



Inmunomodulación por transfusión

Héctor Rodríguez Moyado*

Resumen

La inmunomodulación por transfusión (IMPT) se produce por la presencia en el plasma de los componentes celulares almacenados en el Banco de Sangre por lapsos variables. El almacenamiento permite la liberación de citocinas en una concentración de hasta 20 veces el nivel que tienen al inicio de este almacenamiento. Estas citocinas guardan relación con la presencia de los leucocitos, razón por la cual se ha utilizado la leucorreducción, en principio para abatir las reacciones febriles no hemolíticas. La IMPT puede tener efectos benéficos o nocivos para el paciente, por ejemplo: tolerancia al trasplante de riñón alogénico y mayor proporción de mortalidad en pacientes transfundidos en las Unidades de Cuidados Intensivos (a 30 días) y en los transfundidos por cirugía mayor a largo plazo. Se requiere mayor información de estudios aleatorios controlados para confirmar estas observaciones. En lo que esto ocurre, es recomendable evaluar cuidadosamente la indicación de la transfusión y emplear sangre leucorreducida (pre-almacenamiento) y en algunos casos, irradiada, para eliminar las células mononucleares que persisten después de la leucorreducción.

Palabras clave: Inmunomodulación por transfusión, citocinas, células mononucleares, leucorreducción.

Abstract

Transfusion related immunomodulation (TRIM) is a consequence of the presence in the plasma from cellular components stored in the Blood Bank for variable periods. The storage allows the release of cytokines at a concentration of up to 20 times the level they are at the beginning of this storage. These cytokines are related to the presence of leukocytes, which is why we used the leukoreduction in principle to abate non-hemolytic febrile reactions. The TRIM can have beneficial or harmful effects to the patient eg. tolerance to allogenic kidney transplantation and higher proportion of mortality in transfused patients in Intensive Care Units (30 days) and in greater long-term in patients with major surgery. More information is required from randomized controlled trials to confirm these observations. As this occurs, you should carefully evaluate the indication of pre-storage leukoreduced blood transfusion and in some cases, irradiated blood to eliminate mononuclear cells that persist after leukoreduction.

Key words: Transfusion related immunomodulation, cytokines, mononuclear cells, leukoreduction.

Introducción

La inmunomodulación por transfusión (IMPT) consiste en los cambios inmunológicos que el plasma y/o las células de la sangre alogénica producen en el receptor. Probablemente la ob-

servación de Opelz y Terasaki¹ originó el interés actual en esta entidad, al observar que las transfusiones recibidas por pacientes con insuficiencia renal crónica, antes de recibir el alotrasplante de riñón, guardaban relación directa con la tolerancia al riñón extraño por el paciente.

* Miembro Honorario de la Asociación Mexicana de Medicina Transfusional.

El mecanismo preciso de la producción de tolerancia inmunológica por la transfusión en los pacientes a candidatos de trasplante renal no se conoce. En teoría, los leucocitos transfundidos no son reconocidos como extraños por los linfocitos T del paciente politransfundido; de hecho, esto se comprobó cuando la transfusión de sangre o de concentrados leucocitarios de un donador de riñón (relacionado) al paciente no produjo formación de anticuerpos específicos, probablemente por haploidencia HLA II.^{2,3} En un estudio de Lagaaij,⁴ se observó 81% de supervivencia a 5 años, significativamente mayor que la observada en ausencia de compatibilidad HLA DR (57%), cuando se comparte un antígeno HLA DR entre donador y receptor de trasplante renal o cardíaco.

Otro efecto inmunomodulador benéfico observado de la transfusión alogénica ha sido el abatimiento de los síntomas de la enfermedad de Crohn y de la artritis reumatoide.⁵ Históricamente, en 1949 Bessis M. reportó remisión clínica y de la médula ósea, de corta duración (3 semanas a 31/2 meses), en 20% de 60 pacientes con LA con el empleo de ex-sanguinotransfusión;⁶ en dos pacientes se obtuvo remisión completa de 11 meses de duración.

La inmunomodulación por transfusión se ha relacionado también con efectos nocivos: aumento de recaídas en pacientes con Ca. de colon, mayor mortalidad en pacientes de las UCI y en los de cirugía de corazón.⁷

La observación de que la transfusión alogénica produce mayor posibilidad de recaídas en el cáncer no ha sido comprobada estadísticamente. Se ha reportado aumento a más del doble de la incidencia de linfoma no Hodgkin en los años que siguen a la transfusión.⁸

Otra observación destacada en la IMPT es el reporte de mayor número de pacientes con infección postoperatoria que han sido sometidos a cirugía de cadera cuando han recibido transfusión de sangre alogénica.⁹ En estos casos se

produce inmunodepresión como fenómeno de modulación inmunológica por transfusión.

