

Gaceta Médica de México

Volumen
Volume **139**

Suplemento
Supplement **3**

Septiembre-Octubre
September-October **2003**

Artículo:

Simposio futuro de las enfermedades transimisibles por transfusión sanguínea

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

I. Actualidades en seguridad transfusional

Amalia Gpe Bravo-Lindoro

Los productos sanguíneos son clasificados como biológicos y su eficacia y seguridad se ve afectada por su naturaleza compleja y el procesamiento para su manufactura. Pueden ser divididos en dos grupos:

- Los que son obtenidos de donaciones únicas y pequeños "pool" de donaciones.
- Los productos derivados de "pools" de plasma de miles de donaciones que bajo procesamiento industrial de purificación dan origen a los hemoderivados, entre los que se incluyen: albúmina, inmunoglobulinas y factores de la coagulación.

La separación del plasma en diferentes hemoderivados se realiza a través de un proceso descubierto por el Dr. Edwin Cohn en 1940 durante la Segunda Guerra Mundial que consiste en someter al plasma humano a fraccionamiento con etanol en frío a diferentes concentraciones y variaciones de temperatura, fuerza iónica y pH para obtener distintas fracciones o pastas. La fracción I contiene factor VIII y fibrinógeno, la fracción II, inmunoglobulinas y la fracción V, albúmina. Las fracciones III y IV contienen otras proteínas y factores de la coagulación.

La producción de hemoderivados se realiza mediante la obtención de plasma de donaciones de sangre o por aféresis¹ (Cuadro I). De acuerdo a la condición de pago al donante el plasma para procesamiento se puede clasificar en remunerado y no remunerado.

Se da el nombre de plasma recuperado al subproducto de sangre donada y que normalmente procede de donantes no remunerados, el plasma obtenido por aféresis (plasmaférésis) se toma de donantes en su mayoría remunerados de los cuales se extrae únicamente una cantidad de plasma para procesamiento, práctica utilizada en otros países, ya que la Ley General de Salud en México lo prohíbe.

El proceso de un lote de plasma puede tomar alrededor de 6 meses tomando en cuenta los períodos de cuarentena y todos los procesos de tratamiento químico, calor, radiación ultravioleta o filtración, etc. La tecnología actual ha permitido mejorar el proceso de Cohn, obteniendo de esa manera productos de mejor calidad y variedad.

Dentro de los hemoderivados la albúmina humana es la más producida a nivel industrial así como la de más utilidad clínica.

Respecto a las inmunoglobulinas; son obtenidas a través de una purificación por fraccionamiento alcohólico y

Cuadro I. Derivados plasmáticos más utilizados

Factor VIII
Factor IX
Complejo protrombinico
AT III
Albúmina
Inmunoglobulina IV (polivalente)
Inmunoglobulina IM (polivalente)
Inmunoglobulina antitetánica (IM e IV)
Hepatitis B Ig (IM)
Rh(D)Ig (IM)
CMV Ig (IV)

una doble inactivación viral con pasteurización a 60° C durante 10 horas y tratamiento con pepsina a pH 4 durante 72 horas, lo que permite obtener una IgG intacta y monomérica. El producto final contiene más del 95% de IgG, menos del 25% de IgA y escasa cantidad de IgM. Es usada generalmente para conferir protección inmediata en forma temporal contra algún antígeno por ejemplo: protección para el virus de la rabia o para tratamiento no específico de un sistema inmune debilitado por alguna enfermedad.²

Dos grupos principales de inmunoglobulinas son producidas:

- Inmunoglobulinas intravenosas (IVIG)—Las cuales son un grupo de alta heterogeneidad que puede producir inmunidad generalizada para una variedad de desórdenes inmunológicos.
- Hiperinmunes—Específicas para ciertos抗原os son obtenidas de donadores con una fuerte inmunidad contra un agente seleccionado.

Los derivados más conocidos son los factores de coagulación principalmente los factor VIII y IX utilizados para el tratamiento de la hemofilia, en el pasado fueron los responsables de la transmisión de agentes infecciosos como el virus de la inmunodeficiencia humana y de la hepatitis, desafortunadamente esta epidemia sentó las bases para que los hemoderivados actuales hayan mejorado notablemente su seguridad y efectividad, sin embargo debemos estar conscientes que todavía estamos lejos de obtener un riesgo "cero"³

Desde la década de los ochenta, los fabricantes y las agencias reguladoras de la fabricación de derivados plasmáticos se han dado a la tarea de establecer una serie de medidas tendientes a reducir el riesgo de transmisión de infecciones por transfusión a través de los hemoderivados.

Las principales medidas hasta ahora aplicadas son:

I. Selección de donantes de sangre y plasma apropiados

La selección del donante tiene que diseñarse para identificar y excluir individuos de alto riesgo que estén infectados.

Entre los criterios de exclusión más utilizados podemos mencionar.

- o Historial de infecciones de transmisión sanguínea
- o Uso de drogas por vía intravenosa
- o Comportamiento sexual de alto riesgo (homosexualidad, prostitución etc.)
- o Antecedentes de transfusiones y/o trasplantes
- o Comportamientos de riesgo (tatuajes, piercing, etc.)
- o Intervenciones médicas (cirugías, enfermedades etc.)

Otros factores que deberán tomarse en cuenta en la preparación de los productos son la manipulación, separación, almacenamiento y transporte del plasma que será utilizado para la producción, por lo que el cuidado de estos procesos es vital para mejorar la calidad así como la seguridad.

II. Análisis de la materia prima del plasma mediante pruebas de laboratorio

Todas las donaciones de sangre deben someterse a una serie de pruebas para garantizar la detección de patógenos principalmente virales que puedan ser transmitidos a los lotes de plasma ("pool") ejemplo: virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis B y C ;sin embargo estas pruebas de detección mediante reacción inmunológica del donante son limitadas ya que existe un "periodo de ventana" antes de que el individuo exprese niveles de anticuerpos detectables, por lo cual en este periodo es imposible la detección de un portador.

Actualmente las pruebas de amplificación nuclear acortan el periodo de detección ya que el genoma del virus aparece en la sangre antes que el anticuerpo, la introducción de estas pruebas reduce en los lotes la carga viral que pueda existir con lo cual se incrementa el margen de seguridad en el caso hipotético de que no funcionen los métodos de reducción viral.

