

Bienvenidos al quinto número de **Salud Transfusional**, un boletín informativo del Programa de Hemovigilancia de la Red Distrital de Bancos de Sangre y Servicios Transfusionales – Red Sangre. Se presenta una síntesis sobre el tema de leucorreducción. Sus comentarios y sugerencias pueden remitirlos a la oficina del Programa a nombre de **Oscar A. Peñuela B. MD**, (teléfono 57-1-3649090, extensión 9744, openuela@saludcapital.gov.co) Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, D.C.

Leucorreducción:

Los leucocitos y sus productos metabólicos, las citoquinas, están asociados a varias reacciones adversas transfusionales bien conocidas y descritas de manera amplia en la literatura mundial. Dentro de éstas se encuentra la reacción febril no hemolítica, resultado de la presencia, en los hemocomponentes, de anticuerpos dirigidos contra antígenos leucocitarios del receptor o bien, de las citoquinas liberadas durante los primeros días de almacenamiento en condiciones estándar de banco de sangre. Otra patología asociada a la presencia de leucocitos, es la aloinmunización a los antígenos HLA presentes en los mismos, lo que contribuye a la refractariedad plaquetaria. Por último, la leucorreducción de los componentes es una estrategia efectiva en la prevención de la transmisión de citomegalovirus (CMV) asociada a la transfusión de sangre.

Otros beneficios controvertidos de la leucorreducción incluyen la disminución de los efectos inmunomoduladores de la transfusión que pueden afectar la incidencia de infecciones postoperatorias y la recurrencia de tumores; la disminución en la carga bacteriana de componentes contaminados; y, la reducción en el daño por reperfusión miocárdico después de una cirugía coronaria.

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

Leucorreducción universal:

El uso de la leucorreducción universal de todos los componentes sanguíneos es una práctica cada vez más frecuente y recomendada en todo el mundo. Todas las guías internacionales sobre el uso de hemocomponentes en el feto, el recién nacido y el niño, recomiendan la leucorreducción universal (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). Aunque los

beneficios de la leucorreducción son claros, se debe tener en cuenta el costo que implica lo anterior para el sistema de salud. En nuestro país, mientras se llega a la implementación de la leucorreducción universal, quizá sea prudente tener precisión sobre las indicaciones médicas del procedimiento y aplicarlo a unidades de sangre obtenidas de donantes cuidadosamente seleccionados.

Procedimiento:

Lograr una reducción de 10.000 veces el contenido leucocitario requiere de una tecnología especializada de **filtración**. Diferentes factores afectan el rendimiento de la técnica, incluyendo la temperatura, la velocidad de flujo, el número de leucocitos presentes, el contenido de proteínas del medio, el contenido de plaquetas, el uso de soluciones de lavado después de la filtración, el tiempo de almacenamiento del hemocomponente y la presencia de hemoglobina S.

Los estándares internacionales requieren que el número de leucocitos remanentes en las unidades de eritrocitos leucorreducidos o de plaquetas recolectas por aféresis sea inferior a $1-5 \times 10^6$; para las plaquetas preparadas de sangre total recuentos inferiores a $8,3 \times 10^5$, con conteos plaquetarios superiores a 3×10^{11} plaquetas.

Efectos adversos potenciales de los leucocitos

Efectos inmunológicos

- Reacciones transfusionales febriles no hemolíticas
- Refractariedad plaquetaria
- Enfermedad injerto contra huésped
- Inmunosupresión

Transmisión de enfermedades infecciosas

- CMV
- HTLV I/II
- Epstein Barr
- Bacterias

Daño por reperfusión

Conteo leucocitario aproximado (por unidad)

Sangre completa	10^9
Eritrocitos estándar	10^8
Eritrocitos lavados	10^7
Eritrocitos deglicerolados	$10^6 - 10^7$
Eritrocitos leucorreducidos (filtro 3° generación)	$< 5 \times 10^6$
Plaquetas aféresis	$10^8 - 10^9$
Plaquetas	10^7
Plaquetas aféresis leucorreducidas (filtro 3° generación)	$< 5 \times 10^6$
Plaquetas leucorreducidas	$< 8,3 \times 10^5$
Pool plaquetas leucorreducidas (filtro 3° generación)	$< 5 \times 10^6$
Plasma fresco congelado	$< 0,6 \times 10^5 - 1,5 \times 10^7$

La facilidad y efectividad de las técnicas de filtración en la leucorreducción las han posicionado como los procedimientos más utilizados en hemocomponentes. Otros métodos usados han sido la centrifugación diferencial, la sedimentación, el lavado y la congelación. Sin embargo, estos métodos no aseguran la remoción efectiva del porcentaje de leucocitos necesario para definir a un hemocomponente como leucorreducido.