Durante el almacenamiento de los componentes celulares de la sangre, se liberan citocinas como la IL-1, IL-6 e IL-8 y el TNF- α . Su aumento se ha estimado hasta 20 veces el nivel que tienen al día inicial del almacenamiento.¹⁰⁻¹² Estas citocinas funcionan como proinflamatorias en el proceso de inflamación. Además, en los concentrados de plaquetas se han encontrado elevados el factor de crecimiento plaquetario y el FvW, que son indicadores de la activación plaquetaria.¹³

Las transfusiones alogénicas abaten la secreción de IL2 y aumentan la de sus antagonistas: IL10, IL4 y el receptor IL2 soluble.^{14,15}

No se conoce el papel de las citocinas acumuladas en el componente de la sangre en la inducción de tolerancia. Su presencia se ha relacionado con síntomas de intolerancia: fiebre y escalofrío, conocidos como reacción febril no hemolítica (RFNH) producida por la transfusión de concentrados plaquetarios almacenados a 20 °C.¹⁰

Actualmente se recomienda la leucorreducción de los componentes celulares de la sangre antes de su transfusión para prevenir la sensibilización a antígenos HLA, con lo que se ha evitado o reducido el número de reacciones transfusionales febriles no hemolíticas. También con la leucorreducción se ha observado la disminución de las citocinas que tienen acción pirogénica.¹⁰

En la producción de la inmunomodulación por transfusión deben considerarse varios elementos.

- Condición clínica del paciente:
 - Inmunológicamente competente
 - Inmunodeprimido
 - Inestable: con sepsis, cirugía previa, Ca, etc.
- Condición inmunológica del donador de sangre:
 - Estable (quiescente)
 - Inestable (activada)

- Magnitud de la dosis del componente sanguíneo transfundido
- Lapso de almacenamiento del componente celular.

En el individuo inmunocompetente las citoquinas, los antígenos y las células reguladoras mantienen un balance durante la respuesta inmunológica y otros eventos como la apoptosis (muerte celular) y la anergia de las células T.

Las células mononucleares que contienen los componentes de la sangre pueden sobrevivir y funcionar en la circulación del receptor por periodos de tiempo prolongados. Estas células incluyen: progenitoras hematopoyéticas, linfocitos T y B, macrófagos y células dendríticas; pueden ser de hasta 2 billones por unidad de componente de la sangre y potencialmente dar lugar a un aloinjerto.¹⁶ Su supervivencia y la interacción con el aparato inmunológico del receptor, probablemente dependen de:

- Dosis de células mononucleares transfundidas
- Tiempo de almacenamiento en el Banco de Sangre del componente transfundido.
- Grado de histocompatibilidad entre el donador y el receptor.
- Características específicas de los varios tipos de células mononucleares.
- Estado del equilibrio inmunológico del paciente: inmunocompetente, inmunodeprimido o con hipersensibilidad.

Factores que pueden actuar durante el mecanismo de producción

Por definición, la observación de la inmunomodulación por transfusión implica la aplicación de este recurso terapéutico en pacientes que lo requieren porque sufren de una patología que en teoría puede ser atenuada mediante el uso de componentes de la sangre. Las circunstancias clínicas pueden ser en el entorno de la

cirugía o del sufrimiento clínico por diversas patologías que generalmente implican daño tisular inflamatorio.

Las áreas de inflamación se caracterizan por un aumento del flujo sanguíneo y de la permeabilidad capilar promovidos por mediadores del plasma: las cininas, siendo las más importantes las aminas vasoactivas y los eicosanoides, componentes del complemento y células endoteliales, polimorfonucleadas, macrófagos y linfocitos activados. En el sitio de la inflamación se activan las células y las propiedades microbicidas de macrófagos y neutrófilos aumentan. Finalmente, en su caso, los antígenos extraños son transportados hacia los órganos linfoides y se inicia la respuesta inmunológica antígeno-específica (inmunidad adaptativa).