Las pruebas recomendadas actualmente para la detección de virus transmitidos por transfusión son: Anticuerpos contra virus de inmunodeficiencia humana, anticuerpos contra virus de hepatitis C, Antígeno para virus de hepatitis B, pruebas de amplificación nuclear (NAT) ARN (ácido

ribonucleico) para virus de inmunodeficiencia humana, NAT RNA para hepatitis C, ADN (ácido desoxirribonucleico) para virus de hepatitis B, ADN para Parvovirus B 19, ARN para detección de virus de hepatitis A. Siendo obligatorias únicamente las tres primeras.

Otra medida de seguridad es la retención de plasma congelado en inventario antes de procesarlo, este plasma se mantiene en "cuarentena" hasta que el donante demuestre que la extracción de sangre no se realizó en "periodo de ventana" de alguna enfermedad. Por lo general esta medida sólo se puede llevar a efecto en donantes de plasmaférésis ya que ellos pueden donar con más frecuencia. Las características específicas de la retención en inventario de plasma varían entre las organizaciones, su eficacia es mayor cuando no se utilizan las donaciones que no se han sometido a una segunda prueba.

III. Eliminación de patógenos contaminantes mediante procesos de inactivación durante la fabricación.

Los procedimientos se selección de donantes que excluyen los de alto riesgo en combinación con las pruebas serológicas de las donaciones, son las más importantes para garantizar una materia prima segura en el fraccionamiento, las autoridades reguladoras de la seguridad en materia prima empleada para la fabricación de hemoderivados deben asegurarse que el plasma cumpla con todos los requisitos, ya que la compra de plasma de mercado abierto no está sujeto a exigencias de seguridad y regulación.

La medida que más ha impactado en la seguridad transfusional es la eliminación de patógenos por procesos de inactivación. (Cuadro II.)

Los procesos de reducción vírica se dividen en dos tipos de procesos:

- a. Inactivación: A través de la muerte del virus durante el proceso de fabricación, siendo los más importantes.
- b. Eliminación: Mediante purificación proteica.

La inclusión en el proceso de fraccionamiento de uno a varios métodos validados para inactivar y/o eliminar determinados virus principalmente los envueltos (VIH, VHB y VHC) se traduce en mayor seguridad, sin embargo los métodos actuales son poco eficaces contra virus no envueltos (VHA y Parvovirus B19) aunque este problema puede abarcar virus y agentes infecciosos "desconocidos".³

Existen varios métodos de inactivación como son solvente detergente, el tratamiento térmico (pasteurización, calor seco o calor por vapor) y la nanofiltración teniendo cada uno de ellos ventajas y desventajas. (Cuadro II).⁴⁻⁶

Como puede verse los métodos actuales son eficaces para los virus envueltos, pero su eficiencia es mucho

Cuadro II. Ventajas y desventajas de los tratamientos de reducción vírica de hemoderivados (concentrados de factor)

Tratamiento	Ventajas	Desventajas
Solvente-detergente	<ul style="list-style-type: none"> • Sumamente eficaz contra virus envueltos (VIH, VHC, VHB) • Equipo relativamente sencillo • Efecto no-desnaturalizante en las proteínas • Alta recuperación de la actividad funcional proteica 	<ul style="list-style-type: none"> • Exige un paso posterior en el proceso de fabricación para la eliminación de los agentes proteínas solventes-detergentes • Ineficaz contra los virus no envueltos envueltos, p. Ej. B19 o VHA
Pasteurización	<ul style="list-style-type: none"> • Potencial para inactivar virus envueltos y no envueltos en lípidos, incluido el VHA • Equipo relativamente sencillo 	<ul style="list-style-type: none"> • Los estabilizantes proteicos pueden proteger a los virus • No inactiva el B19 • Baja recuperación de factores de coagulación frágiles • Posible generación de neoantígenos
Calor por vapor	<ul style="list-style-type: none"> • Puede inactivar virus envueltos y no envueltos, incluido el VHA 	<ul style="list-style-type: none"> • Posible riesgo de transmisión del I VHA VHC y VHG • No inactiva el B19 • Pérdida de actividad del factor de coagulación • Exige un control estricto del contenido de humedad residual
Calor seco final	<ul style="list-style-type: none"> • Puede inactivar virus envueltos y no envueltos, incluido el VHA • Tratamiento aplicado al contenedor final 	<ul style="list-style-type: none"> • No inactiva el B19 • Eliminación vírica sensible a unas condiciones térmicas, etc. precisas • Pérdida del 10 al 20% de actividad del factor de coagulación • Exige un control estricto del contenido de humedad residual
Nanofiltración en membranas de 15 nm	<ul style="list-style-type: none"> • Eliminación de virus basándose en un efecto de exclusión por tamaño • Eliminación de todos los virus más importantes, incluidos VHA y B19. • Es posible que elimine priones • La integridad y la capacidad de eliminación del filtro se valida después de su uso • Alta recuperación de actividad proteica • No-desnaturalizante para las proteínas • Los riesgos de contaminación en el procesamiento posterior se limitan cuando la filtración se realiza antes del llenado aseptico • Los filtros se encuentran a la venta; sin derechos de patente 	<ul style="list-style-type: none"> • No aplicable a concentrados proteicos de alto peso molecular, p. ej., el factor VIII (sin pérdida significativa de proteína) • Sensible a las condiciones en que se produce la filtración
Nanofiltración en membranas de 35 nm	<ul style="list-style-type: none"> • Parecido a las membranas de 15 nm • Aplicable a algunos concentrados de factor VIII y de factor von Willebrand 	<ul style="list-style-type: none"> • No elimina completamente los virus pequeños. Es necesario aplicar un control riguroso para garantizar la eliminación del VHC y el VHB.

Tomado de: Guía para la evaluación de concentrados de factores de coagulación para el tratamiento de la hemofilia. Albert Farrugia .Federación Mundial de hemofilia 2003.⁶

menor para los que no tienen envoltura, la nanofiltración con filtros menores de 15 nm puede ser una alternativa satisfactoria para la eliminación de estos virus (VHA y Parvovirus B19), es importante establecer para los pacientes que serán transfundidos por períodos prolongados y que sean susceptible, la vacunación contra hepatitis A.

En cuanto a la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ), no existen pruebas de detección de donantes y los procesos de reducción vírica son limitados, sin embargo debemos tomar en cuenta que al momento en ningún receptor humano de sangre o hemoderivados se ha confirmado el riesgo de transmisión, sin embargo se aconseja que hasta que no se conozca a ciencia cierta la epidemiología de esta enfermedad se aconseja una actitud cautelosa. Es necesario excluir donadores con factores de riesgo como son pacientes que recibieran hormona de crecimiento no recombinante y residentes de países en los que se han presentado casos de encefalopatía espongiforme bovina (EEB) como es el Reino Unido y Francia.⁴

Pese a que la naturaleza del agente vECJ no lo hace susceptible a los procedimientos de inactivación que destruyen los virus, muchos de los métodos de purificación empleados en la fabricación de derivados plasmáticos parecen eliminar los agentes contaminantes del tipo vECJ del producto.

Conclusiones

La tecnología para la producción de hemoderivados inicio desde el descubrimiento de Edwin Cohn en 1940, sin

embargo desde la década de los ochenta el desarrollo tecnológico ha sido incrementado sobre todo en los aspectos de seguridad, tomando en cuenta la amarga experiencia de la contaminación de miles de hemofílicos por el virus de inmunodeficiencia y posteriormente de la hepatitis C.

Actualmente la seguridad en la producción de los hemoderivados es amplia pero obtener un riesgo "cero" es aún imposible.

La seguridad actual de los productos se logra mediante la adopción de las siguientes medidas:

- Mejora en la selección de donantes (exclusión de donantes en situación de riesgo)
- Mejora en las pruebas de detección de donantes (incluida la técnica de NAT)
- Tipo y número de métodos de inactivación y/o eliminación vírica durante el proceso de fabricación. (Método que mas ha contribuido a la seguridad de los productos)

Referencias

1. Safety of blood derived products. 10th International Conference of Drug Regulatory Authorities (ICDRA). World Health Organization and of the Government of the People's Republic of China. Hong Kong, China: 24-27 June 2002. 25-32. <http://whqlibdoc.who.int/hq/2003>
2. Ballow M. Intravenous immunoglobulins: clinical experience and viral safety. J Am Pharma Assoc 2002;42:450-459.
3. Bravo LA. Métodos de inactivación de patógenos en productos celulares sanguíneos. Gac Med Mex 2003;139(Suppl 2):24-27.
4. Mannucci P. Hemophilia and related bleeding disorders: a story of dismay and success. Ham Wasserman Lecture. American Society of Hematology. Education Program Book. Hematology 2002. p. 1-9.
5. Ganem F. Inactivación viral de la sangre y sus derivados: actualidades. Univ Diag 2002;2(2):11-5.
6. Farrugia A. Guía para la evaluación de concentrados de factores de coagulación para el tratamiento de la hemofilia. Federación Mundial de Hemofilia; 2003.



II. Infecciones emergentes en a transfusión sanguínea

Pedro Valencia-Mayoral

Una enfermedad infecciosa emergente es aquella que pertenece a uno de dos grupos: *a)* en el primero se encuentran aquellas enfermedades que aparecen *de novo*, que previamente no se habían reconocido y posiblemente no existían; los ejemplos más notorios serían la legionelosis, SIDA, enfermedad de Lyme, colitis hemorrágica por *E. coli* O157:H7 y las infecciones por virus Hanta y Ebola. *b)* el segundo grupo corresponde a enfermedades conocidas que sufren cambios en su comportamiento epidemiológico o biológico que permiten que su transmisión o virulencia aumenten, entre ellas tenemos a la tuberculosis multirresistente, infecciones por neumococo resistentes a la penicilina, criptosporidiosis, etc.¹

Para tratar de entender cómo es que estas enfermedades resurgen o se descubren, debemos de considerar, al menos tres condiciones generales: 1) la interacción de los patógenos con el hombre, 2) Los cambios en las condiciones de salud de la población y 3) Las nuevas herramientas que se han desarrollado para detectar estos agentes.

Desde que se originó la vida hace 3,800 millones de años con la aparición de las primeras células procariontes y alrededor de 800 millones de años después, los primeros eucariontes, se ha venido dando una vital competencia entre estos dos sistemas. Actualmente las células no nucleadas son más numerosas que las nucleadas en todo el mundo y estamos en continuo contacto con ellas; así, diariamente inhalamos, deglutimos o se encuentran en nuestra piel millones de diversos microorganismos incluyendo virus, hongos y bacterias sin consecuencia alguna debido a que la mayoría no son patógenos, normalmente, y a la contención de las barreras naturales que poseemos como la piel, las mucosas, el sistema fagocítico y el sistema inmune. Sin embargo, la práctica médica con frecuencia coadyuva a romper estas barreras y a facilitar la invasión de microorganismos al cuerpo humano o las condiciones del mismo cambia y puede ser afectado por oportunistas. Aunado a lo anterior la colonización de áreas antes inhabitadas, las migraciones, el aumento de la población, la facilidad de viajar, fallas en los sistemas de salud, tráfico de animales y cambios en los usos del suelo, alteran el equilibrio ecológico alcanzado hasta entonces y se modifica la interacción de los microorganismos con el hombre.

El exponencial incremento del conocimiento que la investigación ha legado a la medicina actual ha traído como consecuencia que los seres humanos vivimos más y sobrevivimos a enfermedades comunes lo que nos

expone a nuevos padecimientos; son cada día más los pacientes con enfermedades crónicas, trasplantados, con cáncer, SIDA, etcétera, que reciben medicamentos que modifican la respuesta inmune. Las condiciones de salud de las poblaciones varían constantemente, además, por las condiciones inherentes a los sistemas de salud de la población y las medidas de salud pública: campañas sanitarias y de vacunación, educación de la población, saneamiento del ambiente, entre otras. No obstante lo anterior, actualmente la carga de las enfermedades infecciosas continúa siendo alta: las infecciones ocupan un tercio de las causas mas importantes de morbilidad y mortalidad en el mundo y son responsables de 25% de todas las muertes anuales.² La mayoría de estas enfermedades son producidas por 1415 microorganismos patógenos bien conocidos entre los cuales se encuentran 538 bacterias, 307 hongos, 287 helmintos, 217 priones y virus y 66 protozoarios, 12% (175 especies) de ellos se consideran emergentes.²

Las nuevas herramientas de diagnóstico con las que contamos actualmente, sobre todo la de la biología molecular nos han permitido descubrir nuevos agentes infecciosos; también se han desarrollado nuevas pruebas inmunológicas que permiten la detección rápida y oportuna de estos agentes, con mayor sensibilidad y que han permitido reducir el periodo de ventana de numerosos patógenos. El desarrollo de normas leyes más estrictos para el manejo y control de la sangre y métodos mas precisos en la selección de los productos que se transfunden y de los órganos que se trasplantan, han contribuido a modular la proporción de enfermedades emergentes.³ Anualmente se transfunden millones de unidades de glóbulos rojos y otros derivados de la sangre y ha sido una preocupación constante verificar la seguridad de las transfusiones. Los riesgos actuales de transmitir enfermedades por transfusión dependen del país y la región en donde se lleven cabo; así, en la India aún sigue siendo un problema la transmisión de paludismo y sífilis, además de las enfermedades virales.⁴ En países desarrollados la hepatitis C ha prácticamente desaparecido,⁵ y los modelos matemáticos que se han elaborado para calcular el riesgo para la transmisión de hepatitis B (HB), hepatitis C (HC) y VIH arrojan cifras alentadoras bajas: 3.3. a 5.1 para HB, 1.7 a 2 para HC y 0.01 a 0.045 para VIH *por cada 10 millones de paquetes de glóbulos rojos* en Europa y en otros países desarrollados.⁶

En el cuadro I se señalan algunas de las enfermedades nuevas o emergentes que se han descrito en los últimos treinta años, desde el rotavirus en 1973 hasta el síndrome respiratorio agudo grave en el 2003.⁷ A continuación se describen brevemente a las enfermedades infecciosas emergentes transmitidas por transfusión de la sangre o sus derivados.

Virus del grupo Herpes

La transmisión por transfusión de citomegalovirus, virus de Epstein Barr (VEB) y otros virus del grupo Herpes constituye un problema de gran magnitud y trascendencia en los pacientes trasplantados e inmunodeprimidos por otras causas, estas infecciones tienen una alta prevalencia y un difícil control. Al igual que otros padecimientos emergentes, estos han cobrado particular importancia en los últimos años como consecuencia de la aparición del SIDA. El virus Herpes 8 se le considera causante del sarcoma de Kaposi en los pacientes con SIDA y una enfermedad emergente, asociado a transfusión de la sangre y sus derivados.⁸ Es el virus herpes más cercano al VEB, es un *gammaherpesviridae*, su distribución es mundial y se le puede diagnosticar mediante PCR.⁹

Virus hepatotrópicos

Los virus hepatotrópicos A, B, C, D y G pueden ser transmitidos mediante transfusión sanguínea; de hecho a la hepatitis B se le conocía como hepatitis sérica que la diferenciaba de la hepatitis infecciosa (hepatitis A); en los últimos años se han descrito dos nuevos virus hepatotrópicos que pueden transmitirse transfusionalmente: El primero de ellos es el virus transmisible por transfusión (VTT) que fue descubierto en 1997 en un paciente que desarrolló hepatitis no A-E ni G post-transfusional.² Este es un virus que probablemente pertenezca a la familia *Circoviridae*, tiene cinco diferentes genotipos y su distribución es mundial; es un virus de una sola hebra circular de ADN de aproximadamente 3.8 Kb; existen algunas variantes de este virus que se han asociado a epidemias de hepatitis de origen desconocido. El VTT también se puede transmitir por vía fecal-oral, al parecer puede producir hepatitis aguda y hasta ahora no se ha documentado que evolutive a la cronicidad, la infección suele ocurrir en la edad temprana y persiste por toda la vida, por lo anterior se duda que realmente sea causante de enfermedad; el diagnóstico se establece mediante PCR en sangre en donde el VVT se encuentra principalmente en granulocitos y monocitos (2). El segundo virus hepatotrópico nuevo y emergente es el virus SEN que recibe su nombre por las iniciales del paciente en que fue

descubierto que era VIH positivo y utilizaba drogas intravenosas.² Es un virus de una sola hebra circular de ADN de 3.6 a 3.9 Kb relacionado con el VTT, pertenece a la superfamilia *Circoviridae*; se han identificado ocho genotipos y tiene una alta tasa de mutación, lo que probablemente le permite persistir en el indefinidamente en el hospedero.² Su distribución es mundial, se ha detectado en América, Europa y Asia, se transmite por transfusión sanguínea, parenteralmente, por trasplante de hígado y de madre a neonato; su prevalencia va de 2% en América a 15% en Asia; los genotipos D y H se han asociado a hepatitis postransfusional pero no se ha establecido que produzca hepatitis crónica, sólo 25% de los pacientes que adquieren la infección post-transfusión desarrollan hepatitis.²

Cuadro I. Algunas de las enfermedades nuevas o emergentes 1973-2003

Rotavirus	(1973)
Parvovirus humano *	(1975)
Calicivirus *	(1976)
Virus de Ebola	(1977)
<i>Legionella pneumophila</i> *	(1977)
Virus de la Hepatitis D *	(1977)
HTLV-1 *	(1980)
VIH *	(1983)
VIH-2 *	(1985)
Virus Herpes 6, 7 y 8 *	(1988-95)
Hepatitis C *	(1989)
Hepatitis E	(1990)
Hepatitis G *	(1995)
Variante de Creutzfeldt-Jacob *	(1996)
Virus transmisible por transfusión *	(1997)
Virus SEN *	(1999)
Virus bermejo	(2002)
Coronavirus	(2003)

El paréntesis indica el año en que se describió y el asterisco señala que el agente es transmisible por transfusión.

Parvovirus B19

En los últimos años, el Parvovirus B19 (PB19) se ha identificado como un riesgo emergente de infección adquirida por la transfusión de sangre y de sus productos, aunque también se puede transmitir por secreciones respiratorias y de manera transplacentaria.¹⁰ El PB19 es una partícula viral cubierta, constituido por una hebra de ADN de 5.5. Kb; pertenece a la familia Parvoviridae, su distribución es mundial, afecta de 10 a 60 % de los jóvenes seronegativos y se manifiesta de diversas maneras: artralgias y eritemas, eritema infeccioso (quinta enfermedad de los niños), anemia aplásica transitoria, anemia

crónica en inmunodeficientes, eritema y aborto en mujeres embarazadas y hepatitis fulminante en el recién nacido.⁹ El diagnóstico se establece mediante la determinación de IgG e IgM mediante ELISA, PCR en sangre o microscopía electrónica, inmunohistoquímica e hibridación in situ en tejidos.

Virus del Nilo

Recientemente se ha documentado que el virus del Nilo puede ser adquirido mediante transfusión sanguínea y trasplante de órganos; en los EE UU se le considera actualmente como un brote que hasta julio de 2003 ha afectado a 42 pacientes.¹¹ El virus del Nilo se clasifica dentro del grupo B de los arbovirus, un grupo heterogéneo de agentes virales; taxonómicamente es un *Flavivirus*, son virus de ARN transmitidos por picadura de mosquitos que producen meningoencefalitis con una presentación clínica ampliamente variable, generalmente autolimitada, que varía de cuadros leves o asintomáticos hasta encefalitis letal.⁹ En julio de 2003 la FDA aprobó una prueba de captura de IgM mediante ELISA que permite establecer el diagnóstico con precisión.¹¹

Encefalopatía espongiforme

Las encefalopatías espongiformes transmisibles representan un grupo de enfermedades emergentes causadas por un aún enigmático grupo de proteínas, agentes denominados priones (**protein-infection, prion**); son proteínas de menos de 50 bases resistentes al calor, radiaciones ionizantes y ultravioletas, alcohol y formol.⁹ Estos agentes causan disentería en los borregos, encefalopatía espongiforme en bovinos (“la enfermedad de las vacas locas”) y en humanos las enfermedades de el Kuru asociado a canibalismo, la enfermedad de Creutzfeld-Jakob (ECJ), la variante de ECJ asociada a la exposición al agente causante de la encefalopatía espongiforme bovina, el síndrome de Sträussler-Scheinker, la enfermedad de Alpert y el insomnio familiar letal; todas ellas son enfermedades neurodegenerativas, progresivas, irreversibles y mortales.^{9,12} Estas pueden ser transmitidas mediante transfusión de sangre o sus productos o por vía oral; afecta al sistema inmune principalmente a los linfocitos y células dendríticas de donde se extiende a todo el organismo. El diagnóstico de

estos agentes se basa en la sospecha ante un cuadro clínico característico, en los hallazgos del sistema nervioso central por biopsia o autopsia y mediante la identificación de la proteína prion mediante inmunotransferencia en membrana.^{9,12}

Enfermedad de Chagas

Finalmente, como ejemplo de una enfermedad causada por un protozoario emergente que puede ser transmitido por transfusión sanguínea tenemos la enfermedad de Chagas^{9,13} la cual puede ser también un ejemplo de alteración en la epidemiología dado por los viajes y los movimientos migratorios. La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana es causada por un protozoario flagelado (*Trypanosoma cruzi*), endémica en Centro y Sudamérica aunque se le ha encontrado desde los EE UU y México; es transmitido por un insecto (triatoma) y puede ser transmitido también por vía oral, de madre a hijo o por trasplante de órganos.⁹ El cuadro clínico es variable, puede ser asintomático, agudo y crónico; el diagnóstico se establece en base a pruebas serológicas de utilidad cuestionable y la demostración del parásito es definitiva.⁹

Referencias

1. Feigin RD, Cherry JD. Textbook of pediatric infectious diseases. Philadelphia, USA: WB Saunders Company; 1998.
2. Hart A, Beeching NJ. Curr Opin Infect Dis 2002;15:497-500.
3. Lawrence TG, Brecher ME, Kanter MH, Aubuchon JP. Transfusion Medicine. Blood Transfus N Engl J Med 1999;340:438-447.
4. Choudhury N, Phadke S. Transfusion transmitted diseases. Indian J Pediatr 2001;68:951-958.
5. Gresens CJ, Holland PV. The disappearance of transfusion-transmitted hepatitis C virus infections in the United States. Clin Liver Dis 2001;5:1105-1113.
6. Weusten JJ, Van Drimmelen HA, Lelie PN. Mathematic modeling of the risk of HBV, HCV, and HIV transmission by window-phase donations not detected by NAT. Transfusion 2002;42:537-548.
7. Morales Aguirre JJ, Cashat CM, Huguette EM, Solís AM, Villalobos AP, Valencia MP. Síndrome agudo respiratorio grave. Implicaciones en pediatría. Bol Med Hosp Infant Mex 2003;60:535-542.
8. Challine D, Roudot-Thoraval F, Sarah T y cols. Seroprevalence of human herpes virus 8 antibody in population at high or low risk of transfusion, graft, or sexual transmission viruses. Transfusion 2001 Sep;41(9):1120-1125.
9. Connor DH, Chandler FW, Schwartz DA, Manz HJ, Lack EE. Pathology of infectious diseases. Stanford, CA, USA: Appleton & Lange; 1997.
10. Haykawa F, Imada K, Towatari M, Saito H. Life-threatening human parvovirus B19 infection transmitted intravenous immune globulin. Br J Haematol 2002;118:1187-1189.
11. CDC: www. cdc.gov/ncidod/dvb/dvbid/westnile.
12. Ironside JW, Head MW. Variant Creutzfeldt-Jakob disease and its transmission by blood. J Thromb Haemost 200;7:1479-1486.
13. Leiby DA, Herron RM, Read EJ, Leney BA, Stumpf RJ. *Trypanosoma cruzi* in Los Angeles and Miami blood donors: impact of evolving donor demographics on seroprevalence and implications for transfusion transmission. Transfusion 2002;42:549-555.

III. Infecciones emergentes en transfusión sanguínea

Aarón Pacheco-Ríos

La transfusión de sangre y sus derivados es una práctica común en medicina. La tasa de mortalidad por septicemia asociada a transfusión ha sido estimada que es de una muerte por cada seis millones de unidades transfundidas.¹ Aunque las complicaciones infecciosas asociadas con la transfusión son raras, se han implicado una amplia variedad de patógenos.² Los clínicos deben conocer los riesgos asociados con la transfusión y deben también estar enterados de la presentación clínica del paciente con infección relacionada con la transfusión para de esta forma poder iniciar una investigación apropiada e instituir una terapia lo más pronto posible.

Las tasas estimadas de contaminación microbiana (bacterias, virus y protozoarios)

de los productos sanguíneos, varían sustancialmente. La tasa de contaminación de sangre no tamizada ha sido estimada que es de 0-0.2% para paquete globular, 0-5% para concentrados plaquetarios de un donador único y de 0-10% para concentrados plaquetarios de un fondo común (pool) de donadores; la tasa de contaminación de la sangre total se desconoce.³

A continuación se presentará algunos aspectos de las infecciones emergentes por herpesvirus humano tipo 8 y la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeld-Jakob (vCJD) asociadas a transfusión.

Herpesvirus humano tipo 8 (herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi).

Con la utilización de poderosas técnicas moleculares recientemente se ha identificado el herpesvirus humano tipo 8 (HHV-8 o herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi) en diversas neoplasias en el humano, sin embargo en la actualidad existen lagunas en el entendimiento de como este virus contribuye en el desarrollo de estos tumores, cual es la importancia clínico-epidemiológica, y si existen medidas terapéuticas o estrategias preventivas que puedan utilizarse.⁴

El análisis de la secuencia completa del ADN del HHV-8 reveló que este es un tipo de gamaherpesvirus similar al virus Epstein-Barr pero aún más parecido al herpesvirus saimiri que causa linfomas en los monos lechuza, colocando a este virus en el género Rhadinovirus.⁵ El genoma del HHV-8 consiste en un gran segmento único de aproximadamente 141 000 pares de bases flanqueado de múltiples repeticiones de 801 bp ricas en GC. Hay una

gran reduplicación de parte del genoma en las líneas celulares frecuentemente utilizadas para estudiar este virus, condicionando una sobreestimación en el tamaño del genoma normal. También existen genes que son homólogos a los genes regulatorios del ciclo celular de las células eucariotas, indicando la explotación de las secuencias del hospedero durante la evolución del HHV-8.⁶

En cuanto a la patogénesis es necesario mencionar que no se conocen los sitios de replicación y persistencia del HHV-8 en el organismo, pero el ADN viral ha sido detectado en forma variable en la saliva y semen y ha sido reproducido en las células mononucleares de sangre periférica (PBMC), sugiriendo que la infección se disemina e involucra a los leucocitos.⁷ El mecanismo por el cual el HHV-8 pudiera promover el desarrollo de sarcoma de Kaposi u otros desórdenes malignos continúa siendo especulativo, pero pudieran involucrar las proteínas regulatorias del ciclo celular y los homólogos de citocinas que el virus codifica.

Han sido referidos algunos aspectos clínicos de las infecciones por el HHV-8 en la comunidad; cuando se compara con otros herpesvirus humanos, la seroprevalencia del HHV-8 es baja, con solo 1-5% de adultos sanos que son seropositivos con algunas pruebas, sin embargo; cuando se utilizan antígenos líticos como blancos serológicos, más del 25% de la población general, 90% de los hombres homosexuales infectados con el HIV y casi todos los pacientes con sarcoma de Kaposi son seropositivos.⁸ Las evidencias sugieren que el HHV-8 se transmite sexualmente y la seropositividad es rara antes de la adolescencia. Sin embargo, el HHV-8 también puede ser detectado en saliva de algunos pacientes seropositivos, sugiriendo otras rutas potenciales de transmisión. Una posible explicación de la baja seroprevalencia es la ineficiencia de la transmisión horizontal. Un estudio epidemiológico reciente que involucró secuencias del gen de glicoproteínas ORF-K1 mostró que aunque el HHV-8 es un patógeno humano antiguo, su penetrancia en la población continua siendo baja.⁹

Con relación a la patobiología, la mayoría de las evidencias sugieren que el HHV-8 juega un papel causal en el sarcoma de Kaposi del paciente con o sin SIDA, también en el linfoma-basado en cavidades corporales (BCBL o linfoma primario por derrame) y en la enfermedad

multicéntrica de Castleman (MCD). Aunque sigue siendo objeto de debate, continúa siendo poco claro si el HHV-8 tiene un papel etiológico en el mieloma múltiple.

Se ha identificado la importancia de la transmisión del HHV-8 por transfusión o trasplante de órganos ya que el ADN del HHV-8 puede ser hallado en PBMCs en el 55% de pacientes con sarcoma de Kaposi y células fragmentadas positivas a HHV-8; también pueden ser aisladas de sangre periférica, sin embargo, la prevalencia del ADN de HHV-8 en muestras de sangre de donadores sanos es actualmente poco clara. Blackbourn reportó un caso en donde fue aislado el HHV-8 infeccioso de PBMCs de un donador sano.¹⁰

Después de la activación de células CD19 con esterforbol e interleucina-6, se documentó la transmisión del HHV-8 por trasplante de órganos sólidos de donadores seropositivos, también se demostró que los receptores de trasplantes seronegativos, permanecieron seronegativos a pesar de múltiples transfusiones de sangre. Estos datos apoyan que si el HHV-8 es transmitido por transfusiones la incidencia es muy baja. De esta manera, si el HHV-8 puede infectar PBMCs de donadores de sangre y la mayoría de los receptores son seronegativos, la transmisión del HHV-8 por transfusión parece ser un evento raro. Hasta el momento actual no hay todavía una explicación adecuada para estos hallazgos.¹¹

Como se mencionó anteriormente, la transmisión del HHV-8 por transfusión en la actualidad no es considerada como de importancia clínica y el uso de componentes filtrados con el único propósito de prevenir la transmisión del HHV-8 por transfusión no puede ser recomendado en el momento actual. Sin embargo el HHV-8 está presente en PBMCs y ha sido implicado como agente etiológico de cáncer y aún existe una gran población seronegativa de receptores de transfusión. Por tal razón las recomendaciones pueden presentar modificaciones si la transmisión por transfusión es confirmada en investigaciones futuras.⁹

Nueva variante de la enfermedad de Creutzfeld-Jakob (vCJD).

La enfermedad de Creutzfeld-Jakob (CJD) es una encefalopatía espongiforme causada por priones (partículas proteináceas infecciosas). No se ha reportado ningún caso en humanos de enfermedad por priones transmitida por transfusión, a pesar de la transmisión experimental de priones por vía sanguínea en modelos animales.¹² En estudios con hasta 20 años de seguimiento, ninguno de cerca de 2000 receptores de transfusión han adquirido CJD esporádico (sCJD) de un donador quien halla muerto más tarde de CJD. No obstante lo

anterior, en los Estados Unidos de Norteamérica los individuos con riesgo incrementado para desarrollar sCJD son excluidos para donación. Los factores de riesgo incluyen a los individuos con una historia familiar de sCJD o personas que hallan recibido tejidos humanos que se conocen capaces de transmitir sCJD, como trasplantes de duramadre y hormona de crecimiento derivada de hipófisis humanas.^{13,14}

En 1995 se describieron 23 casos de una nueva variante de enfermedad de Creutzfeld-Jakob (vCJD) en el Reino Unido, así como un caso en Francia. Los hallazgos clínicos, epidemiológicos y patológicos de estos casos los apartan del típico sCJD. A diferencia del sCJD, esta variante afecta a individuos más jóvenes (en promedio de 29 años al inicio) y se piensa está relacionada con el consumo de carne de res de animales que padecen encefalopatía espongiforme bovina (BSE).¹⁷ La duración de la enfermedad en vCJD es mayor (promedio de 14 meses) que el sCJD (4.5 meses).

Los pacientes con vCJD frecuentemente se presentan con alteraciones sensoriales y manifestaciones psiquiátricas, las cuales son inusuales en el paciente con sCJD. Entre los síntomas sensoriales se encuentran dolor, disestesias y parestesias que involucran la cara, manos, pies y piernas o con una distribución hemisensorial. Las manifestaciones psiquiátricas se presentan tempranamente en la enfermedad e incluyen psicosis, depresión y ansiedad. La mitad de los pacientes eventualmente presentarán corea y un 21% de ellos tendrá ceguera cortical.^{15,16}

Recomendaciones: Debido a que vCJD puede ser más transmisible que CJD, existe la posibilidad de que este agente pueda ser adquirido por transfusión.¹⁷ Por este riesgo hipotético, la administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de Norteamérica (FDA) ha revisado sus guías para rechazar a donadores; incluyéndose a: 1). Individuos que hallan permanecido en el Reino Unido más de seis meses entre los años 1980-1996 (los años de la epidemia de BSE) y 2). Individuos quienes hayan recibido insulina bovina originaria del Reino Unido.¹⁸

Referencias

1. Klein HG, Dodd RY, Ness PM, et al. Current status of microbial contamination of blood components: summary of a conference. *Transfusion* 1997;37:95-101.
2. Sohn AH, Shay DK, Banerjee SN, Jarvis WR. Clinical syndromes of hospital associated infection. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; Inc, 2003. p. 582-605.
3. Goldman M, Blajchman MA. Blood product-associated bacterial sepsis. *Transfus Med Rev* 1991;5:73-83.
4. Straus SE. Human herpesvirus type 8 (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus). En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 2000:2: 618-1620.
5. Chang Y, Ceserman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like

- DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994;266:1865-1869.
6. **Moore PS, Gao SJ, Dominguez G, et al.** Primary characterization of a herpesvirus agent associated with Kaposi's sarcoma. *J Virol* 1996;70:549-558.
 7. **Blasig C, Ziets C, Haar B, et al.** Monocytes in Kaposi's sarcoma lesions are productively infected by human herpesvirus 8. *J Virol* 1997;71:7963-7968.
 8. **Davis DA, Humphrey RW, Newcomb FM, et al.** Detection of serum antibodies to a Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-specific peptide. *J Infect Dis* 1997;175:1071-1079.
 9. **Roback JD.** Infectious complications of transfusion. CMV and other herpesviruses. In: Hillyer CD, Hillyer KL, Strobl FJ, Jefferies LC, Silberstein LE. *Handbook of transfusion medicine*. San Diego, CA, USA: Academic Press; 2001. p. 285-292.
 10. **Blackbourn DJ, Ambroziak J, Lennette E, et al.** Infectious human herpesvirus 8 in a healthy North American blood donor. *Lancet* 1997;349:609-611.
 11. **Regamey N, Tamm M, Wernli M, et al.** Transmission of human herpesvirus 8 infection from renal-transplant donors to recipients. *N Engl J Med* 1998;339:1358-1363.
 12. **Tyler KL.** Prions diseases of the central nervous system (transmissible neurodegenerative diseases). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 2000;2:1971-1985.
 13. **Prusiner SB.** Prions diseases and the BSE crisis. *Science* 1997;278:245-251.
 14. **Britton TC, Al-Sarraj S, Shaw C, et al.** Sporadic Creutzfeld-Jakob disease in one 16-year-old in the UK. *Lancet* 1995;346:1181.
 15. **Zeidler M, Stewart GE, Barracough CR, et al.** New variant Creutzfeld-Jakob disease: neurological features and diagnosis tests. *Lancet* 1997;350:903-907.
 16. **Kurtis JD, Strobl FJ.** Infectious complications of transfusion. Other transfusion-transmitted infections. In: Hillyer CD, Hillyer KL, Strobl FJ, Jefferies LC, Silberstein LE. *Handbook of transfusion medicine*. San Diego, CA, USA: Academic Press; 2001. p. 301-306.
 17. **Brown P.** Can Creutzfeld-Jakob disease be transmitted by transfusion? *Curr Opin Hematol* 1995;2:472-477.
 18. **Turner ML, Ironside JW.** New variant Creutzfeld-Jakob disease: the risk transmission by blood transfusion. *Blood Rev* 1998;12:255-268.

IV. Leucoreducción de los productos sanguíneos

Daniel Romero-López

Las indicaciones clínicas para el uso de componentes sanguíneos leucorreducidos debe ser de igual para los concentrados de eritrocitos y plaquetas; en la ausencia de una leucoreducción estos productos pueden provocar aloinmunización a HLA, transmisión de Citomegalovirus (CMV) a pacientes con alto riesgo, fiebre, inmunomodulación y posibles reactivaciones virales.

Por tal motivo los pacientes con riesgo deben recibir concentrados eritrocitarios y plaquetas leucorreducidas. A pesar de la indicación común de estos productos existen retos técnicos especiales para la remoción de leucocitos en ambos productos. Por ejemplo: los glóbulos rojos son almacenados de 1 a 6°C y las plaquetas a 22°C por cinco días. Esta diferencia de temperatura tiene impacto en la retención de leucocitos a través de los filtros.

Si los leucocitos no son removidos del concentrado eritrocitario antes del almacenamiento, los glóbulos blancos residuales están sometidos a apoptosis y necrosis durante la refrigeración y almacenamiento, formando compuestos de microagregados de leucocitos plaquetas y fibrina disminuyendo la efectividad de leucoreducción por filtración.

Por otro lado si los leucocitos no son removidos de los concentrados plaquetarios previo al almacenamiento dichos leucocitos permanecen viables y continúan con la secreción de proteínas en el plasma circundante.

Esta diferencia en la temperatura de los glóbulos rojos y plaquetas juega importante en la activación de bradicininas durante el proceso de filtración.

Los glóbulos rojos preparados con métodos que preservan por lo menos el 85% de las células originales y reducen el contenido total de los glóbulos blancos a menos de 5×10^6 , (AABB) 1×10^6 (CE) pueden etiquetarse como glóbulos rojos pobres en leucocitos o leucorreducidos. La plaquetas obtenidas por aféresis con máquinas con alta tecnología también son consideradas leucorreducidas.^{1,2}

Existen diversas técnicas para disminuir la cantidad de leucocitos en los productos sanguíneos: Centrifugación, remoción del sobrenadante, lavado, congelación y desglicerolizado, pero solo los filtros de alta eficiencia pueden lograr una reducción de leucocitos en los productos sanguíneos mayor o igual al 99.9% la cual es necesaria para cumplir con los requerimientos por los consensos AABB (5×10^6) y CE (1×10^6).³

Dos tipos de filtros con métodos para atrapamiento de los leucocitos están disponibles uno por medio de fibras sintéticas entrelazadas y otro por atrapamiento con cargas eléctricas y dos técnicas para leucoreducir: una es el prealmacenamiento en banco de sangre y otra en la cabecera del paciente al momento de la transfusión tanto para concentrados eritrocitarios como para concentrados plaquetarios.⁴

El momento en que se lleva a cabo la leucorreducción es muy importante, ya que la eficiencia va a depender en el tiempo que se lleve a cabo esta leucodepleción siendo más efectiva cuando es mas cercana a la extracción y fraccionamiento de la sangre total.

Durante el almacenamiento los leucocitos pasan por una serie de procesos como son degranulación, fragmentación liberando sustancias como es el caso de las citoquinas: Interleucina 1 alfa y 1 beta (IL 1 α e IL 1 β), interleucina 6 (IL 6) y factor de necrosis tumoral a (FNT α) que inducen algunas reacciones transfusionales no hemolíticas como son fiebre y algunas reacciones alérgicas.

Las reacciones febris no hemolíticas también están relacionadas en algunas circunstancias con los anticuerpos del receptor anti-HLA, anti-plaquetarios y anticuerpos antigranulocitos que reaccionan con los antígenos transfundidos desencadenando liberación de citoquinas capaces de provocar fiebre.

El daño pulmonar agudo otra complicación por transfusión manifestado por edema agudo pulmonar no cardiogénico desarrollado por los anticuerpos anti-HLA y los anticuerpos anti- granulocitos en los productos sanguíneos reaccionan con los leucocitos del receptor desencadenando una serie de eventos que incrementan la permeabilidad en la microcirculación pulmonar permitiendo el ingreso de líquido a los espacios alveolares teniendo como consecuencia una extravasación capilar grave y edema pulmonar.

En algunas circunstancias cuando no hay presencia de anticuerpos específicos existen otros mecanismos que activan el complemento con generación de anafilatoxinas C3a y C5a ocasionando agregación directa de acumulos de granulocitos en la microcirculación y teniendo los mismos fenómenos que se presentan con los anticuerpos HLA.

La técnica de transfusión en la cabecera de la cama de paciente no suele ser tan efectiva en los pacientes politransfundidos en la prevención de reacciones transfusionales⁵ y solo deben usarse cuando no se dispone de filtros para ser utilizados prealmacenamiento, ya que la liberación de citocinas liberadas en el almacenamiento de la sangre no son atrapadas por este tipo de filtros lo cual explica el fracaso de algunos filtros usados a la cabecera del paciente.⁶

Existen indicaciones perfectamente identificadas para el uso de filtros de alta eficiencia en los que cabe

mencionar aquellos pacientes sometidos a trasplante de órganos, trasplante de médula ósea, neonatos menor a 1200 g, pacientes con reacciones febris no hemolíticas frecuentes, y aquellos pacientes que tienen alto riesgo de refractariedad y aloinmunización a antígenos HLA.

Es bien conocido que los antígenos HLA desempeñan un papel muy importante en las reacciones transfusionales y principalmente en la aloinmunización y la refractariedad a plaquetas, las reacciones febris no hemolíticas y la enfermedad injerto contra huésped por la alta inmunogenicidad que estos presentan, incrementándose en circunstancias como son embarazos, transfusiones, trasplantes etc.

Es importante tomar en cuenta las consideraciones clínicas del paciente y productos sanguíneos, por ejemplo las reacciones febris no hemolíticas es bien conocido que son atribuidas en la mayoría de los casos aquellas citoquinas liberadas cuando se presenta lisis de los leucocitos en los productos sanguíneos, misma que puede ocurrir frecuentemente entre quinto y séptimo día después de recolectada y fraccionada la sangre total⁷ en donde dichas citocinas pueden potencializar o generar estas reacciones cuando existe una interacción inmunológica entre los leucocitos del receptor y las citoquinas contenidas en los productos sanguíneos almacenados.^{8,9}

Referencias

1. Menitove JE. Satandar for blood banks and transfusion services. 19th ed. Bethesda, MD, USA: 1995;51-60
2. Inaipil SV, Romero LD, Santiago SC, Ramos GA, Rangel RS, Paolini MM, Castellanos CC. Estudio comparativo de plaquetoferésis para evaluar la eficiencia en la cámara PLT-30 vs A-35 del separador celular CS 3000 plus. Memorias de la Reunión Anual de Investigación. Hospital Infantil de México Federico Gómez; 2002.
3. Calhoun L. Blood product preparation and administration. In: Petz LD, Swisher SN, Kleinman S, et al, editors. Clinical practice of transfusion medicine. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1996. p. 305-333.
4. Dzik S. Leukodepletion blood filters: filter design and mechanisms of leukocyte removal. Transfus Med Rev 1993;7:65-77.
5. Leukocyte reduction. Association Bulletin 99-7. Bethesda, MD, USA: American Association of blood banks, 1999.
6. Buchholz DH, Aubuchon JP, Snyder EL, et al. Effects of white cell reduction on the resistance of blood components to bacterial multiplication. Transfusion 1994;34:852-857.
7. Brand A. Passenger leukocytes, cytokines and transfusion reactions. N Engl J Med 1994;331:670-671.
8. Dzik WH. Is the febrile response to transfusion due to donor or recipient cytokines? (letter). Transfusion 1992;32:594.
9. Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic consideration in transfusion 1985;25:573-577.
10. Clay ME, Stroncek DF. Granulocyte immunology. In Anderson KC, Ness PM, editors. Scientific basis of transfusion medicine. Philadelphia, PA, USA: WB Saunders. 1994. p. 244-279.