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

Los filtros remueven entre 3 y 5 \log_{10} (99,9% - 99,999%) de los leucocitos presentes en una unidad de eritrocitos o plaquetas, reduciendo su número por debajo del umbral para muchas reacciones adversas transfusionales: $< 5 \times 10^6$ /unidad. La actividad metabólica y la función de los eritrocitos y las plaquetas no parecen ser afectadas por la filtración. Sin embargo, la filtración puede ocasionar la pérdida hasta del 15% - 25% de las células, lo que puede reducir la dosis de administración e incurrir en costos y riesgos adicionales al paciente por transfusiones adicionales. La validación y el control de calidad deben demostrar que al menos el 95% de las unidades cumplan este criterio y se conserve el 85% de los eritrocitos originales. Los estándares europeos requieren un recuento leucocitario en hemocomponentes leucorreducidos inferior a 1×10^6 /unidad. La magnitud del proceso puede ser entendida mejor si se considera que la cantidad de leucocitos presentes en una unidad de eritrocitos leucorreducida es igual a la cantidad presente en una gota de sangre (100 μL) de sangre no leucorreducida.

La filtración de los leucocitos puede hacerse en dos momentos: antes del almacenamiento (durante la recolección del componente o después de su preparación) o después del almacenamiento, junto a la cama del paciente. La filtración pre-almacenamiento parece tener varias ventajas que incluyen, un mejor control de calidad del proceso de filtración, una menor incidencia de reacciones febriles no hemolíticas y posiblemente, una disminución en los efectos inmunomoduladores asociados a la transfusión.

Existen dos tipos de reacciones adversas descritas de manera infrecuente y poco caracterizada asociadas con uso de filtros leucorreductores. Una, es la hipotensión que presentan los pacientes que consumen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA)

al ser transfundidos con hemocomponentes filtrados con membranas de carga negativa. La otra reacción es el síndrome de "ojo rojo", caracterizado por inyección conjuntival, dolor ocular, edema periorbitario, artralgias y cefalea.

Indicaciones clínicas de los hemocomponentes leucorreducidos

Existen tres indicaciones clave para la transfusión de hemocomponentes leucorreducidos: 1) reducir la frecuencia de reacciones febriles no hemolíticas entre pacientes con historia previa de esta reacción, 2) disminuir la incidencia de sensibilización HLA y de refractariedad plaquetaria entre pacientes con patologías malignas hematológicas, y 3) reducir el riesgo de infección por CMV transmitida por la transfusión en receptores susceptibles.

Prevención de reacciones febriles no hemolíticas:

una de las primeras indicaciones para el uso de filtros para leucorreducción fue la prevención de las reacciones febriles no hemolíticas. Los estudios iniciales sugirieron que la frecuencia de estas reacciones adversas transfusionales a unidades de glóbulos rojos se reducían cuando el conteo residual de leucocitos es menor a 5×10^8 /unidad. Aunque las reacciones febriles no hemolíticas son una de las reacciones más frecuentes, su manejo es relativamente fácil. Muchas, pero no todas, las reacciones febriles se pueden prevenir con la leucorreducción de los componentes. La fiebre, que es el signo clave, se puede acompañar de escalofríos, temblor, malestar general, cefalea y náuseas. Debido a que la fisiopatología de la fiebre implica una respuesta previa de escalofríos y temblor, los signos iniciales de la reacción febril pueden ser solo los escalofríos sin una elevación de la temperatura. Por tanto, la presencia de fiebre de inicio temprano no es requerida para el diagnóstico. Las reacciones febriles no hemolíticas tienden a presentarse hacia el final de la transfusión. Entre el 10% - 20% se presentan después de la aplicación del hemocomponente.

Prevención de la aloinmunización HLA:

la aloinmunización a los antígenos del sistema HLA del donante es una complicación reconocida de la transfusión de sangre. Las consecuencias clínicas incluyen las reacciones febriles no hemolíticas, el rechazo al alotrasplante renal y la refractariedad plaquetaria. Debido a que existen causas no inmunes de refractariedad plaquetaria (fiebre, medicamentos, hiperesplenismo, coagulopatía de consumo, púrpura trombocitopénica idiopática), no se ha documentado que la prevención de aloinmunización prevenga las complicaciones hemorrágicas de la refractariedad plaquetaria.

Varios estudios demostraron una reducción del 70% en la incidencia de aloinmunización HLA en el grupo de pacientes que recibieron hemocomponentes leucorreducidos. El mismo reporte identificó una reducción correspondiente en la refractariedad plaquetaria. El nivel

actual recomendado de leucorreducción para prevenir la aloinmunización es menos de 5×10^6 leucocitos/unidad.