La reacción inicial de las células con el antígeno (linfocitos T y macrófagos) estimula la producción de mediadores solubles que promueven el reclutamiento de mayor número de células que pueden dar lugar a una reacción de hipersensibilidad, esto es, un estado de reactividad alterada en el cual el organismo, que se ha defendido contra un agente agresor, puede reaccionar con una respuesta inflamatoria intensa a la exposición de cantidades pequeñas de una sustancia ajena. Se han descrito cuatro tipos de hipersensibilidad.¹⁷

- I. Inmediata, relacionada con Acs IgE. Ejemplo: Anafilaxia.
- II. Citotóxica, producida por la acción de inmunoglobulinas con el complemento o mediante células citotóxicas. Ejemplo: Lesión vascular endotelial, anemia hemolítica.
- III. Subaguda, producida por complejos inmunológicos que atraen complemento y producen daño tisular.
- IV. Tardía, que involucra células T sensibilizadas que reaccionan contra antígenos de las células y liberan citoquinas que atraen células mononucleares y causan daño tisular.

La transfusión de componentes aporta cininas en el plasma sobrenadante y células mononucleares, que pueden estar presentes aun después de la leucorreducción por filtración. Las cininas se acumulan en razón del tiempo de almacenamiento de los componentes; las células mononucleares, como se mencionó anteriormente, permanecen viables por 25 días y en gran número en los componentes almacenados.^{15,16}

Se puede plantear que los pacientes que requieren transfusiones sufren de un estado inflamatorio de hipersensibilidad originado por su circunstancia clínica, la cirugía o el traumatismo, una infección microbiana o viral, un padecimiento tumoral maligno u otras patologías que pueden dar lugar a inflamación. El planteamiento del fenómeno de Sanarelli Shwartzman, que es un fenómeno inflamatorio trombotico producido por la inyección de toxinas en dos secuencias relativamente próximas,¹⁸ es similar al planteamiento de Silliman,¹⁹ en que para el síndrome TRALI propone que su patogenia puede ser producto de dos agresiones, de las cuales la segunda, que actúa sobre el tejido inflamado, puede ser producida por sustancias contenidas en el plasma como lípidos activados. Recientemente (2008), Bilgin YM y Brand AE²⁰ han planteado también un posible mecanismo de dos agresiones como patogenia en la inmunomodulación relacionada con transfusión.

Las células mononucleares disminuyen paulatinamente con el almacenamiento los linfocitos T4 y T8, en mayor proporción que los macrófagos y las células B, aunque la calidad inmunomoduladora de la sangre almacenada persiste. La mayoría de las veces el aparato inmunológico del receptor rechaza los mononucleares de la sangre del donador.¹⁶ Es importante recordar que el empleo de los filtros en el prealmacenamiento de la sangre no retiene totalmente las células mononucleares,^{21,22} lo que probablemente explica la observación de mayor proporción

de mortalidad con sangre filtrada que con la no leucorreducida.²²

Dzik²³ ha planteado la hipótesis del microquimerismo como uno de los mecanismos que operan en la inmunomodulación por transfusión; el parecido HLA entre el receptor y el donador lo favorece; este microquimerismo de células mononucleares amplía los límites de tolerancia o de anergia del receptor.

El empleo de la transfusión alogénica en el trasplante de riñón demostró que los donadores al azar no siempre producen efecto tolerogénico; en cambio, la de donador relacionado es más efectiva.⁴

Los antígenos HLA de clase II favorecen el trasplante de los mononucleares; esto se ha sugerido porque cuando en el cultivo mixto de linfocitos los antígenos de clase II son iguales, la respuesta es mínima, aun en ausencia de antígenos HLA I diferentes.²³

El quimerismo es un fenómeno biológico en el que en una persona puede haber presencia de células nucleadas genéticamente distintas, originadas en otro individuo. Esto se ha observado en transfusión sanguínea desde la primera mitad del siglo XX, en pacientes sometidos a cirugía de corazón abierto.²⁴ El fenómeno puede ocurrir durante la gestación, ya sea por el paso de células de la madre al feto o del feto a la madre. En estos dos casos se les considera como microquimerismo.²⁵ En el caso de trasplante de médula ósea y de trasplante de órganos hay un franco quimerismo.

