

# Leucorreducción universal de productos sanguíneos

Revisión Sistemática de la  
Literatura y Evaluación  
Económica

Universal leukorreduction.  
A systematic review of the  
literature and an economic  
assessment. Executive summary



# Leucorreducción universal de productos sanguíneos

Revisión Sistemática de la  
Literatura y Evaluación  
Económica

Universal leukorreduction.  
A systematic review of the  
literature and an economic  
assessment. *Executive summary*

Aguado Romeo, María José

Leucorreducción universal de productos sanguíneos. Revisión Sistemática de la Literatura y Evaluación Económica/ María José Aguado Romeo, Román Villegas Portero, Sergio Márquez Peláez, Belén Corbacho Martín, José Antonio Navarro Caballero. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007

91 p. 24 cm.- (Informes, Estudios e Investigación; AETSA Nº 2006/35)

1. Transfusión Sanguínea 2. Transfusión de Componentes Sanguíneos 3. Procedimientos de Reducción del Leucocitos 4. Citaféresis 5. Plaquetoféresis 6. Transfusión de Leucocitos I. Villegas Portero, Román II. Márquez Peláez, Sergio III. Corbacho Martín, Belén IV. Navarro Caballero, José Antonio V. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. VI España. Ministerio de Sanidad y Consumo VII. Serie

Autores: María José Aguado Romeo, Román Villegas Portero, Sergio Márquez Peláez, Belén Corbacho Martín, José Antonio Navarro Caballero.

(La revisión sistemática ha sido responsabilidad de MJAR y RVP. La evaluación económica la han realizado SMP, BCM y JANC)

Dirección técnica:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

Edita:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Avda. de la Innovación s/n

Edificio Denta Sevilla, 2ª planta

41020 Sevilla

España – Spain

© de la presente edición: Ministerio de Sanidad y Consumo.

© de los contenidos: Consejería de Salud – JUNTA DE ANDALUCÍA

ISBN: 978-84-932545-8-2

NIPO: 354-07-0711-7

Depósito Legal: SE-5452/07

Imprime: Tecnographic, S.L.

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

# Leucorreducción universal de productos sanguíneos

Revisión Sistemática de la  
Literatura y Evaluación  
Económica

Universal leukorreduction.  
A systematic review of the  
literature and an economic  
assessment. *Executive summary*



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO



Plan de Calidad  
del Sistema Nacional  
de Salud

A/E  
T/S Agencia de Evaluación



## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.





# Agradecimientos

Revisores externos:

Arturo Pereira Saavedra. *Banco de Sangre - Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. Hospital Clinic de Barcelona.*

Vicente Vicente García. *Jefe del Centro de Hemodonación de Murcia.*

Antonio Fernández Montoya. *Centro Regional de Transfusión Sanguínea de Granada.*

Francisco Menéndez-Tévar. *Centro Comunitario de Sangre y Tejidos de Asturias.*

Isidro Prat Arrojo. *Centro Regional de Transfusiones Sanguíneas. Málaga.*

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores reconocen y agradecen a los revisores su dedicación y aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.



# Índice

|                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| Índice de Tablas y Figuras                                                     | 13 |
| Resumen ejecutivo                                                              | 15 |
| Executive summary                                                              | 19 |
| Introducción                                                                   | 21 |
| Definición y objetivos de la leucorreducción universal                         | 21 |
| Método y estandar de leucorreducción                                           | 23 |
| Evolución y situación actual                                                   | 24 |
| Reacciones adversas y nivel de evidencia de la eficacia de la leucorreducción. | 27 |
| Efectos inmunológicos                                                          | 27 |
| A.1 Aloinmunización HLA y antígenos leucocitarios                              | 27 |
| A.2 Inmunomodulación                                                           | 29 |
| Transmisión de enfermedades infecciosas                                        | 30 |
| B.1 Víricas                                                                    | 30 |
| B.2 Infecciones bacterianas /protozoos                                         | 31 |
| Transmisión de enfermedades relacionadas con priones.                          | 32 |
| C.1 Enfermedad de creuzfeldt-jakob variante.                                   | 32 |
| Justificación del informe y objetivos                                          | 35 |
| Material y Métodos                                                             | 39 |
| Búsqueda bibliográfica. Base de datos y estrategia.                            | 39 |
| Criterios de selección de los artículos recuperados                            | 40 |
| Evaluación crítica de los estudios seleccionados                               | 42 |
| Análisis de impacto presupuestario                                             | 43 |
| Resultados                                                                     | 45 |
| A. Efectos inmunológicos                                                       | 45 |