Transmisión y reactivación de CMV:

el CMV es un herpes virus ADN y es un patógeno de relevancia clínica en pacientes inmunosuprimidos. La evidencia científica acumulada en las dos últimas décadas muestra que el CMV puede ser transmitido por los leucocitos del donante y que su transmisión puede ser reducida por la leucorreducción. La búsqueda de anticuerpos del donante contra el CMV es otra aproximación práctica para reducir el riesgo de transmisión de CMV por los hemocomponentes.

Inmunosupresión: se sugiere que la transfusión alogénica de sangre induce un estado leve de inmunosupresión en los receptores. Desde 1973 se observó que las transfusiones alogénicas de sangre administradas antes del trasplante renal resultaban en una mejoría de la supervivencia del injerto. El mecanismo exacto de inmunosupresión no se ha establecido. Otra hipótesis relacionada con lo anterior, sugiere que la transfusión de sangre puede incrementar la frecuencia de infección bacteriana postoperatoria.

Contaminación bacteriana de hemocomponentes:

La transfusión de componentes sanguíneos contaminados puede causar reacciones transfusionales sépticas. Estas reacciones se caracterizan por fiebre, escalofrío, hipotensión, taquicardia, hemoglobinuria y coagulación intravascular diseminada. Diferentes estudios demostraron que los filtros de leucorreducción son capaces de remover las bacterias presentes de las unidades de glóbulos rojos y de sangre completa. La filtración es menos eficaz para la remoción de bacterias en unidades de plaquetas.

Daño por reperfusión: El reestablecimiento del flujo sanguíneo al miocardio isquémico, después de una cirugía cardíaca, incrementa la lesión estructural y funcional causada por la anoxia. La isquemia promueve la activación de neutrófilos, que se unen al endotelio y migran hacia el tejido miocárdico donde liberan radicales libres de oxígeno y proteasas. La combinación de estos factores causa la disminución del gasto cardíaco, el incremento de la resistencia vascular pulmonar y el incremento en el riesgo de arritmias. Se demostró que la remoción de los leucocitos de la sangre de reperfusión es efectiva en disminuir los marcadores bioquímicos de daño miocárdico, incluyendo CK-MB, troponina T, tromboxano B2 y malonildialdehído. Lo anterior asociado con una mejor fracción de eyección y un incremento del gasto cardíaco. Está por determinar si la leucorreducción mejora la función pulmonar en estos pacientes.

Reacciones adversas a la filtración y a los hemocomponentes leucorreducidos

En general, la administración de hemocomponentes leucorreducidos es un procedimiento seguro y libre de efectos adversos. Sin embargo, se han reportado y

analizado algunos eventos. En el caso de la leucorreducción post-almacenamiento, junto al paciente receptor, la hipotensión por liberación masiva de bradiquinina, es la reacción adversa más nombrada. En el caso de la leucorreducción pre-almacenamiento, las reacciones adversas informadas se relacionan con el proceso de manufactura de los filtros.

Hemólisis causada por la filtración pre-almacenamiento: aunque no se han reportado reacciones clínicas adversas dadas por la hemólisis de los eritrocitos filtrados, varios reportes señalaron que la leucorreducción pre-almacenamiento incrementaba el nivel de hemólisis. La causa de este fenómeno permanece por establecer. Se recomienda asegurar las condiciones exigidas por el fabricante al momento de filtrar los hemocomponentes y estar atentos a cualquier signo de hemólisis que presenten las unidades.

Reacciones hipotensoras: Se han informado varios casos de hipotensión severa acompañada en ocasiones de eritema y pérdida de conciencia en receptores de hemocomponentes filtrados. En especial, las reacciones se asocian a la filtración post-almacenamiento. Se encontraron cuatro factores comunes en estos casos: la transfusión de hemocomponentes que contienen plasma; el uso de filtro de leucorreducción; el uso de filtros con carga negativa en su membrana; la administración concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA).

Con base en los estudios realizados, la bradiquinina producida durante la filtración de las plaquetas parece ser responsable de las reacciones de hipotensión que se presentan en los pacientes que consumen iECA. La reacción a los eritrocitos filtrados es menos probable debido a la baja temperatura de almacenamiento y al menor contenido de plasma y kininógenos. La FDA recomienda el uso de la filtración pre-almacenamiento en este sentido.

Lecturas recomendadas

1. Dzik W, Szczepiorkowski Z. Leucocyte-reduced products. In: Hillyer C et al. Editors. Blood banking and transfusion medicine. Philadelphia, PA, Churchill Livingstone, 2007.
2. Miller J. Leucocyte reduced and cytomegalovirus reduced risk blood components. In: Mintz P. editors. Transfusion Therapy: Clinical Principles and Practice, 2nd Edition. Bethesda, MD: AABB Press, 2005.
3. Choo Y. The HLA system in transfusion medicine. In: McCullough J. Transfusion medicine. New York, NY: McGraw-Hill, 1998.
4. AABB. Technical Manual. 15th edition. Bethesda, MD: AABB Press, 2006.