El microquimerismo por transfusión teóricamente ocurre transitoriamente en tanto la necesidad clínica es el suministro de células: eritrocitos o plaquetas, o de elementos de plasma: factores de coagulación; estos componentes tienen una vida limitada y una vez que se ha logrado la mejoría de su función específica, son eliminados fisiológicamente. No es así en el caso de las células nucleadas; los polimorfonucleares son de una vida media muy corta y su uso en trans-

fusión es poco frecuente; los mononucleares, en cambio, están presentes en la transfusión de PGR y de CP y pueden dar lugar a aloinmunización y rechazo o a tolerancia y microquimerismo. Éste puede persistir por años sin manifestación clínica aparente. En algunos pacientes, la transfusión puede dar lugar a EICH con un pronóstico mortal a corto plazo. Los mononucleares son células con vida media fisiológica de varias semanas a varios años; probablemente esto facilita su microquimerismo que en algunos pacientes puede causar inmunomodulación.²⁶

El microquimerismo puede visualizarse como una situación intermedia entre la aloinmunización y la EICH.²³

- I. Aloinmunización o rechazo
- II. Tolerancia
- III. Microquimerismo (equilibrio)
- IV. EICH en transfusión.

Starzl^{27,28} y Schlitt²⁹ demostraron la presencia de células del donador en sangre circulante, ganglio linfático, bazo, piel, corazón y otros tejidos después de trasplante de órganos sólidos.

En base a estas observaciones, podemos plantear varias formas de inmunomodulación por transfusión:

- Tolerancia al trasplante de órganos (riñón).
- Mayor número de infecciones en el postoperatorio de pacientes con cirugía de corazón abierto.
- Aumento en la mortalidad hospitalaria a 30 días en cirugía de corazón abierto y en las UCI.
- Microquimerismo sin daño clínico.
- TRALI por transfusión de citocinas o por microquimerismo.
- Microquimerismo con daño letal (EICH).

La leucorreducción es eficiente para la prevención de inmunización contra los antígenos HLA

leucocitarios, contra las RFNH y para evitar la infección por citomegalovirus. La leucorreducción no es garantía de prevención de RFNH por transfusión de PGR o CP; en tanto, estos filtrados prealmacenamiento la producen.³⁰ Así, la acumulación de citocinas en el plasma, durante el almacenamiento, adquiere preponderancia; Muyllé y Peetermans,¹² en 1994, encontraron acumulación significativa de TNF- α : 120 ± 131 ng/mL e interleucina 6: 988 ± 494 ng/mL en CP almacenados por 5 días; en los obtenidos con filtración prealmacenamiento y en los obtenidos con técnica de separación de la capa de leucocitos (buffy coat), el TNF- α fue de 14.4 ng/L en los filtrados y de 8.2 ± 2 ng/L en los de buffy coat. Yaser, en 2004,³¹ además de observar una disminución significativa de la RFNH con la filtración prealmacenamiento, observó una reducción significativa en TRALI.

Los efectos de la transfusión en la respuesta inmunológica, no son sólo sobre la vía celular sino también sobre la vía humoral. En 1969, Pirofsky²⁴ menciona la presencia transitoria de anemia hemolítica autoinmune atribuible a linfocitos «viajeros» contenidos en el componente transfundido.

La inmunomodulación sobre la vía celular es la causante de la EICH por transfusión, resultado de la transfusión de células mononucleares inmunocompetentes que se implantan en el receptor produciendo grave daño en el tejido hematopoyético, en el mecanismo de la inmunidad celular, en la piel, en el tubo digestivo y en el hígado.

En los últimos 20 años se ha reportado el síndrome de daño pulmonar atribuible a la transfusión (TRALI); su mecanismo de producción ha sido relacionado con la presencia de anticuerpos antileucocitos en el plasma del componente transfundido; también se ha atribuido a la presencia de lípidos acumulados en el componente sanguíneo almacenado por más de 72 horas,¹⁹ y con CD 40L contenido en los concentrados

plaquetarios.²⁶ El paciente que puede sufrir TRALI está en un estado de hipersensibilidad que puede corresponder a los tipos II y III de la clasificación de Coombs y Gal. La transfusión puede ser el disparador (segundo estímulo) que dé lugar al síndrome. Probablemente, fenómenos de hipersensibilidad de tipo y grado distintos (ver clasificación mencionada anteriormente) pueden relacionarse con la transfusión, como segunda agresión en los siguientes síndromes:

- Reacción febril no hemolítica (RFNH)
- Anafilaxia
- Síndrome de insuficiencia respiratoria pulmonar del adulto (SIRPA)
- Enfermedad de injerto contra hospedero (EICH) aguda post-transfusión
- Síndrome de falla orgánica múltiple (SFOM)

Afortunadamente, en el caso de EICH por transfusión se ha demostrado la eficacia de la irradiación de los componentes celulares para prevenirla; este recurso y el empleo de componentes con almacenamiento menor a 72 horas son recomendables en los siguientes pacientes propensos a este síndrome.

- Candidatos a cirugía de corazón
- Pacientes con hematopatías malignas, sometidos a quimioterapia
- Pacientes con afectación de órganos muy vascularizados
- Pacientes hospitalizados en Unidades de Cuidados Intensivos.

Lo deseable es la prevención de los efectos inmunomoduladores de la transfusión alogénica que obligan a continuar su investigación y a considerar la aplicación de medidas como la leucorreducción universal³² y la irradiación de los componentes celulares por transfundir.³³

La inflamación (hipersensibilidad) en pacientes críticos favorece el inicio de los efectos

inmunomodulatorios desencadenados por la transfusión alogénica, que afecta endotelio de órganos muy vascularizados. Ejemplo: pulmón, riñón. El daño vascular puede originar la falla orgánica múltiple. Es deseable, también, una actitud más prudente antes de indicar la transfusión en los pacientes que no la requieren de urgencia.

Conclusiones

- La inmunomodulación es el efecto que resulta de la acción de sustancias o células mononucleares activadoras o inhibitoras (que permanecen en el plasma de los componentes de la sangre almacenada), del proceso natural de la inflamación y de la respuesta inmunológica.
- Probablemente se presenta en dos condiciones clínicas que la propician:
- Inflamación provocada por el padecimiento motivo de la transfusión.
- Transfusión que actúa como segunda agresión en forma semejante a lo descrito para el fenómeno de Sanarelli Shwartzman.
- Se ha planteado la IMPT como una consecuencia benéfica o nociva de la transfusión.
- La IMPT se atribuye a la presencia de células mononucleares y a la de citocinas (TNF- α , IL-6, IL-8, CD 40 L) acumuladas en el plasma de la sangre almacenada.
- Otro factor participante en la IMPT es la condición clínica del paciente transfundido; éste puede estar inmunodeprimido, inmunológicamente competente, con sepsis o con otra patología que lo vuelve susceptible; por ejemplo: grandes traumatismos, Ca, etc.
- Los pacientes con mayor riesgo son los politransfundidos sometidos a cirugía mayor; un grupo especialmente susceptible son los pacientes hospitalizados en las UCI, que frecuentemente presentan sepsis o insuficiencia respiratoria pulmonar, que son transfundidos

no siempre justificadamente, por anemia de fisiopatología compleja.

- La transfusión no es un recurso terapéutico inocuo; debe prescribirse sólo en casos que la requieren para mejorar síntomas de anemia o hemorragia en pacientes con riesgo grave.

Referencias

- Opelz G, Sengar DP, Mickey MR, Terasaky PL. Effect of Blood Transfusion on Subsequent Kidney transplants. *Transplant Proc* 1973; 5: 253-259.
- Vázquez-Salas L, Arellano J, Mac Gregor GJ, Novelo B et al. Inmunosupresión y transfusiones sanguíneas en pacientes con trasplante renal. *Gaceta Médica de México* 1992; 128: 253-257.
- Terasaki PL. The beneficial transfusion effect on kidney graft survival attributed to clonal deletion. *Transplantation* 1984; 37: 119-125.
- Lagaaij EL, Hennemann PH, Ruigrok M et al. Effect to one HLA-DR antigen matched and completely HLA-DR mismatched blood transfusions on survival of heart and kidney allografts. *N Engl J Med* 1989; 321: 701-705.
- Blumberg N, Heal JM. Transfusion and the immune system, a paradigm shift in progress? *Transfusion* 1995; 35: 978-883.
- Wintrobe MM. *Clinical Hematology*. Third edition. Lea & Febiger, Philadelphia (EUA), 1951: 861.
- Boshkov LK, Furnary A, Morris C, Chien G et al. Prestorage leukoreduction of red cells in elective cardiac surgery. Results of a double-blind randomized controlled trial. *Blood* 2004; 104: 112a (abstract).
- Bernstein L, Nathwani B, Shibata D, Sullivan-Halley J, Levine AM. History of transfusion and increased risk of lymphoma in HIV positive men (abstract). *Blood* 1994; 84: (Suppl): 482 a.
- Carson JL, Altman DG, Duff A, Noveck H, Weinstein MP et al. Risk of bacterial infection associated with allogenic blood transfusion among patients undergoing hip fracture repair. *Transfusion* 1999; 39: 694-700.
- Aye MT, Palmer DS, Giulini A, Hashemi S. Effect of filtration of platelet concentrates on the accumulation of cytokines and platelet release factors during storage. *Transfusion* 1995; 35: 117-124.
- Chudziak D, Pfeiffer HU, Seifred E, Böning HET. Accumulation of soluble inflammatory mediators between blood donation and prestorage leukocyte depletion. *Vox Sang* 2009; 96: 163-166.
- Muyll L, Peetermans ME. Effect of prestorage leukocyte removal on the cytokine levels in stored platelet concentrates. *Vox Sang* 1994; 66: 14-17.
- Spiegs BD, Royston D, Levy JH et al. Platelet transfusions during coronary artery bypass graft surgery are associated with serious adverse events. *Transfusion* 2004; 44: 1143-1148.
- Kirkley SA, Cowles J, Pellegrini VD Jr, Harris CM et al. Cytokine secretion after allogenic or autologous blood transfusion (letter) *Lancet* 1995: 345-527.
- Dzik WH, Mincheff M, Puppo F. An alternative mechanism for the immunosuppressive effect of transfusion. *Vox Sang* 2002; 83 (Suppl I): 417-419.
- Nusbacher J. Blood transfusion in mononuclear cell transplantation. *Transfusion* 1994; 34: 1002-1006.
- Coombs RRA, Gell PGH. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. Page 761 in: *Clinical Aspects of Immunology*, Gell PGH, Coombs RRA, Lachmann PJ (editors), Blackwell 1975.
- Hans S. Thrombo-hemorrhagic phenomena. Charles S. Thomas Publisher. Springfield Illinois. USA 1966: 3-17.
- Silliman CC, Boshkov L, Mehdizadehkashi Z, Elzi DJ et al. Transfusion related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood* 2003; 101: 454-462.
- Bilgin YM, Brand AET. Transfusion related immunomodulation: a second hit in and inflammatory cascade? *Vox Sang* 2008; 95: 261-371.
- Fast LD. Microchimerism: a lasting legacy of transfusion? *Transfusion* 2006; 46: 1856-1858.
- Utter GH, Nathens AB, Lee TH, Reed JT et al. Leukoreduction of blood transfusions does not diminish transfusion-associated microchimerism in trauma patients. *Transfusion* 2006; 46: 1863-1869.
- Dzik WH. Mononuclear cell microchimerism and the immunomodulatory effect of transfusion. *Transfusion* 1994; 34: 1007-1012.
- Pirofsky B. Autoimmunization and the Autoimmune Hemolytic Anemias. The Williams & Wilkins Company Baltimore 1969: 245.
- Nelson JL. Your cells are my cells. *Scientific American* 2008; 298: 64-71.
- Heal JM, Phipps RP, Blumberg N. One big unhappy family: Transfusion alloimmunization, thrombosis, and immunomodulation/inflammation. *Transfusion* 2009; 49: 1032-1036.
- Starzl TE, Demetris AJ, Murase N et al. Cell migration, chimerism, and graft acceptance. *Lancet* 1992; 339: 1579-1582.
- Starzl TE, Demetris AJ, Trucco M et al. Chimerism after liver transplantation for type IV glycogen storage disease and type 1 Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 745-749.
- Schlitt HJ, Kanehiro H, Raddatz G et al. Persistence of donor lymphocytes in liver allograft recipients. *Transplantation* 1993; 56: 1001-1007.
- Heddle NM. Editorial Universal. Leukoreduction and acute transfusion reactions: putting the puzzle together. *Transfusion* 2004; 44: 1-4.
- Yaser MH, Podlosky L, Clarke G, Nihirmak SM. The effect of prestorage WBC reduction on the rates of febrile nonhemolytic transfusion reactions to platelet concentrates and RBC. *Transfusion* 2004; 44: 10-15.
- Nightingale SD. Universal WBC reduction conference report. *Transfusion* 2001; 41: 1306-309.
- Vamvakas E, Blajchman AM. Transfusion related immunomodulation (TRIM): An update. *Blood Reviews* 2007; 21: 327-348.

Correspondencia:

Dr. Héctor Rodríguez Moyado

Irlanda Núm. 86. Col. Parque San Andrés, 04040

Coyoacán, Distrito Federal, México

Correo electrónico: elisahec@prodigy.net.mx