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| A.1 Aloinmunización HLA y antígenos leucocitarios             | 45 |
| A.1.1 Reacción febril no hemolítica transfusional             | 45 |
| A.1.2 Aloinmunización y refractariedad a los hemoderivados    | 46 |
| A.2 Inmunomodulación                                          | 48 |
| Infecciones posquirúrgicas                                    | 48 |
| Estancia media hospitalaria                                   | 51 |
| Mortalidad                                                    | 52 |
| Recurrencia de la enfermedad                                  | 54 |
| Coste efectividad                                             | 54 |
| B. Riesgo de transmisión de infecciones                       | 54 |
| B.1 Infecciones víricas (citomegalovirus y otros herpesvirus) | 54 |
| B.2 Infecciones bacterianas / protozoos                       | 57 |
| C. Enfermedades por transmisión de priones                    | 60 |
| Discusión                                                     | 61 |
| A. Efectos inmunológicos                                      | 61 |
| A.1 Aloinmunización hla y antígenos leucocitarios             | 61 |
| A.1.1 Reacción febril no hemolítica transfusional             | 61 |
| A.1.2 Refractariedad a la transfusión de hemoderivados        | 63 |
| A.2. Inmunomodulación                                         | 65 |
| B. Infecciones víricas (citomegalovirus y otros herpesvirus)  | 69 |
| Análisis de impacto presupuestario                            | 73 |
| Conclusiones                                                  | 75 |
| Recomendaciones                                               | 77 |
| Referencias                                                   | 79 |
| Anexos                                                        | 91 |
| ANEXO 1                                                       | 91 |
| ANEXO 2                                                       | 94 |

# Índice de Tablas y Figuras

|           |                                                                                                                                      |    |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabla 1.  | Reacciones adversas relacionadas con la presencia de leucocitos e indicaciones aceptadas de leucorreducción.                         | 22 |
| Tabla 2.  | Métodos de leucorreducción y eficacia                                                                                                | 24 |
| Tabla 3.  | Países e implantación de la leucorreducción universal .                                                                              | 25 |
| Tabla 4.  | Número de artículos localizados en cada base de datos                                                                                | 41 |
| Tabla 5.  | Artículos excluidos por resumen                                                                                                      | 41 |
| Tabla 6.  | Artículos seleccionados para lectura a texto completo                                                                                | 42 |
| Tabla 7.  | Resultados de los estudios recuperados que analizan la reacción febril no hemolítica transfusional                                   | 47 |
| Tabla 8.  | Estudio incluido en la valoración de la LUR en la aloinmunización relacionada con la trasfusión                                      | 48 |
| Tabla 9.  | Estudios seleccionados para la valoración de la Inmunomodulación                                                                     | 49 |
| Tabla 10. | Ensayos clínicos controlados que investigan la asociación entre transfusión alogénica de leucocitos con infecciones postoperatorias. | 50 |
| Tabla 11. | Ensayos clínicos controlados que investigan la asociación entre transfusión alogénica de leucocitos con la estancia hospitalaria.    | 52 |
| Tabla 12. | Ensayos clínicos que analizan la infección por CMV y la transfusión.                                                                 | 55 |
| Tabla 13. | Resultados de los estudios que analizan las infecciones víricas relacionadas con la transfusión                                      | 58 |
| Tabla 14. | Leucorreducción Universal. Estimación de costes.                                                                                     | 73 |
| Tabla 15. | Leucorreducción Selectiva (5% DE RECEPTORES). Estimación de costes.                                                                  | 73 |
| Tabla 16. | Leucorreducción Selectiva (10% DE RECEPTORES). Estimación de costes.                                                                 | 74 |
| Figura 1. | Evolución del porcentaje de hemocomponentes leucodepleccionados en España. 2001 – 2004                                               | 26 |



# Resumen ejecutivo

**Título:** Leucorreducción Universal. Revisión sistemática de la literatura e informe económico.

**Autores:** María José Aguado Romeo, Román Villegas Portero, Sergio Márquez Peláez, Belén Corbacho Martín, José Antonio Navarro Caballero

**ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN:** La presencia de leucocitos en los componentes sanguíneos es responsable de algunas de las reacciones adversas asociadas a la transfusión sanguínea. La leucorreducción universal (LRU) consiste en procurar la eliminación de leucocitos en todos los hemoderivados por debajo de unos niveles de seguridad establecidos ( $1-5 \times 10^6$  por unidad) en todas las transfusiones a cualquier tipo de paciente receptor.

La epidemia “de las vacas locas” sufrida en el Reino Unido en los noventa, y que se relacionó con variante de humana de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hizo que, ante el supuesto de su transmisión por la sangre, las autoridades sanitarias realizaran una política de precaución, basada en el principio de proporcionalidad de los riesgos en situación de incertidumbre e implantaran la LRU en 1998. Transcurridos más de diez años de esta epidemia y con los nuevos conocimientos adquiridos sigue existiendo gran controversia en cuanto a la efectividad de la LRU. Esta revisión sistemática se plantea con el objetivo de recuperar la evidencia científica publicada desde que comenzó a implantarse la LRU y determinar si la leucorreducción por filtración prealmacenamiento de todos los componentes sanguíneos elimina las reacciones adversas producidas por los leucocitos presentes en los hemoderivados si la aplicamos a todos los pacientes que precisan una transfusión sanguínea y aporta beneficios sobre la eliminación de la capa leucocitaria y/o la leucorreducción selectiva

**OBJETIVOS:** Analizar la eficacia de la leucorreducción universal de los componentes sanguíneos celulares (concentrados de hematíes y unidades de plaquetas) en términos de reducción de las complicaciones relacionadas con la transfusión de leucocitos alogénicos frente a la eliminación de la capa leucocitaria y/o leucorreducción selectiva u otras alternativas, así como la estimación del impacto presupuestario de un posible cambio de estrategia.

**METODOLOGÍA:** Revisión sistemática en bases de datos referenciales MEDLINE y EMBASE [1998 a junio 2006] Cochrane Library, Red

Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías, Red Europea Detección Precoz de Tecnologías, Índice Médico Español. Se han incluido los ensayos clínicos y revisiones sistemáticas que analizan la eficacia de la LRU en la disminución de las reacciones adversas relacionadas con la presencia de leucocitos en los hemoderivados. El análisis crítico se ha realizado siguiendo las recomendaciones de la guía SIGN, y aplicando el programa de lectura crítica CASPe y la escala de Jadad. En ausencia de ensayos clínicos se han recuperado estudios observacionales. Se realizó una estimación del impacto presupuestario que supondría limitar el uso de la leucorreducción a aquellos pacientes para los que estaría expresamente indicada (LRS), comparando el coste de las dos alternativas, considerando el número de bolsas de sangre utilizadas a nivel nacional y su coste, al no haberse detectado otros costes asociados al cambio de estrategia, así como el número de pacientes para los que estaría indicada la LRS.

**RESULTADOS:** De los 319 artículos recuperados fueron seleccionados 18 ensayos clínicos de calidad alta (CASPe 10-11; Jadad 4-5) y 5 estudios observacionales.

- La reacción febril no hemolítica transfusional se analiza en 2 ensayos clínicos pero no como objetivo principal del estudio por lo que se consideraron los 5 estudios observacionales. Concluyen que la LRU contribuye a disminuir pero no a eliminar esta reacción adversa.
- La aloinmunización frente a concentrado de hematíes solo es estudiada en un ensayo clínico y no describe ventajas a favor de la LRU. No existen estudios sobre la aloinmunización frente a las plaquetas.
- La inmunomodulación relacionada con la transfusión en pacientes quirúrgicos se estudia en 7 ensayos clínicos en los que no se concluye que exista una clara disminución en el número de infecciones, de recurrencias de enfermedades tumorales, de la estancia hospitalaria o de la mortalidad de los pacientes transfundidos a los que se realiza LRU frente a los que se les realiza otro tipo de leucorreducción.
- La transmisión o activación del Citomegalovirus por los hemoderivados se analiza en 3 ensayos clínicos. La aplicación de la LRU no aporta beneficios sobre otros métodos de profilaxis de la infección a travésq hemoloo16tod



**CONCLUSIONES:** No existe nueva evidencia científica que justifique la realización de la LRU ni ventajas añadidas a la reducción de leucocitos por otros métodos como la eliminación de la capa leucocitaria y/o la leucorreducción selectiva.

**RECOMENDACIONES:** Parece necesario replantearse la necesidad de continuar con la leucorreducción universal o abandonarla y dirigir los esfuerzos técnicos y económicos que supone a mejorar otros aspectos de la medicina transfusional y a incorporar otras tecnologías emergentes.



# Executive summary

**Title:** Universal leukorreduction. A systematic review of the literature and an economic assessment.

**Authors:** María José Aguado Romeo, Román Villegas Portero, Sergio Márquez Peláez, Belén Corbacho Martín, José Antonio Navarro Caballero

**BACKGROUND:** The presence of leukocytes in blood components is the cause of certain adverse reactions associated with blood transfusion. Universal leukorreduction (ULR) involves striving to remove leukocytes in all blood derivatives to below certain safety levels ( $1-5 \times 10^6$  per unit) in all transfusions for any type of patient.

The “mad cows' disease” epidemic of the 1990s in the United Kingdom, which was linked to human-variant Creutzfeldt-Jakob disease, led the public health authorities to adopt the precautionary principle, based on the balance of risks of transmission through blood, and adopt ULR in 1998.

A decade after the epidemic, in light of the knowledge gained, there is still great controversy concerning the effectiveness of ULR. This systematic review seeks to collate the scientific evidence published since the introduction of ULR, and determine whether pre-storage leukorreduction by filtration of all blood components is effective in averting adverse reactions caused by leukocytes in blood derivatives in all transfusion patients, and whether it provides benefits over the removal of the leukocytic layer and/or selective leukorreduction.

**OBJECTIVES:** To assess the efficacy of universal leukorreduction of cellular components (erythrocyte and platelet concentrates) in terms of reducing the rate of complications related to allogeneic leukocyte transfusion, compared with leukocytic layer removal and/or selective leukorreduction or other techniques; and to estimate the economic impact of a potential change in strategy.

**METHODS:** Systematic review in the reference databases MEDLINE and EMBASE [1998 to June 2006], Cochrane Library, International Network of Agencies for Health Technology Assessment, Euroscan, and the Spanish medical index, Índice Médico Español. Included are clinical trials and systematic reviews on the efficacy of ULR in reducing adverse reactions related to the presence of leukocytes in blood derivatives. The critical analysis was made following SIGN guidelines and applying Spain's CASPe

critical appraisal skills programme and the Jadad trial quality scale. In the absence of clinical trials, observational studies were included. An estimate was made of the economic impact of limiting the use of leukorreduction to those patients for whom it would be expressly indicated (selective leukorreduction, LRS), comparing the costs of both options, based on the number of blood bags used nationally and their cost (since no other costs were found to be associated with the change in strategy), together with the number of patients for whom LRS would be indicated.

**RESULTS:** Of the 319 articles found, 18 high-quality clinical trials (CASPe 10-11; Jadad 4-5) and 5 observational studies were chosen.

- Non-haemolytic febrile transfusion reactions were assessed in 2 clinical trials, but not as the main aim of the study, so the 5 observational studies were considered. They conclude that ULR helps to reduce, but not eliminate adverse reactions.
- Alloimmunization versus erythrocyte concentrates was assessed in only one clinical trial and does not describe benefits in favour of ULR. There were no studies comparing alloimmunization versus platelets.
- Transfusion-related immunomodulation in surgical patients is studied in 7 clinical trials which did not find a clear reduction in the number of infections, in the recurrence of tumoural diseases, in the length of hospital stays, or in the mortality of transfused patients having undergone ULR, compared with patients who undergo other forms of leucodepletion.
- The transmission or activation of cytomegalovirus by blood derivatives is assessed in 3 clinical trials. ULR does not offer benefits over other previously-used methods of prophylaxis of infection from blood derivatives.
- No studies were found that demonstrate the transmission of prion diseases.
- The economic impact of a change in strategy from performing universal to selective leukorreduction nationally, would result in a fall in the costs of purchasing blood derivative bags of between 27,564,590 and 29,095,956 euros per year.

**CONCLUSIONS:** There is no new scientific evidence to justify performing ULR, nor advantages over leukorreduction using other methods, such as removal of the leukocyte layer and/or selective leukorreduction.

**RECOMMENDATIONS:** There appears to be a need for reconsidering whether it is necessary to continue with universal leukorreduction or to abandon it and direct all technical and economic efforts toward improving other aspects of transfusion medicine and to incorporate emerging technologies.

# Introducción

## Definición y objetivos de la leucorreducción universal

La presencia de leucocitos en los componentes sanguíneos es responsable de algunas de las complicaciones asociadas a la transfusión sanguínea. Los pacientes que reciben hemoderivados también reciben una gran cantidad de leucocitos del donante, que en principio, no les ofrece ningún beneficio y cuya eliminación es necesaria para evitar dichas complicaciones.

Es, por lo tanto, un paso más en el procesamiento de la sangre recolectada cuyo objetivo es contribuir a incrementar la seguridad de la transfusión sanguínea.

Leucorreducción, leucodeplección, leucofiltración o desleucotización son sinónimos para describir esta tecnología.<sup>(1)</sup> La leucorreducción universal (LRU) consiste en realizar este procedimiento en todas las transfusiones a cualquier tipo de paciente receptor con independencia de su situación clínica.<sup>(2,3,4)</sup>

Hay determinadas situaciones clínicas en las que es necesario extremar las medidas de seguridad transfusional para evitar los efectos adversos relacionados con la presencia de leucocitos alogénicos y sobre las que existe consenso de los especialistas en Medicina Transfusional (enfermos inmunocomprometidos, prematuros, pacientes politransfundidos etc )<sup>(4,5,6,7)</sup> pero no lo existe en cuanto a su realización de forma universal.<sup>(9,8)</sup> (Tabla 1)

Los esfuerzos de la medicina transfusional se han focalizado en la introducción de mejoras tecnológicas que incrementen la seguridad transfusional. Antes de 1980 sólo se realizaban dos pruebas serológicas (sífilis y hepatitis B), desde entonces se han introducido hasta nueve pruebas, con ello se ha conseguido una alta seguridad transfusional. En España, según datos de 29 centros de donación recogidos en el periodo 1997-2002, el riesgo residual por cada millón de transfusiones de transmisión de la infección de la hepatitis por el virus B (HVB) es de 18,67; por el virus C (HVC) es de 10,96 y de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana adquirida (HIV) de 2,49<sup>(10)</sup>.

No obstante, el riesgo de un efecto adverso transfusional está lejos de ser nulo, se sigue produciendo una trasfusión incompatible en 1:14.000 - 18.000 procedimientos realizados generalmente por errores humanos o fallo técnico<sup>N</sup>.

Actualmente el reto de la hemoterapia es aumentar la pureza del producto a transfundir reduciendo la transmisión de infecciones bacterianas (*Staphylococo ssp*, *Salmonella ssp*, *Enterobacter ssp*, *Serratia marcescens*) y de otras infecciones emergentes (*Tripanosoma cruzi*, *Yersinia enterocolítica*, *Babesia microti*, virus de la hepatitis G, virus de Ébola) etc. Medidas dirigidas a minimizar este efecto son la eliminación de la capa leuco-plaquetaria (buffy coat), la aplicación de medios de cultivos líquidos en el día 1-2 de almacenamiento y la inactivación patógena (administración de determinadas sustancias químicas que inactivan virus, bacterias, hongos, protozoos y otros patógenos). Sin olvidar los esfuerzos dirigidos a incrementar la seguridad de todo el proceso transfusional, sobre todo en la cabecera del enfermo, sin duda el eslabón más débil<sup>(11)</sup>.

**Tabla 1. Reacciones adversas relacionadas con la presencia de leucocitos e indicaciones aceptadas de leucorreducción. ( 2, 3, 4, 5, 6)**

| Reacción adversa                                          |                        | Indicación   |
|-----------------------------------------------------------|------------------------|--------------|
| <b>Efectos inmunológicos</b>                              |                        |              |
| Aloinmunización HLA y antígeno leucocitarios              |                        |              |
| Refractariedad a transfusión de hemoderivados (plaquetas) |                        | Indicada     |
| Reacción febril transfusional no hemolítica. (RFNHT)      |                        | Indicada     |
| Rechazo de trasplantes (no hematológicos)                 |                        |              |
| Daño pulmonar relacionado con la transfusión. (TRALI)     |                        | No indicada  |
| Enfermedad injerto contra huésped                         |                        | No indicada  |
| Inmunomodulación asociada a la transfusión (TRIM)         |                        | Cuestionable |
| <b>Transmisión de infecciones</b>                         |                        |              |
| Herpes virus                                              | Citomegalovirus (CMV), | Indicada     |
|                                                           | HTLV-1, HTLV-2.        | Irrelevante  |
|                                                           | Epstein Barr virus.    | Hipotética   |
| Bacterianas / emergentes                                  |                        | Cuestionable |
| <b>Transmisión de enfermedad causada por priones</b>      |                        | Hipotética   |

\* A modo de comparación el estudio THAI (Estudio de incidencias en la anestesia) describen una incidencia de 1:5.500 reacciones adversas perioperatorias. (J Med Assoc Thai.2005.88) y Lienhart realiza un informe nacional en Francia sobre mortalidad relacionada con al procedimiento anestésico y describe una relación de 1:145000 en un año.( Bull Acad Natl Med.2004188:1429-37).

## Método y estándar de leucorreducción

Las estrategias para realizar la reducción de leucocitos en los hemoderivados han sido múltiples a lo largo del tiempo (lavado con suero salino de la sangre, doble centrifugación, unidades libres de la capa leucoplaquetaria o “buffy-coat”, centrifugación asociada a filtro de microagregados). (12) (Tabla 2)

La evolución de la tecnología ha permitido mejorar la forma de eliminar los leucocitos de la sangre recolectada hasta en un 99,9% y en la actualidad los filtros de tercera generación son los utilizados de forma generalizada. (7)

Los filtros están compuestos bien de material sintético (nylon o poliéster) bien de materiales naturales (acetato de celulosa o algodón) y elaborados con un material poroso granular compactado y con una distribución de poros de distintos tamaños en toda la matriz del filtro permitiendo la retención de partículas de cualquier tamaño. (13)

Su eficacia depende de la compactación y características fisicoquímicas de las fibras, de las propiedades físicas de las células sanguíneas (deformabilidad, expresión de receptores, temperatura de la solución líquida en que las células estén suspendidas) y del método de filtrado (temperatura, velocidad de flujo, duración del tiempo de contacto). (13) Toda filtración supone una pérdida de componentes celulares (entre un 5 –10%) del hemoderivado filtrado. (14)

La filtración de las unidades sanguíneas puede efectuarse en dos momentos diferentes: (15)

- durante la transfusión, a pie de cama: es muy utilizada con un coste económico bajo pero el proceso no está estandarizado, no todo el personal sanitario está igualmente preparado para realizarlo con lo que se produce un mayor deterioro de los filtros, no alcanzan una adecuada leucorreducción y no permite un buen control de calidad.
- en el laboratorio:
  - post-almacenamiento se realiza solo cuando se requiere leucorreducción, se puede verificar la eficacia del filtro, el personal está entrenado en su uso pero se produce un retraso en el envío del producto sanguíneo, el tiempo de almacenamiento del hemoderivado modifica los resultados de la filtración y son sistemas abiertos que disminuyen la asepsia del procedimiento.
  - pre-almacenamiento mejora los problemas logísticos de los anteriores, permite verificar la eficacia del filtro, el personal está entrenado, no se producen retrasos en el envío del producto sanguíneo, pero se plantea la necesidad de un inventario de unidades leucorreducidas y conlleva un coste económico alto.

La filtración prealmacenamiento realizada en las primeras 24 horas de la recolección de sangre es la forma que se ha convertido en el estándar internacional. (7)

La industria ha desarrollado numerosos filtros integrados en sistemas de bolsas de sangre (filtros en línea) que han contribuido a la aceptación de esta forma de leucorreducción.

**Tabla 2. Métodos de leucorreducción y eficacia (7)**

| Método                                  | Leucocitos residuales por unidad            | Eficacia (reducción) |                   |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------|-------------------|
|                                         |                                             | %                    | Log <sub>10</sub> |
| No leucorreducción                      | 1,8 x 10 <sup>9</sup> – 4,5x10 <sup>9</sup> | -                    | -                 |
| Eliminar buffy-coat                     | 5 x 10 <sup>8</sup> – 1,2x10 <sup>9</sup>   | 50-90                | >0 1,0            |
| Congelación                             | 2 x 10 <sup>7</sup> – 1x10 <sup>9</sup>     | 80 - 99              | >0 2,0            |
| Lavado                                  | 1x 10 <sup>7</sup> – 1 x 10 <sup>8</sup>    | 90 - 99,8            | >0 2,5            |
| Filtración a pie de cama                | 5 x 10 <sup>5</sup> – 1 x 10 <sup>7</sup>   | 99,8 - 99,99         | 2,5 - 4,0         |
| Filtración en línea (prealmacenamiento) | 5 x 10 <sup>4</sup> – 5 x 10 <sup>6</sup>   | 99,98 -99,999        | 3,5 – 5,0         |

## Evolución y situación actual

En el Reino Unido la British Society of Hematology junto con la British Transfusion Society establecieron en 1993 indicaciones específicas para la leucorreducción de los componentes sanguíneos. (15,16) En 1998, después de sufrir la epidemia “de las vacas locas,” que afecta al hombre como variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD), deciden implantar LRU como medida precautoria de la posible transmisión sanguínea de esta enfermedad.

A partir de este momento otros países fueron introduciendo esta política por otras motivaciones: en Canadá 1996 la filtración de hemoderivados se realizaba para los pacientes oncológicos o pacientes que precisaran transfusiones repetidas, (17) posteriormente (1998) filtraron todas las unidades de plaquetas y algo más tarde (1999) de forma universal. Alemania la realiza desde 1999 argumentando que la evidencia científica que existía era suficiente y que no debían restringirse a ningún receptor las ventajas de la leucorreducción. (3)



En Dinamarca la Sociedad de Inmunólogos Clínicos establecieron indicaciones para la filtración de los componentes sanguíneos en 1996 y han recomendado la estrategia de filtración en el 100% recientemente.

En Septiembre de 1998, en USA, la FDA Blood Products Advisory Committee (BPCA) recomendó la reducción de los leucocitos de todos los componentes sanguíneos y el 26 de Enero de 2001 la Advisory Committee on Blood Safety and Availability (ACBSA) votó la recomendación de la implementación de la leucorreducción universal, pero su implantación ha sido diferente según los estados. (4,18)

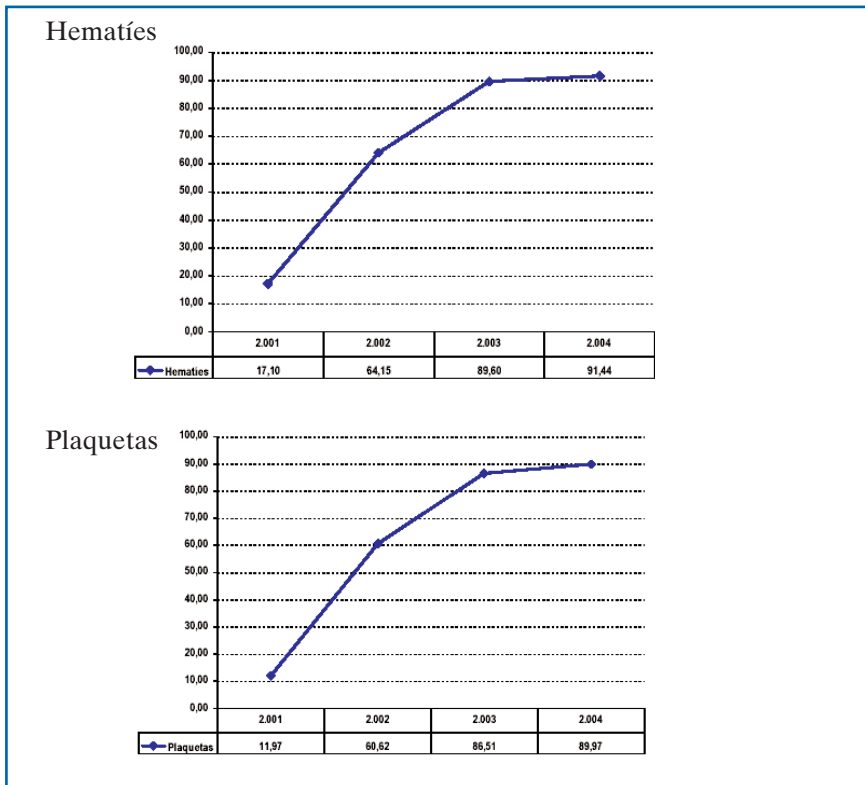
Internacionalmente son quince los países que realizan LRU como parte de su política de seguridad transfusional. (18) Otros países como Suiza, Dinamarca, Italia, Bélgica, Nueva Zelanda, Chipre, Japón y Emiratos Árabes Unidos se han decidido por implantar la LRU.

**Tabla 3. Países e implantación de la leucorreducción universal (3)**

| <b>PAÍS</b>              | <b>FECHA</b> |                  |
|--------------------------|--------------|------------------|
| <b>Canadá</b>            | Julio        | 1998 (plaquetas) |
|                          | Julio        | 1999 (LRU)       |
| <b>Francia</b>           | Abril        | 1998             |
| <b>Austria</b>           | Enero        | 1999             |
| <b>Irlanda del Sur</b>   | Enero        | 1999             |
| <b>Gales</b>             | Agosto       | 1999             |
| <b>Escocia</b>           | Agosto       | 1999             |
| <b>Suecia</b>            | Septiembre   | 1999             |
| <b>Inglaterra</b>        | Octubre      | 1999             |
| <b>Irlanda del Norte</b> | Octubre      | 1999             |
| <b>Malta</b>             | Enero        | 2001             |
| <b>España /Portugal</b>  | Mayo         | 2001             |
| <b>Alemania</b>          | Octubre      | 2001             |
| <b>Holanda</b>           | Enero        | 2002             |
| <b>Noruega</b>           | Enero        | 002              |
| <b>Finlandia</b>         | Noviembre    | 002              |
| <b>Qatar</b>             | Enero        | 2002             |

En España, con el fin de garantizar la calidad y seguridad de la sangre y de sus componentes se han ido adoptando las medidas sugeridas por instituciones como la Organización Mundial de la Salud, la Unión Europea y el Consejo de Europa. Se ha aplicado el Real Decreto 1945/1985 de 9 de octubre por el que se regula la hemodonación en los bancos de sangre y sus posteriores modificaciones como el Real Decreto 1854/1993 de 22 de octubre por el que se determinan los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y establecen las exigencias técnicas según las recomendaciones de la Comisión Nacional de Hemoterapia y los organismos internacionales competentes; la orden del 7 de febrero de 1996 en la que se determinan los criterios de exclusión de los donantes de sangre; la orden del 2 de julio de 1999 que establece los criterios de interpretación en la detección de agentes infecciosos y el Real Decreto 62/2033 de 17 de enero que modifica la estructura del Plan Nacional de Hemoterapia para facilitar el cumplimiento de la normativa Europea y lograr una mayor coordinación autonómica. (19,20)

**FIGURA 1: Evolución del porcentaje de hemocomponentes leucodepleccionados en España. 2001 - 2004**



Por eso, antes de la implantación de la LRU, en los Bancos de Sangre y Centros de Transfusión españoles en las unidades de sangre total obtenidas por donación se han ido realizando, según el momento histórico y el avance tecnológico, diferentes métodos de leucorreducción como la eliminación de la capa leucoplaquetaria mediante la centrifugación. En el momento actual, contenido de leucocitos residuales recomendados debe de ser inferior a  $10 \times 10^6$  por unidad de hematíes o por mezcla de plaquetas. (20)

En España, la leucorreducción universal por filtración prealmacenamiento se lleva a cabo desde el 2002 pero no se realiza en todas las Comunidades Autónomas de forma similar.

## Reacciones adversas asociadas con la transfusión de leucocitos alogénicos y nivel de evidencia de la eficacia de la leucorreducción

### Efectos Inmunológicos

#### A.1 Aloinmunización HLA y antígenos leucocitarios

La reacción adversa más prevalente mediada por los leucocitos es la aloinmunización. