA (154). (Nivel de Evidencia IV). La remoción de 3 o más log de leucocitos reduce la incidencia de aloinmunización HLA de cerca del 40-50% a 20%, o menos (172,175-180) (Evidencia Grado II, III).

La mayoría de los estudios observan una aparente disminución en la incidencia de aloinmunización primaria y refractariedad (181,182) (Nivel de Evidencia II, III).

Sin embargo, el mayor estudio prospectivo aleatorio de leucorreducción por filtración falla para demostrar estadísticamente una reducción significativa de la aloinmunización, refractariedad a las transfusiones de plaquetas o uso de productos sanguíneos al lado de la cama del enfermo; sin embargo, la fuerza para detectar una reducción relevante en la incidencia de refractariedad plaquetaria fue limitada en este estudio (183). (Nivel de Evidencia II).

La LR prealmacenamiento puede disminuir la incidencia de aloinmunización HLA, de manera más eficientemente que los filtros LR al lado de la cama del enfermo. (166,174) (Nivel de Evidencia III) Esto ha sido demostrado en animales (Nivel de Evidencia II) (172,184).

La filtración en mujeres con historia de embarazos que han sido tratadas por malignidad hematológica no encuentra diferencias significativas en la tasa de aloinmunización y refractariedad a las transfusiones de plaquetas, debida probablemente a la aloinmunización previa con embarazos, haciendo ineficiente la leucorreducción lograda (173) (Nivel de Evidencia II). Esto es consistente con alto riesgo de aloinmunización en pacientes con historia de riesgo de exposición a sangre alogénica no filtrada (185) (Nivel de Evidencia III).

Algunos estudios evalúan el uso de filtro LR para prevenir la reactivación de anticuerpos HLA en pacientes aloinmunizados previamente, previniendo la respuesta anamésica (172) (Nivel de Evidencia III). Un reporte (173) no muestra protección de la respuesta secundaria de aloanticuerpos con el uso de filtros LR (Nivel de Evidencia II).

En la actualidad se estudia el papel de la irradiación ultravioleta en el desarrollo de la aloinmunización y refractariedad plaquetaria.

La relativa efectividad de la filtración prealmacenamiento vs post-almacenamiento para prevenir la aloinmunización en humanos, no se ha

determinado; sin embargo, modelos animales así lo sugieren (174) (Nivel de Evidencia II).

7.3. Transmisión de enfermedades vírales

Existen evidencias actuales que demuestran que los filtros LR, y aun (ineficiencia relativa) las células lavadas, pueden remover suficiente número de leucocitos para obtener unidades de sangre filtrada segura, de la perspectiva de transmisión viral (186-190) (Nivel de Evidencia III, IV).

El virus de Epstein Barr (VEB) y el virus linfotrópico humano de células T tipo I (HTLV) y el CMV, se encuentran dentro de los leucocitos; la incidencia de transmisión de esos virus se puede reducir con filtros LR de tercera generación. El grado de seguridad de las pruebas serológicas para HTLV-I y II y el VEB representa poco riesgo de salud en la mayoría de los pacientes. El CMV es el riesgo de salud más potencial por ser causa de muerte en pacientes trasplantados de médula ósea.

La carga de HTLV- I en un componente sanguíneo puede ser significativamente reducida por leucorreducción (191) (Nivel de Evidencia II).

La leucorreducción rutinaria puede complementar las pruebas de laboratorio realizadas en donantes en la prevención de transmisión de HTLV-1. La filtración para esta indicación no es costo efectivo, debido a la baja incidencia de transmisión a través de transfusiones.

El CMV posee una importancia significativa en muchos pacientes inmunocomprometidos y es transmitido por leucocitos; los pacientes a riesgo de infección por CMV transmitida por transfusión incluyen receptores seronegativos de médulas óseas seronegativas, u otros trasplantes de células madres, receptores seronegativos de trasplantes de órganos sólidos seronegativos, prematuros menores de 1.200 g al nacer de madres seronegativas, mujer embarazada seronegativa y sus fetos, individuo positivo para VIH y seronegativo para CMV, y receptores de transfusiones intrauterinas.

La tasa de transmisión de CMV en receptores de trasplante de médula ósea de pacientes que reciben componentes no estudiados, varía de 28% a 57%, mientras en los que reciben múltiples transfusiones con unidades es solo 1% a 4% (188) (Evidencia Grado III).

Desafortunadamente, la disponibilidad de componentes CMV seronegativos, especialmente concentrados de plaquetas, no siempre es suficiente para las necesidades de trasplantes de médula ósea u órganos sólidos, particularmente en áreas de alta seroprevalencia para CMV.

Varios estudios han demostrado la eficacia de la leucorreducción en prevenir la transmisión de CMV por transfusión (188) (Evidencia III).

Un gran estudio aleatorio prospectivo compara seronegativos para CMV y componentes filtrados para prevenir la transmisión de CMV en trasplantes de médula ósea autóloga y alogénica, encontrando tasas similares de infección, pero la probabilidad de enfermedad CMV fue mayor en los filtrados cuando se evaluaron todas las infecciones (2.4% vs 0%) (189) (Nivel de Evidencia II). El CMV puede reactivarse con las transfusiones de sangre alogénica (192) (Nivel de Evidencia III). La reinfección por otra cepa de CMV en pacientes seropositivos también es posible (193) (Evidencia Grado III).

Varios estudios han asegurado la capacidad de las unidades lavadas o congeladas desgllicerolizadas para prevenir la transmisión de CMV a neonatos de bajo peso (194,195) (Nivel de Evidencia III, IV) pero no son componentes de uso rutinario; la leucorreducción por filtración puede ser una alternativa.

Las controversias sobre las conclusiones son divergentes, algunos incluyen que es mejor política usar sangre seronegativa para CMV, si está disponible, para pacientes que necesitan evitar la enfermedad por CMV pero no usar los filtros cuando hay sangre seronegativa.

El papel de los componentes sanguíneos leucorreducidos en pacientes infectados por VIH no se ha definido. Estudios retrospectivos sugieren que la transfusión puede ser un factor de riesgo independiente para progresión de la enfermedad y muerte (196) (Nivel de Evidencia III); el posible mecanismo incluye supresión inmune o activación del virus.

7.4. Remoción de bacterias con los filtros LR

La incidencia de componentes contaminados con bacterias es considerablemente alta de una a tres por mil unidades (197) (Nivel de Evidencia III). Cerca de un tercio a la mitad de los casos reportados de sepsis transmitida por transfusión, son fatales (198) (Nivel de Evidencia III).

La leucofiltración de unidades de glóbulos rojos inoculadas con bacterias reduce la incidencia de cultivos positivos después del almacenamiento. La eficiencia está inversamente relacionada con el tamaño del inóculo (199) (Nivel de Evidencia II).

Varios grupos han publicado informes de la indicación potencial para el uso de filtros LR para remover bacterias de unidades de sangre contaminadas (172,199,206) (Nivel de Evidencia II, III, IV). Algunas cepas de bacterias pueden ser removidas eficientemente por filtro LR para prevenir cualquier crecimiento en cultivo de laboratorio. El crecimiento resulta dependiente de muchas variables: si es Gram positivo o negativo, serotipo usado, inóculo, tipo de filtro y las condiciones de inoculación y cultivo. En general, el filtro LR prealmacenamiento reduce el número de bacterias (200) (Nivel de Evidencia II). Los filtros LR son los mejor considerados como aditivos a otras técnicas o procedimientos para reducir el riesgo de contaminación bacteriana de los productos sanguíneos.

7.5. Prevención de la enfermedad de injerto contra huésped (EIVH)

Mientras no sea razonable cual es el nivel de LR por debajo del cual ocurre la EIVH, el uso de filtros LR está absolutamente contraindicado. Todos los componentes transfundidos a pacientes con riesgo de EIVH deben ser irradiados con 2.500 cGy, por lo menos (207,154) (Nivel de Evidencia III, IV).

7.6. Inmunomodulación

A pesar de que los mecanismos de inmunomodulación inducidos por transfusión no se han resuelto, los leucocitos alogeneicos pueden mediar

este efecto. (208) (Nivel de Evidencia III). El uso de leucorreducción para prevenir la inmunomodulación asociada a transfusión está en controversia.

Dos investigaciones de metanálisis de estudios retrospectivos de cáncer colorrectal tienen diferentes conclusiones: uno claramente soporta un efecto adverso de la transfusión acerca de la recurrencia y muerte en pacientes con cáncer colorrectal (209) (Nivel de Evidencia II). El segundo análisis encuentra un efecto deletéreo pequeño pero significativo, atribuido a las transfusiones (sin embargo alerta sobre la posible influencia de factores no controlados) (210) (Nivel de Evidencia II).

Dos estudios aleatorios retrospectivos que comparan protocolos de transfusión autóloga vs alogénica, también arrojan resultados contradictorios. Un estudio concluye que la transfusión puede portar un riesgo de recurrencia de cáncer y es equivalente para autóloga o alogénica (211) (Nivel de Evidencia III). Otro estudio más pequeño de cáncer colorrectal, concluye que la transfusión alogénica tiene un riesgo independiente de recurrencia tumoral; sin embargo, el efecto no es significativo después de ajustar por tumor y estadio clínico (212) (Nivel de Evidencia III).

Un estudio prospectivo aleatorio no encuentra diferencias significativas en la sobrevida libre de enfermedad o con recurrencia de cáncer colorrectal entre pacientes sometidos a cirugía que recibieron transfusiones con glóbulos rojos filtrados vs. desprovistos de buffy coat. Los pacientes transfundidos tiene tres años menos de sobrevida. A pesar de que el requerimiento de transfusión se asocia con peor pronóstico, no aporta datos sobre el beneficio del uso rutinario de componentes sanguíneos leucoreducidos en pacientes sometidos a cirugía por cáncer colorrectal. (213) (Nivel de Evidencia II).

Varios estudios han comparado el efecto de la sangre alogénica con las tasas de infección postoperatoria en individuos que han recibido sangre autóloga (172,214,218) (Nivel de Evidencia II, III, IV). Los pacientes que reciben sangre autóloga o sangre LR tienen pocas infecciones. Sin embargo, no todas las investigaciones concuerdan con esos hallazgos (219) (Nivel de Evidencia III).

A pesar de que la mayoría de los estudios retrospectivos han concluido que se incrementa la incidencia de infecciones postoperatorias asociadas con transfusión perioperatoria, la interpretación de esos datos no es clara por variables no controladas asociadas con infecciones postoperatorias.

Dos estudios prospectivos recientes aleatorios en pacientes sometidos a cirugía colorrectal que reciben sangre alogénica y autóloga, son contradictorios: uno encuentra incremento del riesgo de infección postoperatoria asociada con transfusión alogénica y el otro no (217,211) (Nivel de Evidencia II).

Dos estudios prospectivos aleatorios han comparado la tasa de infección perioperatoria en pacientes con cirugía por cáncer colorrectal que recibieron sangre filtrada y no filtrada. En uno de ellos, el empleo de sangre total no modificada fue comparado con el uso de sangre leucorreducida o no transfusión: la sangre no filtrada se asoció con incremento significativo de la tasa de infección (186,218) (Nivel de Evidencia II).

En otro estudio la transfusión de glóbulos rojos desprovisto de buffy coat (remueve el 70% de los leucocitos) no se asoció con incremento de la

tasa de infección, relativo a los glóbulos rojos leucorreducidos; sin embargo, la transfusión de cualquier tipo fue asociada con más infecciones

La inconsistencia en estos estudios no justifica el uso rutinario de sangre leucorreducida para pacientes quirúrgicos en este momento.

7.7. Filtros LR durante reperfusión/bypass cardiopulmonar

Su uso es muy controvertido (220-222). Mientras se conoce que los leucocitos activados pueden causar daño al órgano después del trasplante o by-pass cardiopulmonar, los estudios no son concluyentes. El costo de la LR y el efecto en los propios leucocitos del receptor, son sólo dos de las áreas de controversia. (Evidencia Grado III, IV).

7.8. Análisis de costo

El costo de los filtros LR es alto (30-50 dólares) y, en la economía de mercado de la salud de hoy limita su uso en pacientes en quienes se sabe que hay necesidades específicas de LR. Un análisis de costo realizado (223), (Nivel de Evidencia III), considera que en la leucemia mielóide crónica del adulto y las terapias alternativas posibles, los filtros no adicionan mucho al costo del cuidado médico de los pacientes.

El uso de filtros está restringido a pacientes oncológicos, que generalmente reciben productos LR irradiados, CMV seronegativos. Las unidades LR prealmacenamiento se deben reservar para pacientes oncológicos y neonatos. Cuando no están disponibles LR prealmacenamiento, se usan filtros LR al lado de la cama del enfermo. El costo de proporcionar este producto es sustancialmente alto que el costo de unidades no filtradas. El costo de usar técnicas LR para modificar enteramente la sangre para todos los pacientes, es prohibitivo, costoso y probablemente innecesario (Nivel de Evidencia II, III.1, III.2, III.3 y IV)

7.9. Recomendaciones

7.9.1. Pautas establecidas (Recomendación Grado B)

Prevención de las RFNH recurrentes a glóbulos rojos.

Prevención o retardo en la aloinmunización y refractoriedad a las plaquetas en pacientes seleccionados que requieren transfusiones repetidas a largo plazo.

7.9.2. Pautas menos bien establecidas (Recomendación Grado C)

Prevención de las RFNH recurrentes con transfusiones de plaquetas.

Prevención de la transmisión de CMV por transfusión de componentes celulares.

Prevención de la activación de retrovirus en receptores infectados.

Prevención de la inmunomodulación asociada a transfusión.

7.9.3. Pautas no recomendadas (Recomendación Grado D y E)

No está indicada para prevenir la EIVH o TRALI debido a la administración pasiva de anticuerpos leucocitarios. (Recomendación Grado E). No está indicada para administrar componentes acelulares (Recomendación Grado D).

8. COMPONENTES SANGUINEOS CON RIESGO REDUCIDO DE TRANSMITIR CMV

No es necesario proporcionar sangre CMV-seronegativa o leucorreducida a todos los pacientes, debido a que la infección por CMV no causa secuelas clínicas en individuos inmunocompetentes. Los pacientes inmunocomprometidos están sometidos a riesgo de enfermedad severa (224).

El virus puede ser transmitido por componentes celulares (glóbulos rojos, leucocitos o plaquetas) o trasplantes de donantes con infección latente. Los componentes congelados no transmiten CMV y son aceptados independientemente del estado serológico (CRIO, PFC, glóbulos rojos desglícerolizados). Un método para reducir el riesgo de transmisión de CMV es la exclusión para transfusión de donantes seropositivos para anticuerpos contra CMV (Nivel de Evidencia III.3 y IV).

Los pacientes que deben recibir productos con riesgo reducido para infección por CMV incluyen (Recomendación Grado A):

- Mujeres embarazadas CMV-seronegativas y sus fetos.
 - Receptores CMV seronegativos de trasplante de médula ósea alogénica de donantes seronegativos.
 - Recién nacidos prematuros menores de 1.200 g de peso o menores de 30 semanas de madres seronegativas.
 - Pacientes CMV-seronegativos con infección por VIH.
- Menos bien establecidas (Recomendación Grado B):
- Receptores CMV-seronegativos de trasplantes de órganos de donantes seronegativos.
 - Candidatos potenciales a trasplantes de médula ósea alogénica o autóloga que son seronegativos.
 - Receptores de trasplante de médula ósea autóloga CMV seronegativos.
 - Pacientes sometidos a esplenectomía CMV-seronegativos.

El riesgo de CMV no está bien establecido para recién nacidos a término, independiente del peso o el estado serológico de CMV en la madre; receptores CMV seronegativos de trasplante de médula ósea de donantes seronegativos; o receptores CMV seropositivos de trasplantes de médula ósea u órganos sólidos.

El papel de la leucorreducción como una alternativa o suplemento para el uso de sangre CMV seronegativa está bajo la revisión (ver guías de productos leucorreducidos).

9. COMPONENTES SANGUINEOS IRRADIADOS

La EIVH asociada a transfusión es una rara pero fatal, inherente al procedimiento. Es mediada por linfocitos donados inmunocompetentes que no pueden ser eliminados por el receptor. Los pacientes en riesgo para desarrollar la EIVH-AT son los que tiene una profunda deficiencia en la inmunidad mediada por células, o los que tienen antígenos de histocompatibilidad compartidos con el donante y no reconocen las células donadas como extrañas. El tratamiento de la enfermedad es casi totalmente inefectivo y la condición es generalmente fatal (224) (Nivel de Evidencia III). Por tanto la prevención, más que el tratamiento, es la clave para reducir la mortalidad asociada.

La irradiación gamma de los componentes sanguíneos celulares es el método aceptable para prevenirla (224) (Evidencia grado III).

Las indicaciones para irradiar componentes sanguíneos incluyen un grupo O aceptado comúnmente y otro posible.

9.1. Indicaciones aceptadas comúnmente

- a.) Receptores de trasplante de órganos o médula inmunocomprometidos.
- b.) Pacientes con alteraciones hematológicas en quienes el trasplante de médula ósea alogénico es inminente.
- c.) Neonatos que reciben transfusiones intrauterinas o exanguinotransfusiones seguidas de transfusión intrauterina.
- d.) Exanguinotransfusión neonatal o uso de oxigenación por membrana extracorpórea.
- e.) Pacientes con enfermedad de Hodgkin.
- f.) Pacientes con inmunodeficiencia congénita mediada por células.
- g.) Receptores de donaciones de parientes biológicos.
- h.) Receptores de donaciones de donantes HLA cruzados.
- I) Receptores que son heterocigotos a locus HLA, para el cual el donante es homocigótico y comparte un alelo.

9.2. Posibles indicaciones

- a. Individuos sometidos a terapia inmunosupresora, especialmente cuando son susceptibles a infecciones oportunistas.
- b. Pacientes con tumores sólidos que se hallan inmunosuprimidos debido a quimioterapia e irradiación.
- c. Neonatos de bajo peso al nacer (menos de 1.200 g).
- d. Pacientes con SIDA que tienen además infección oportunista.
- e. Pacientes con malignidad hematológica diferente a la enfermedad de Hodgkin.
- f. Transfusiones de granulocitos.

No necesitan ser irradiados los productos no celulares, como el PFC, CRIO y concentrados de factores de la coagulación. La irradiación gamma a 25-50 Gy se debe usar para irradiar componentes sanguíneos celulares (1), (Nivel de Evidencia III), siendo la dosis central mínima de 25 Gy, y la dosis mínima a cualquier punto de 15 Gy.

Para el desarrollo de la EIVH-AT, además de las células inmunocompetentes en el componente transfundido, debe existir disparidad entre donante y receptor de antígenos de histocompatibilidad menor y mayor y la incapacidad del receptor de eliminar las células donadas (225) (Nivel de Evidencia III).

La EIVH-AT ha ocurrido en pacientes inmunocomprometidos que reciben plasma fresco con 10^4 linfocitos por Kg (226) (Nivel de Evidencia III). El número de linfocitos en casi todos los componentes celulares excede ese nivel y es suficiente para causar EIVH en un receptor inmunocomprometido (227) (Evidencia IV). Las excepciones son el PFC, CRIO, concentrados de factores de la coagulación y otros componentes sanguíneos acelulares (227,228) (Nivel de Evidencia IV). No hay casos de EIVH-AT con glóbulos rojos congelados desglícerolizados, pero no se ha evaluado el verdadero riesgo de este componente.

El mínimo de linfocitos requerido para producir la EIVH-AT en receptores inmunocompetente no se conoce. Ocurre en pacientes adultos inmunocompetentes que reciben un número reducido de unidades de sangre (229) (Nivel de Evidencia III). Consecuentemente, el número de linfocitos no es únicamente la base para esta complicación.

La falta de disparidad HLA en receptores de donaciones dirigidas se ha asociado con una incidencia aumentada de EIVH-AT (230). (Nivel de Evidencia III). Por tanto, se puede esperar que todos los componentes celulares causen EIVH-AT en receptores inmunocompetentes en una apropiada condición de histocompatibilidad (225-240).

Se llama la atención al extender la consideración de inmunosupresión a pacientes que reciben nuevos análogos de las purinas que son inmunosupresores como también citotóxicos (241) (Nivel de Evidencia III).

El donante familiar en primer grado comparte al menos un haplotipo y aun puede ser histocompatible con el receptor. En comparación con los donantes no familiares, el riesgo de que la familia del donante tenga suficiente compatibilidad HLA para causar EIVH-AT es 7 a 17 veces más alta con el padre del donante, 4 a 9 veces más alta que un hermano y 1.5 a 5 veces más alto que un familiar en segundo grado (242) (Nivel de Evidencia II).

Para componentes suministrados en requerimiento de plaquetas HLA-cruzadas, el 40% puede ser suficientemente homocigótico como para incrementar el riesgo de EIVH-AT en receptor inmunocompetente (242,244) (Nivel de Evidencia II, III). No se ha observado EIVH-AT en agamaglobulinemia aislada o alteraciones neutrofílicas, como enfermedad granulomatosa crónica, ni SIDA (227,228) (Nivel de Evidencia III, IV).

No hay estudios aleatorios que evalúen la eficacia de la irradiación gamma para prevenir la EIVH-AT en grupos de alto riesgo. Sin embargo, la experiencia clínica y la racionalidad científica permiten suponer que el uso es apropiado, sin necesidad de estudios éticos futuros. En un estudio retrospectivo, con comparación de controles históricos, los componentes irradiados disminuyeron la incidencia de EIVH-AT de 30% a 13% en neonatos sometidos a exanguinotransfusión (245) (Evidencia Grado III).

La limitada experiencia clínica demuestra que la LR no es efectiva, y que la filtración no debe ser usada como alternativa de la irradiación (246-248) (Nivel de Evidencia III).

La capacidad de la irradiación ultravioleta para reducir el riesgo de EIVH-AT no se ha probado totalmente, y debe ser considerada en investigación (Nivel de Evidencia III.2 III.3 y IV) (Recomendación Grado C).

10. GLOBULOS ROJOS Y PLAQUETAS LAVADAS

Las células lavadas se preparan con lavadores automáticos o manualmente, los cuales resuspenden las células en solución salina normal. El lavado remueve esencialmente todo el plasma, anticoagulantes y preservativos de la unidad. Los glóbulos rojos y plaquetas lavadas se usan en pacientes con anticuerpos contra IgA y una historia de reacción anafiláctica con componentes que contienen IgA (249) (Nivel de Evidencia IV).

El lavado también elimina el 90% del contenido de leucocitos de una unidad y reduce efectivamente la incidencia de reacciones febriles que resultan de la interacción de leucocitos transfundidos y anticuerpos leucocitarios preformado del paciente (250) (Nivel de Evidencia III).

Sin embargo, el uso rutinario de componentes celulares lavados para esta indicación no es costo efectivo, debido a que se pueden proporcionar componentes leucorreducidos por filtración.

El paciente con una historia conocida de RFNH repetidas contra glóbulos rojos y plaquetas a pesar del uso de filtros de prealmacenamiento y premedicación con antipiréticos, antihistamínicos o corticoides, puede beneficiarse de las células lavadas para transfusión. Este mejoramiento puede derivar de la remoción de proteínas plasmáticas alergénicas, citoquinas, anaflatoxinas, los cuales se acumulan en el sobrenadante de los componentes celulares durante el almacenamiento (250,251,252) (Nivel de Evidencia II, IV).

Una alternativa al lavado es la reducción del plasma de las plaquetas por centrifugación y se resuspende en un mínimo de volumen plasmático, cerca del 15-20% de las plaquetas se pierden en el procedimiento. Este proceso también reduce el volumen de isoaglutininas ABO, con beneficio para quienes reciben plaquetas ABO incompatibles y subsecuente desarrollo de Coombs directo positivo y destrucción acelerada de glóbulos rojos (253,254) (Nivel de Evidencia III, IV).

El uso rutinario de componentes lavados para pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna es controvertido. Debido a que esta alteración resulta de una pérdida de la resistencia a la actividad lítica del complemento, se ha considerado prudente dar productos celulares pobres en plasma; sin embargo, un estudio retrospectivo de revisión del seguimiento clínico de estos pacientes, no demostró ventaja alguna sobre los productos lavados (255) (Evidencia Grado III). No obstante, algunos expertos siguen recomendando los lavados o desleucocitación, para evitar la combinación de leucocitos y anticuerpos leucocitarios, que pueden

precipitar la hemólisis in vivo (256) (Nivel de Evidencia IV).

Los lavados también se han recomendado para pacientes con glóbulos rojos que han sido alterados por la acción de enzimas bacterianas para revelar u criptoantígeno T (activación T). Debido a que el plasma humano normal tiene anticuerpos contra el antígeno T, se ha recomendado el lavado de componentes celulares para evitar la adquisición pasiva de esos anticuerpos y acortar la sobrevida de glóbulos rojos en la circulación; sin embargo, la hemólisis no es una consecuencia inevitable de la transfusión de plasma. Pacientes con glóbulos rojos T activados han recibido transfusiones de plasma sin incidentes (257,258) (Nivel de Evidencia III).

Los componentes lavados están indicados cuando un recién nacido es transfundido con plaquetas o glóbulos rojos maternos debido a que los anticuerpos presentes en el plasma materno, los cuales son dirigidos contra antígenos paternos, pueden ligarse a las células rojas del recién nacido y ser aclaradas de la circulación (259) (Nivel de Evidencia III).

Otras aplicaciones controvertidas incluyen:

Reacción urticariana severa recurrente, no prevenida por la administración de antihistamínicos pretransfusión.

Reacciones febriles asociadas con la administración de glóbulos rojos, no prevenidas con la leucorreducción

Trombocitopenia aloinmune neonatal cuando la madre es el donante del feto o del recién nacido

11. GLOBULOS ROJOS CONGELADOS - DESCONGELADOS - DEGLICEROLIZADOS

Los glóbulos rojos congelados requieren la adición de un crioprotector (glicerol) para evitar la hemólisis. De esta forma se pueden almacenar por 10 años o más.

La razón más común para congelar glóbulos rojos es preservar unidades con un fenotipo antigénico raro, que son requeridos para la transfusión de pacientes con múltiples anticuerpos de glóbulos rojos o anticuerpos contra antígenos comunes (Recomendación grado B). Las unidades autólogas pueden ser rejuvenecidas y congeladas para futuro uso, si la cirugía es pospuesta (Recomendación grado B).

Lo costoso del congelamiento, almacenamiento y descongelamiento de las unidades, generalmente precluye el uso de glóbulos rojos congelados para otras indicaciones, como reacciones transfusionales repetidas, reducción de leucocitos o hemoglobinuria paroxística nocturna, en las cuales los glóbulos rojos lavados y filtrados pueden sustituirlo (Recomendación grado D).

12. PLAQUETAS CRUZADAS - HLA

Indicado en caso de refractoriedad clínica a las plaquetas de donante al azar o donante único no tipificado para HLA. La refractoriedad debe ser documentada con una prueba que demuestre la presencia de anticuerpos HLA. Criterios apropiados incluyen la falta del incremento esperado en el

conteo de plaquetas una hora después de la transfusión, al menos en dos ocasiones, en ausencia de sepsis, hiperesplenismo, CID, PTI u otra condición que acelere la destrucción de las plaquetas.

BIBLIOGRAFIA

1. American College of Surgeons. Committee on Trauma: Advanced
2. Trauma Life Support Course Manual. Chicago, American College of Surgeons, 1989
3. Office of Medical Applications of Research. National Institutes of Health: Perioperative red blood cells transfusion. JAMA 1988; 260: 2700-3
4. Messmer K, Sunder-Plassmann L, Jesch F, Gornandt L, Sinagowitz E, Kessler M: Oxygen supply to the tissues during limited normovolemic hemodilution. Res Exp Med 1973; 159: 152-66
5. Czer LSC, Shoemaker WC: Optimal hematocrit value in critically ill postoperative patients. Surg Gynecol Obstet 1978; 147: 363-8
6. Delano BG, Nacht R, Friedmann EA, Krasnow N: Myocardial anoxia in anemia in man. Circulation 1970; 42 (Suppl 3): 148
7. Jan KM, Heldman J, Chien S: Coronary hemodynamics and oxygen utilization after hematocrit variations in hemorrhage. Am J Physiol 1980; 239: H326-32
8. Doak KM, Hall RI: Does hemoglobin concentration affect perioperative myocardial lactate flux in patients undergoing coronary artery bypass surgery? Anesth Analg 1995; 80: 910-16
9. Johansen SH, Laver MB: Cardiovascular effects of severe anemic hypoxia. Acta Anaesth Scand 1966; 24 (suppl): 63-8
10. Varat MA, Adolph RJ, Fowler NO: Cardiovascular effects of anemia. Am Heart J 1972; 83: 415-26
11. Hemminki E, Starfield B: Prevention of low birth weight and pre-term birth: Literature review and suggestions. Milbank Mem Fund Q Health Soc 1978; 56: 339-61
12. Viele MK, Weiskopf RB: What can we learn about the need for transfusion from patients who refuse blood? The experience with Jehovah's witnesses. Transfusion 1994; 34: 396-401
13. Carson JL, Spence RK, Poses RM, Bonavita G: Severity of anaemia and operative mortality and morbidity. Lancet 1988; 1: 727-9
14. Spence RK, Carson JA, Poses R, McCoy S, Pello M, Alexander J, Popovich J, Norcross E, Camishion RC: Elective surgery without transfusion: Influence of preoperative hemoglobin level and blood loss on mortality. Am J Surg 1990; 159: 320-4
15. Spence RK, Alexander JB, DelRossi AJ, Cerianu AD, Cilley J Jr, Pello MJ, Atabek U, Camishion RC, Vertrees RA: Transfusion guidelines for cardiovascular surgery: Lessons learned from operations in Jehovah's Witnesses. J Vasc Surg 1992; 16: 825-31
16. Spence RK, Costabile JP, Young GS, Norcross DE, Alexander JB, Pello MJ, Atabek UM, Camishion RC: Is hemoglobin level alone a reliable predictor of outcome in the severely anemic surgical patient? Am Surg 1992; 58: 92-5
17. Stehling L, Simon TL: The red blood cell transfusion trigger. Physiology and clinical studies. Arch Pathol Lab Med 1994; 118: 429-34
18. Gould SA, Sehgal HL, Moss GS: Hypovolemic shock. Crit Care Clin 1993; 9: 239-59

19. Levy PS, Chavez RP, Crystal GJ, Kim SJ, Eckel PK, Sehgal LR, Shegal HL, Salem MR, Gould SA. Oxygen extraction ratio: A valid indicator of transfusion need in limited coronary reserve ?. *J Trauma* 1992; 32: 769-73
20. Van Woerkens ECSM, Trouwborst A, van Lanschot JJB: Profound hemodilution: What is the critical level of hemodilution at which oxygen delivery-dependent oxygen consumption starts in an anesthetized human? *Anesth Analg* 1992; 75: 818-21
21. Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, London MJ, Tubau JF, Tatco IM: Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 1990; 323: 1781-8
22. Mangano DT, Hollenberg M, Fegert ML, London MJ, Tubau JF, Krupski WC: Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery: I. Incidence and severity during the 4 day perioperative period. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 843-50
23. Jonsson K, Jensen JA, Goodson WH III, Scjeuenstuhl H, West J, Hopf HW, Hunt TK: Tissue oxygenation, anemia and perfusion in relation to wound healing in surgical patients. *Ann Surg* 1991; 214: 605-13
24. Wiersen AR, Hospenthal DR, Byrd JC, Glass KL, Howard RS, Diehl LF. Equilibration of hemoglobin concentration after transfusion in medical inpatients not actively bleeding. *Ann Intern Med* 1994; 121: 278-80
25. Cooley DA, Bloodwell RD, Beall AC Jr, Hallman GL: Cardiac valve replacement without blood transfusion. *Am J Surg* 1966; 112: 743-51
26. Finlayson DC, Suri RK: Management of open heart surgery without the use of blood. The function of blood volume determinations. *Can Anaesth Soc J* 1972; 19: 335-8
27. Arts A, Padro JM, Bonnin JO, Caralps JM: Prediction of hematocrit changes in open-heart surgery without blood transfusion. *J Cardiovascular Surg (Torino)* 1984; 25: 545-8
28. Makuchi M, Takayama T, Gunven P, Kosuge T, Yamazaki S, Hasegawa H: Restrictive versus liberal blood transfusion policy for hepatectomies in cirrhotic patients. *World J Surg* 1989; 13: 644-8
29. Jamieson GG, Corbel L, Campron JP, Launois B: Major liver resection without a blood transfusion: Is it a realistic objective? *Surgery* 1992; 112: 32-6
30. Wittmann PH, Wittmann FW: Total hip replacement surgery without blood transfusion in Jehovah's Witnesses. *Br J Anaesth* 1992; 68: 306-7
31. Kim DM, Brecher ME, Estes TJ, Morrey BF: Relationship of hemoglobin level and duration of hospitalization after total hip arthroplasty: Implications for the transfusion target. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 37-41
32. Benjamin I, Barakat RR, Curtin JP, et al: Blood transfusion for radical hysterectomy before and after infection. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 974-8
33. Mann R, Heimbach DM, Engrav LH, Foy H: Changes in transfusion practices in burn patients. *J Trauma* 1994; 37: 220-2
34. Sittig KM, Deitch EA: Blood transfusion: For the thermally injured or for the doctor? *J Trauma* 1994; 36: 369-72
35. Babineau TJ, Dzik WH, Borlase BC, Baxter JK, Bistran BR. Reevaluation of current transfusion practices in patients in surgical intensive care units. *Am J Surg* 1992; 164: 22-5

36. Doetrich KA, Conrad SA, Hebert CA, Levy GL, Romero MD: Cardiovascular and metabolism response to red blood cell transfusion critically il volume-resuscitatednonsurgical patients. *Crit Care Med* 1990; 18: 940-4
37. Lorente JA, Landin L, De Pablo R, Renes E, Rodriguez-Diaz R, Liste D: Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit Care Med* 1993; 21: 1312-8
38. Marik PE, Sibbald WJ: Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993; 269: 3024-9
39. Hebert PC, Wells G, Marshall J, Martin C, Tweenddale M, Pagleiarello G, Blajchman M. Transfusion requeriments in critical care. A pilot study. *JAMA* 1995; 273: 1439-44
40. American College of Physician: Practice strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med* 1992; 116: 403-6
41. Royal College of Physicians of Edinburgh: Consensus statement on red cell transfusion. *Transfus Med* 1994; 4: 177-8
42. American Society of Anesthesiologist: Practice guidelines for blood component therapy. *Anesth* 1996; 84: 732-47
43. Audet AM, Goodnough LT. Praticte strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med* 1992; 116: 403-6
44. Gaydos LA, Freireich EJ, Mantel N. The quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukemia. *N Engl J Med* 1962; 2266-905-909
45. Slichter SJ, Harker LA. Thrombocytopenia: Mechanism and management of defects in platelet production. *Clin Haematol* 1978; 7: 523-529
46. Slichter SJ. Controversies in pletelet transfusion therapy. *Annu Rev Med* 1980; 31: 509-540
47. Office of Medical Applications of Research. National Institutes of Health: Platelet transfusion therapy. *JAMA* 1987; 257: 1777-80
48. Gmur J, Burger J, Schanz U, Fehr J, Schaffiner A: Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukaemia. *Lancet* 1991; 338: 1223-6
49. Bishop JF, Schiffer CA. Aisner J, Matthews JP, Wiernik PH. Surgery in acute leukemia: A review of 167 operations in thrombocytopenic patients. *Am J Hematol* 1987; 26: 147-55
50. McVay PA, Toy PTCY: Lack of increased bleeding after paracentesis and thoracentesis in patient with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 1991; 31: 164-71
51. Ciaverella D, Reed RL, Counts RB, Baron L, Pavlin E, Heimbach DM, Carrico CJ: Clotting factor levels and the risk of diffuse microvascular bleeding in the massively transfused patients. *Br J Haematol* 1987; 67: 365-8
52. Rasmus KT, Rottman RL, Kotelko DM, Wright WC, Stone JJ, Roseblatt RM. Unrecognized thrombocytopenia and regional anesthesia in parturients: A retrospective review. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 943-6
53. Laros RK Jr, Kagan R: Route of delivery for patients with immune thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 184: 901-8
54. Katz VL, Thorp JM, Rozas L, Bowes WA Jr: The natural history of thrombocitopenia 23. Muller-Eckhardt C. Post-transfusion purpura. *Br J Haematol* 1986, 64: 419-424associated with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1142-3

55. Martin JN, Blake PG, Perry KG, McCaul JF, Hess LW, Martin RW: The history natural of HELLP syndrome: Patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1500-13
56. Neiger R, Contag SA, Coustan DR: The resolution of preeclampsia-related thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 692-5
57. Burns ER, Lawrence C: Bleeding time: A guide to its diagnostic and clinical utility. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 1219-24
58. Rodgers RP, Levin J: A critical appraisal of the bleeding time. *Semin Thromb Hemost* 1990; 16: 1-20
59. Lind SE: The bleeding time does not predict surgical bleeding. *Blood* 1991; 77: 2547-52
60. Higby DJ, Cohen E, Holland JF, Sinks L. The prophylactic treatment of thrombocytopenic leukemic patients with platelets: A double blind study. *Transfusion* 1974; 14: 440-6
61. Murphy S, Litwin S, Herring LM, Koch P, Remischovsky J, Donaldson MH, Evans AE, Gardner FH: Indications for platelet transfusion in children with acute leukemia. *Am J Hematol* 1982; 12: 347-56
62. Reed RL, Heimbach DM, Counts RB, Ciavarella D, Baron L, Carrico CJ, Pavlin E: Prophylactic platelet administration during massive transfusion. *Ann Surg* 1986; 203: 40-8
63. Simon TL, Abell BF, Murphy W: Controlled trial of routine administration of platelet concentrates in cardiopulmonary bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 1984; 37: 359-64
64. College of American Pathologist: Practice parameter for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets. *JAMA* 1994; 271: 777-81
65. American Society of Anesthesiologist: Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiol* 1996; 84: 732-47
66. Muller-Eckhardt C. Post-transfusion purpura. *Br J Haematol* 1986, 64: 419-424
67. Harkness DR, Byrnes JJ, Lian ECY, Williams WD, Hensley GT. Hazard of platelet transfusion in thrombotic thrombocytopenic purpura. *JAMA* 1981; 246: 1931-33
68. Reed RL, Heimbach DM, Counts RB, Ciavarella D, Baron L, Carrico CJ, Pavlin E: Prophylactic platelet administration during massive transfusion. *Ann Surg* 1986; 203: 40-8
69. Ciavarella D, Reed RL, Counts RB, Baron L, Pavlin E, Heimbach DM, Carrico CJ: Clotting factor levels and the risk of diffuse microvascular bleeding in the massively transfused patients. *Br J Haematol*
70. Murray DJ, Olson J, Strauss R, Tinker JH: Coagulation changes during packed red cell replacement of major blood loss. *Anesthesiology* 1988; 69: 839-45
71. Counts RB, Haisch C, Simon TL, Maxwell NG, Heimbach DM, Carrico CJ. Hemostasis in massively transfused trauma patients. *Ann Surg* 1979; 190: 91-9
72. Miller RD. Complications of massive blood transfusions. *Anesthesiology* 1973; 39: 82-93
73. Miller RD, Robbins TO, Tong MJ, Barton SL: Coagulation defects associated with massive blood transfusions. *Ann Surg* 1971; 174: 794-801
74. Lucas CE, Ledgerwood AM. Clinical significance of altered coagulation test after massive transfusion for trauma. *Ann Surg* 1981; 193: 125-30

75. Mannuci PM, Federici AB, Sirchia G. Hemostasis testing during massive blood replacement: A study of 172 cases. *Vox Sang* 1982; 42: 113-23
76. Murray DJ, Pennell BJ, Weinstein SL, Olson JD: Packed red cells in acute blood loss. Dilutional coagulopathy as a cause of surgical bleeding. *Anesth Analg* 1995; 80: 336-42
77. Harke H, Rahman S. Haemostatic disorders in massive transfusion. *Biblthca Haematol* 1980; 46: 179-88
78. Hewson JR, Neame PB, Kumar N, Ayton A, Gregor DC, Shragge BW: Coagulopathy related to dilution and hypotension during massive transfusion. *Crit Care Med* 1985; 13: 387-91
79. Faringer PD, Mullins RJ, Johnson RL, Trunkey DD: Blood component supplementation during massive transfusion of AS-1 red cells in trauma patients. *J Trauma* 1993; 34: 481
80. Eika C, Havie O, Godal HC. The value of preoperative haemostatic screening. *Scand J Haematol* 1978; 21: 349-54
81. Robbins JA, Rose SD: Partial thromboplastin time as a screening test. *Ann Intern Med* 1979; 90: 796
82. Friedman EW, Sussman II: Safety of invasive procedures in patients with the coagulopathy of liver disease. *Clin lab Haematol* 1989; 11: 199-204
83. McVay PA, Toy PTCY: Lack of increased bleeding after paracentesis and thoracentesis in patient with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 1991; 31: 164-71
84. Ewe K: Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 388-93
85. Foster PF, Moore LR, Sankary HN, Hart ME, Ashmann MK, Williams JW: Central venous catheterization in patients with coagulopathy. *Arch Surg* 1992; 127: 273-5
86. Proletti AB, Johnson MJ, Proletti FA, Repke JT, Bell WR: Assessment of fibrin (ogen) degradation products in preclapsia using immunoblot, enzyme-linked immunosorbent assay, and latex-based agglutination. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 969-700
87. Spector Y, Corn M, Ticktin HE: Effect of plasma transfusions on the prothrombin time and clotting factors in liver disease. *N Engl J Med* 1966: 1032-7
88. Roy RC, Stafford MA, Hudspeth AS, Meredith JW: Failure of prophylaxis with fresh frozen plasma after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiol* 1988; 69: 254-7
89. Office of Medical Applications of Research. National Institute of Health: Fresh-frozen plasma: Indications and risks. *JAMA* 1985; 253: 551-3
90. College of American Pathologist: Practice parameter for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets. *JAMA* 1994; 271: 777-81
91. American College Obstetricians and Gynecologist: Blood component therapy. Technical bulletin #78. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologist, 1984
92. British Committee for Standards in Haematology: Guidelines for the use of fresh frozen plasma. *Transfus Med* 1992; 2: 57-63
93. American Society of Anesthesiologist: Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiol* 1996; 84: 732-47
94. Dreyfus M, Magny JF, Bridey F, et al. Treatment of homozygous protein C deficiency and neonatal purpura fulminans with a purified protein C concentrate. *Engl J Med* 1991, 325: 1565-8

95. Counts RB, Haisch C, Simon TL, Maxwell NG, Heimbach DM, Carrico CJ. Hemostasis in massive transfused trauma patients. *Ann Surg* 1979; 190: 91-9
96. Gilabert J, Estelles A, Aznar J, Galbis M. Abruptio placentae and disseminated intravascular coagulation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64: 35-9
97. Green D, Potter EV: Failure of AHV concentrate to control bleeding in von Willebrand's disease. *Am J Med* 1976; 60: 357-60
98. Holmberg L, Nilsson IM: Von Willebrand's disease. *Eur J Haematol* 1.992; 48: 127-41
99. Aledort LM: Treatment of von Willebrand's disease. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 884-6
100. Schulman S: DDAVP- the multipotent drugs in patients with coagulopathies. *Transfus Med Rev* 1991; 5: 132-44
101. Rodeghiero F, Castaman G, Meyer D, Mannucci PM: Replacement therapy with virus-inactivated plasma concentrates in von Willebrand's disease. *Vox Sang* 1992; 62: 193-9
102. Hoyer LW: Hemophilia A. *N Engl J Med* 1994; 330: 33-47
103. Sutton DM, Hauser R, Kulapongs P, Bachmann F: Intravascular coagulation in abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 109: 604-14
104. College of American Pathologist: Practice parameter for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets. *JAMA* 1994; 271: 777-81
105. American College Obstetricians and Gynecologist : Blood component therapy. Technical bulletin #78. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologist, 1984
106. British Committee for Standards in Haematology: Guidelines for platelet transfusions. *Transfus Med* 1992; 2: 311-8
107. American Society of Anesthesiologist: Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiol* 1996; 84: 732-47
108. Janson PA, Juberlirer SJ, Weinstein MJ, Deykin D. Treatment of the bleeding tendency in uremia with cryoprecipitate. *N Engl J Med* 1980; 303: 1318-22
109. Gibble JW, Ness PM. Fibrin glue: The perfect operative sealant ? *Transfusion* 1990; 30: 741-7
110. Bodey GP, Buckley M, Sath YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia *Ann Intern Med* 64: 328, 1966
111. Gurwith MJ, Brunton JL, Lank BA, et al. Granulocytopenia in hospitalized patients I. Prognostic factors and etiology of fever *Am J Med* 64: 121, 1978
112. Cline MJ: The white cell. Harvard University Press, Cambridge MA, 1975
113. Bodey GP: Infection in cancer patients. A continuing association. *Am J Med* 81: 11 1986
114. Foon KA, Gale RP. Controversies in the therapy of acute myelogenous leukemia *Am J Med* 72: 963, 1982
115. Koenig JM, Christensen RD. Incidence, neutrophil kinetics, and natural history of neonatal neutropenia associated with maternal hypertension. *N Engl J Med* 321: 557, 1989
116. Christensen RD. Granulocytopoiesis in the fetus and neonate. *Transfus Med Rev* 4: 8 1990
117. Strauss RG. Current issues in neonatal transfusion. *Vox Sang* 51: 1, 1986
118. Graw RG Jr, Herzig, Perry S, et al. Normal granulocyte transfusions therapy,, Treatment of septicemia due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med* 287; 367, 1972.

119. Herzig GP, Graw RG Jr. Granulocyte transfusions for bacterial infections p 209. In Brown EB (de): Progress in Hematology. Vol 9. Grune and Stratton, Orlando, FL, 1975
120. Herzig RH, Herzig GP, Graw RG Jr, et al. Successful granulocyte transfusion therapy for gram-negative septicemia. A prospective randomized controlled study. *N Engl J Med* 296: 701, 1977
121. Higby DJ, Yates JW, Jenderson ES et al. Filtration leukopheresis for granulocyte transfusion therapy-clinical laboratory study. *N Engl J Med* 1292: 761, 1975
122. Alavi JB. A Randomized clinical trial of granulocyte transfusion for infection in acute leukemia. *N Engl J Med* 296: 702, 1977
123. Volger WR, Winton EF: A controlled study of the efficacy of granulocyte transfusions in patients with neutropenia *Am J Med* 63: 548, 1977
124. Fortuny IE, Bloomfield CD, Hadlock DC, et al. Granulocyte transfusions: a controlled study in patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Transfusion* 15: 584 1975
125. Strauss RG. Therapeutic neutrophil transfusions. Are controlled study no longer appropriate ? *Am J Med* 65: 1001, 1978
126. Bujak JS, Kwong-chung KJ, Chusid MJ. Osteomyelitis and Pneumonia in a boy with chronic granulomatous disease of childhood caused by a mutant strain of *Aspergillus nidulans*. *Am J Clin Pathol* 61: 631 1974
127. Raubitschek AA, Levin AS, Stites DP, et al. Normal granulocyte infusions therapy for Aspergillosis in chronic granulomatous disease. *Pediatrics* 51: 230, 1973
128. Bhatia S, McCullough J, Perry EH, et al. Granulocyte transfusions: efficacy in treating fungal infections in neutropenic patients following bone marrow transplantation. *Transfusion* 34: 226, 1994
129. Strauss RG. Therapeutic granulocyte transfusions in 1993. *Blood* 81: 1675, 1993
130. Laurenti F, Ferro R, Isacchi G, et al. Polymorphonuclear leukocyte transfusion for the treatment of sepsis in the newborn infant. *J Pediatr* 1981; 98: 118-23
131. Chistensen RD, Rohstein G, Anstall HB, Bybee B. Granulocyte transfusion in neonates with bacterial infection, neutropenia, and depletion of mature marrow neutrophils. *Pediatric* 1982; 70: 1-6
132. Baley JE, Stork EK, Warkentin PI, Shurin SB. Buffy coat transfusion in neutropenic neonates with presumed sepsis: A prospective, randomized trial. *Pediatrics* 1987; 80: 712-20
133. Cairo MS, Rucker R, Bennetts GA, et al. Improved survival of newborns receiving leukocyte transfusion for sepsis. *Pediatrics* 1984; 74: 887-92
134. Cairo MS, Worcester C, Rucker R, et al. Role of circulating complement and polymorphonuclear leukocyte transfusion in treatment and outcome in critically ill neonates with sepsis. *J Pediatr* 1987; 110: 935-41
135. DeCurtis M, Romano G, Scarpato N, et al. Transfusion of polymorphonuclear leukocyte (PMN) in an infant with necrotizing enterocolitis (NEC) and a defect of phagocytosis. *J Pediatr* 1981; 99: 665-8
136. Chistensen RD, Anstall H, Rohstein G. Neutrophil transfusion in septic neutropenic neonates. *Transfusion* 1982; 22: 151-4
137. Laing IA, Boulton FE, Hume R. Polymorphonuclear leukocyte transfusion in neonatal septicaemia. *Arch Dis Child* 1983; 58: 1003-5

138. Laurenti F, LaGreca G, Ferro R, Bucci G. Transfusion of polymorphonuclear neutrophils in premature infants with Klebsiella sepsis. *Lancet* 1978; 2: 111-2
139. Wheeler JC Chauvenet AR, Johnson CA, et al. Buffy coat transfusion in nonates with sepsis and neutrophil storage pool depletion. *Pediatrics* 1987; 97: 422-5
140. Newman RS, Waffarn F, Simmons GE, et al. Questionable value of saline-prepared granulocytes in the treatment of neonatal septicemia. *Transfusion* 1988; 28: 196-7
141. Perkins HA, Payne R, Ferguson J, et al. Nonhemolytic febrile transfusion reactions. Quantitative effects of blood components with emphasis on isoantigenic incompatibility of leukocytes. *Vox Sang* 1966; 11: 578-600
142. Menitove JE, McElligott MC, Aster RH. Febrile transfusion reaction: What blood component should be given next ?. *Vox Sang* 1982; 42: 318-21
143. Chambers LA, Kruskall MS, Pacini DG et al. Febrile reactions after platelet transfusion: The effect of single versus multiple donors. *Transfusion* 1990; 30: 219-21
144. Mangano MM, Chambers LA, Kruskall MS. Limited efficiency of leukopoor platelets for prevention of febrile transfusion reactions. *Am J Clin Pathol* 1991; 95: 733-8
145. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM. New concepts on the pathogenesis of fever: *Rev Infect Dis* 1988; 10: 168-89
146. Dinarello CA. The endogenous pyrogens in host defense interactions. *Hosp Prac* 1989; 24: 111-18
147. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996; 87: 2095-147
148. Sacher RA, Boyle L, Freter CE. High circulating interleukin 6 levels associated with acute transfusion reaction: Cause or effect ? (letter) *Transfusion* 1993; 33: 962
149. Muylle L, Joos M, Wouters E, et al. Increase tumor necrosis factor alpha (TNF alpha), interleukin 1, and interleukin 6 (IL-6) levels in the plasma of stored platelet concentrates: Relationship between TNF alpha and IL-6 levels and febrile transfusion reactions. 1993; 33: 195-9
150. Aye MT, Palmer DS, Giulia A, et al. Effect of filtration of platelet concentrates on the accumulation of cytokines and platelet release factors during storage, *Transfusion* 1995; 35: 117-24
151. Heddle NM, Klama LN, Singer J, et al. The role of plasma from platelet concentrates in transfusion reactions. *N Engl J Med* 1994; 331: 625-8
152. Heddle NM, Klama LN, Griffith L, et al. A prospective study to identify the risk factors associated with acute reactions to platelet and red cell transfusion. *Transfusion* 1993; 33: 794-7
153. Snyder EL. The role of cytokines and adhesive molecules in febrile nonhemolytic transfusion reactions: *Immunol Invest* 1995; 24: 333-9
154. Klein H, de. Standards for blood banks and transfusion services. 17th ed. Bethesda, MD. American Association of Blood Banks, 1996
155. Snyder EEEL, Bookbinder M. Role of microaggregate blood filtration in clinical medicine. *Transfusion* 1983; 23: 460-70
156. Wenz B. Microaggregate blood filtration and the febrile transfusion reaction: A comparative study. *Transfusion* 1983; 23: 95-8
157. Parravicini A, Rebulla P, Apuzzo J, et al. The preparation of leukocyte-poor red cells for transfusion by a simple cost-effective technique. *Transfusion* 1984; 24: 508-9

158. Burgstaler EA, Pineda AA, Potter BM, et al. Platelet-apheresis using the new Fenwal Amicus apheresis system (abstract) *Transfusion* 1995; 35 (suppl): 54S
159. Hlavinka D, Langley B, Taylor LA, et al. Evaluation of an apheresis system for production of leukocyte-reduced platelets (abstract) *Transfusion* 1995; 35 (suppl): 54S
160. Snyder EL. Clínical role of leukocyte depleted blood compónents. *Transfusion* 1989; 29: 568-71
161. Freedman JJ, Blajchman MA, McCombie N. Canadian of proceedings. *Transfus Med Rev* 1994; 8: 1-14
162. Bordin JO, Heddle NM, Blajchaman MA. Biologic effects of leukocytes present in transfused cellular blood products. *Blood* 1994; 84: 1703-21
163. Stack G, Baril L, Napychank PA, Snyder EL. Cytokine generation in stored, white-cell-reduce, and bacterially contaminated units of red cells. *Transfusion* 1995; 35: 199-203
164. Stack G, Snyder EL. Cytokines generation in stored platelet concentrates. *Transfusion* 1994; 34: 20-5
165. Muylle L, Peetermans ME. Effect of prestored leukocyte removal on the cytokine levels in stored platelet concentrates. *Vox Sang* 1994; 66: 14-17
166. Ramos RR, Curtis BR, Duffy BF, et al. Low retention of white cell fragments by polyester fiber white-cell-reduction platelet filters. *Transfusion* 1994; 34: 31-4
167. Flegel WA, Wiesneth M, Stampe D, et al. Low cytokine contamination in buffy coat derived platelet concentrates without filtration. *Transfusion* 35: 917-920, 1995
168. Goldfinger D, Lowe C: Prevention of adverse reaccion to blood transfusion by the administration of saline-washed red blood cells. *Transfusion* 21: 277-280, 1981
169. Stack G, Judge JV, Snyder EL. Febril and nonimmune transfusion reactions. In Rossi EC, Simon TL, Moss GS, Gould SA (eds): *Principles of Transfusion Medicine*, de 2. Baltimore, Williams and Wilkins, 1996
170. Lee EJ, Schiffer CA: Serial measurement of lymphocytotoxic antibody and response to nonmatched platelet transfusion in alloimmunized patients. *Blood* 70: 1727-1729, 1987
171. Beutler E. Platelet transfusion. The 20.000/ul trigger. *Blood* 81: 1411-1413, 1993
172. Dzik WH. Leukoreduced blood components: Laboratory and clínical aspects. In: Rossi EC, Simon TL, Moss GS, Gould SA, eds. *Principles of transfusion medicine*. 2nd de. Baltinmore, MD: Williams and Wilkins, 1995: 353-73
173. Sintnicolaas K, van Marwijk Kooij M, van Prooijen HC, et al. Leukocyte depletion of random single-donor platelet transfusion does nor prevent secondary hunman leukocyte antigen-alloimmunization and refractoriness. A randomized prospectiva study. *Blood* 85: 824-828, 1995
174. Blajchman MA, Bardossy L, Carmen RA, et al. An animal model of allogeneic donor platelet refractoriness: The effect of the time of leukodepletion. *Blood* 79: 1371-1375, 1992
175. Sniecinski I, O'Donnell MR, Nowicki B et al. Prevention of refractoriness and HLA alloimmunization using filtered blood products. *Blood* 1988; 71: 1402-7
176. Andreu G, Dewailly J, Leberre C et al. Prevention of HLA immunization with leukocyte-poor packed red cells and platelet concentrates obtained by filtration. *Blood* 1988; 72: 964-9
177. Oksanen K, Kekomaki R, Ruutu T et al. Prevention of alloimmunization in patients with acute leukemia by use of leukocyte depleted blood components- a randomized trial. *Transfusion* 1991; 31: 588-94

178. van Marwijk KM, van Prooijen HC, Moes M et al. Use of leukocyte-depleted platelet concentrates for prevention of refractoriness and primary HLA alloimmunization: A prospective randomized trial. *Blood* 1991; 77: 201-5
179. Saarinen UM, Kekomaki R, Siimes M, et al. Effective prophylaxis against platelet refractoriness in multitransfused patients by use of leukocyte-free blood components. *Blood* 1990; 75: 512-17
180. Lane WH, Myllyla G. Leukocyte-depleted blood products In: Leikola J, Lundsgaard-Hansen P, eds. *Cur stud hematol blood transfus* 1994; 60: 1-145
181. Lane TA: Leukocyte reduction of cellular blood component. *Arch Pathol Lab Med* 118; 392-404, 1994
182. Miller JP, Mintz PD: The use of leukocyte-reduced blood components. *Hematol Oncol Clin North Am* 9: 69-90, 1995
183. Williamson LM, Wimperis JZ, Williamson P, et al. Bedside filtration of blood products inn the prevention of HLA alloimmunization: A prospective randomized study. *Blood* 83: 3028-3025, 1994
184. Bordin JO, Bardossy L, Blajchman MA. Experimental animal model of refractoriness to donor platelets: The effects of plasma removal and the extent of white cell reduction on allogeneic alloimmunization. *Transfusion* 1993; 33: 798-801
185. Novotney VMJ, van Doorn T, Witvliet MD, etal. Occurrence of allogeneic HLA and non-HLA antibodies after transfusion of prestorage filtered platelets and red blood cells: A prospective study. *Blood* 85: 1736-1741, 1995
186. Hillyer CD, Emmens RK, Zago-Novaretti M, Berkman EM. Methods for the reduction of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection: Filtration versus the use of seronegative donor units. *Transfusion* 1994; 34: 929-34
187. Preiksaitis JK. Indications for the use of cytomegalovirus seronegative blood products. *Transfus Med Rev* 1991; 5: 1-17
188. Bodwen RA. Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 9: 155-66
189. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M ,et al. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood* 1995; 86: 3598-603
190. Zhang LJ, Hanff P, Rutherford C, et al. Detection of human cytomegalovirus DNA, RNA, and antibody in normal donor blood. *J infect Dis* 1995; 171: 1002-6
191. Al EJ, Visser SC, Broersen SM, et al. Reduction of HTLV-I-infected cells in a blood by leukocyte filtration. *Ann Hematol* 67: 295-300 , 1993
192. Adler SP, Baggett J, McVoy M. Transfusion-associated cytomegalovirus infections in seropositive cardiac surgery patients. *Lancet* 2: 743-746, 1985
193. Grundy JE, Lui SF, Super M, et al. Symptomatic cytomegalovirus infection in seropositive kidney recipients. Reinfection with donor virus rather than reactivation of recipient virus. *Lancet* 2: 132-135, 1988
194. Luban NL, Williams AE, MacDonald MG, et al. Low incidence of acquired cytomegalovirus infection in neonates transfused with washed red blood cells. *Am J Dis Child* 1987; 141: 416-9
195. Taylor BJ, Lee T-H, Heitman J. Frozen deglycerolized blood prevent transfusion acquired cytomegalovirus infection in neonates. *Pediatr infect Dis* 1986; 5: 188-91

196. Vamvakas E, Kaplan HS. Early transfusion and length of survival in acquired immune deficiency syndrome: Experience with a population receiving medical care at a public hospital. *Transfusion* 33: 111-118, 1993
197. Goldman M, Blajchman MA. Blood product-associated bacterial sepsis. *Transfus Med Rev* 5: 73-83, 1991
198. Sazama K. Bacteria in blood for transfusion. *Arch Pathol Lab Med* 118: 350-365, 1994
199. Wenz B, Burns ER, Freundlich LF. Prevention of growth of *Yersinia enterocolitica* in blood by polyester fiber filtration. *Transfusion* 32: 663-666, 1992
200. Buchholz DH, AuBuchon JP, Snyder EL, et al. Removal of *Yersinia enterocolitica* from AS-1 red cells. *Transfusion* 1992; 32: 667-72
201. Hogman CF, Gong J, Hambraeus A, et al. The role of white cells in the transmission of *Yersinia enterocolitica* in blood components. *Transfusion* 1992; 32: 654-7
202. Kim DM, Brecher ME, Bland LA, et al. Prestorage removal of *Yersinia enterocolitica* from red cells with white-cell-reduction filters. *Transfusion* 1992; 32: 658-62
203. Wenz B, Ciavarella D, Freundlich LF. Effect of prestorage white cell reduction on bacterial growth in platelet concentrates. *Transfusion* 1993; 33: 520-3
204. Nusbacher J. *Yersinia enterocolitica* and white cell filtration. *Transfusion* 1992; 32: 597-600
205. Rawal BD, Vyas GN. Complement mediated bactericidal action and the removal of *Yersinia enterocolitica* by white cell filters (letter). *Transfusion* 1993; 33: 536
206. Gong J, Hogman CF, Hambraeus A, et al. Transfusion associated *Serratia marcescens* infection: Studies of the mechanism of action. *Transfusion* 1993; 33: 802-8
207. Landers DF, Hill GE, Wong KC, et al. Blood transfusion-induced immunomodulation. *Anesth Analg* 1996; 82: 187-204
208. Miller JP, Mintz PD. The use of leukocyte-reduced blood components. *Hematol Oncol Clin North Am.* 9: 69-90, 1995
209. Chung M, Steinmetz OK, Gordon PH. Perioperative blood transfusion and outcome after resection for colorectal carcinoma *Br J Surg* 80: 427-432, 1993
210. Vamvakas EC, Moore SB: Perioperative blood transfusion and colorectal cancer recurrence: A qualitative statistical overview and meta-analysis. *Transfusion* 33: 754-765, 1993
211. Busch ORC, Hop WJC, Hoynck van Papendrecht MAW, et al. Blood transfusion and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 328: 1372-1376, 1993
212. Heiss MM, Mempel W, Delanoff CC, et al. Blood transfusion -modulated tumor recurrence: First results of a randomized study of autologous versus allogeneic blood transfusion in colorectal cancer surgery. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1859-67
213. Houbiers JGA, Brand A, van de Watering LMG, et al. Randomized controlled trial comparing transfusion of leukocyte-depleted or buffy-coat-depleted blood in surgery for colorectal cancer. *Lancet* 344: 573-578, 1994
214. Triulzi DJ, Vanek K, Ryan DH, et al. A clinical and immunologic study of blood transfusion and postoperative bacterial infection in spinal surgery. *Transfusion* 1992; 32: 516-24
215. Mezrow CK, Bergstein I, Tartter PI. Postoperative infections following autologous blood transfusions. *Transfusion* 1992; 32: 27-30

216. Murphy P, Heal JM, Blumberg N. Infection or suspected infection after hip replacement surgery with autologous or homologous blood transfusions. *Transfusion* 1991; 31: 212-7
217. Heiss MM, Mempel W, Jauch K-W, et al. Beneficial effect of autologous blood transfusion on infectious complications after colorectal cancer surgery *Lancet* 342: 1328-1333, 1993
218. Jensen LS, Andersen AJ, Christiansen PM, et al. Postoperative infection and natural killer cell function following blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg* 79: 513-516, 1992
219. Ness PM, Walsh PC, Zahurak M, et al. Prostate cancer recurrence in radical surgery patients receiving autologous or homologous blood. *Transfusion* 1992; 32: 321-6
220. Mihaljevic T, Tonz M, von Segesser LK, et al. The influence of leukocyte filtration during cardiopulmonary bypass on postoperative lung function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 1138-45
221. Pearl JM, Drinkwater DC, Laks H, et al. Leukocyte depleted reperfusion of transplanted human hearts: A randomized double blind clinical trial. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 1082-92
222. Englander R, Cardarelli MG. Efficacy of leukocyte filters in the bypass circuit for infants undergoing cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: S533-5
223. Balducci L, Benson K, Lyman GH, et al. Cost-effectiveness of white cell reduction filters in treatment of adult acute myelogenous leukemia. *Transfusion* 1993; 33: 665-70
224. Anderson KC, Goodnough LT, Sayers M et al. variation in blood component irradiation practice: Implications for prevention of transfusion-associated graft-versus-host. *Blood* 1991 77: 2096-102
225. Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lecture* 1966; 62: 21-78
226. Rubinstein A, Radl J, Cottier H, et al. Unusual combined immunodeficiency syndrome exhibiting kappa-IgD para proteinemia, residual gut immunity and graft-versus-host reaction after plasma infusion. *Acta Paediatr Scand* 1973; 62: 365-372
227. Sacher Ra, Luban NLC. Transfusion-associated graft-versus-host disease. In Rossi EC, Simon TL, Moss GS. eds> *Principles of Transfusion Medicine*. Baltimore: Williams and Wilkins. 1991. pp 649-659
228. Greenbaum BH. Transfusion -associated graft-versus-host disease: Historical perspective, incidence and current use of irradiated blood products. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1889-1902
229. Otsuka S, Kunieda K, Hirose M, et al. Fatal erythroderma (suspected graft-versus-host disease) after cholecystectomy. *Transfusion* 1989; 29: 544-548
230. Petz LD, Calhoun L, Yam P, et al. Transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent patients: Report of a fatal case associated with transfusion of blood from a second degree relative, and a survey of predisposing factors. *Transfusion* 1993; 33: 742-750
231. Brubaker DB. Human posttransfusion graft-versus-host disease. *Vox Sang* 1983; 45: 401-20
232. Thomás DE, Herman EC, Greenough WB, et al. Irradiation and marrow infusion in leukemia. *Arch Intern Med* 1961; 107: 829-945
233. Kernan NA, Collins NH, Juliano L, et al. Clonable T lymphocytes in T cell-depleted bone marrow transplants correlate with development of graft-versus-host disease. *Blood* 1986; 68: 770-773
234. Crowley JP, Skrabut EM, Valeri CR. Immunocompetent lymphocytes in previously frozen washed red cells. *Vox Sang* 1974; 26: 513-517

235. von Fliedner V, Higby DJ, Kim U. Graft/versus/host reaction following blood transfusion *Am J Med* 1982;72: 951-959
236. Juji T, Takahashi K, Shibata T et al. Post/transnfuion graft/versus/host disease in immunocompetent patients after cardiac surgery in Japan. *N Engl J Med* 1989; 321: 56
237. Jamieson NV, Joysey V, Friend et al. Graft-versus-host disease in solid organ transplantation. *Transplant International* 1991; 4: 67-71
238. Spitzer TR, Cahill R, Cottler-Fox M et al. Transfusiion-induced graft-versus-host disease in patients with malignant lymphoma *Cancer* 1990; 66: 2346-2349
239. Takahashi K, Juji T, Miyamoto M et al. Analysis of risk factors for post-transfusion graft-versus, host disease in Japan. *lancet* 1994; 343: 700-702
240. Hatley RM, Reynolds M, Paller AS et al. Graft-versus-host disease following ECMO. *J pediatr* 1991; 26: 317-319
241. Zulian GB, Roux E, Tiercy JM, et al. Transfusion-associated graft-versus-host disease in a patients treated with Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine): demonstration of exogenous DNA in various tissue extracts by PCR analysis. *Br J Haematol* 1995; 89: 83-89
242. Kanter MH. Transfusion-associated graft-versus-host disease: Do transfusion from second-degree relatives pose a greater risk than those from first-degree relatives ? *Transfusion* 1992; 23: 323-327
243. Benson K, Noll LO, Andrade I, et al. Frequency of HLA-A, B heterozygous platelets: Risk of transfusion associated GVHD from HLA matched platelets. *Blood* 1993; 82 (suppl): 586a
244. Benson K, Marks AR, Marshall MJ, et al. Fatal graft-versu-host disease associated with transfusion of HLA matched HLA-homozygous platelet from unrelated donors. *Transfusion* 1994; 34: 432-437
245. Mettey R, Alcalay D, Deleplanque P, et al. Neonatal exchange transfusion with irradiated whole blood. *Arch Pediatr* 1989; 46: 405-409
246. Heim MU, Munker R, Sauier H, et al. Graft-versus-host disease with fatal outcome after administration of filtered erythrocyte concentrations. *Beitr Infusionther* 1992; 30: 178-81
247. Akahoshi M, Takanashi M, Másuda M et al. A case of transfusion-associated graft-versus-host disease no prevent by white cell reduction filters. *Transfusion* 1992; 2: 169-172
248. Garcia-Gala JM, Ramirez-Payer, Rayon C et al. Chronic post-transfusion graft-versus-host disease in a patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Sangre* 1993; 38: 489-491
249. Sandler SG, Mallory D, Malamut D et al. IgA anaphylactic transfusion reactions. *Transfus Med Rev* 9: 1-8, 1995
250. Goldfinger D, Lowe C: Prevention of adverse reaccion to blood transfusion by the administration of saline-washed red blood cells. *Transfusion* 21: 277-280, 1981
251. Davenport RD, Kunkel SL. Cytokine roles in hemolytic and nonhemolytic transfusion reactions. *Transfus Med Rev* 8: 157-168, 1994
252. Shimizu T, Uchigiri C, Mizuno S. Adsorption of anaphylatoxins and platelet/specific proteins by filtration of platelet concentrates with a polyester leucocyte reduction filter. *Vox Sang* 66: 161-165, 1994
253. Moroff G, Friedman A. Reduction of the volume of stored platelet concentrates for use in neonatal patients. *Transfusion* 24: 144-146, 1984

254. Simon TJ, Sierra ER. Concentration of platelets units into small volumes. *Transfusion* 24: 173-175, 1984
255. Brecher ME, Taswell HF: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the transfusion of washed red cells: A myth revisited. *Transfusion* 29: 681-685 1989
256. Mollinson PL, Engelfriet CP, Contreras M. Haemolytic transfusion reactions. In *Blood Transfusion in Clinical Medicine*, ed 9th. London, Blackwell Scientific, 1993
257. Eversole M, Nonemaker B, Zurek, et al. Unevenful administration of plasma products in a recipient with celulas T activadas. *Transfusion* 26: 182-185 1986
258. Heddle NM, Blachman MA, Bodner N, et al. Absense of hemolysis of T-activated red cells following transfusion of blood products (abstract) *Transfusion* 18: 384, 1978
259. Elbert C, Strauss RG, Barret F et al. Biological mothers maybe dangerous blood donors for their neonates *Acta Haematol* 85: 189-91, 1991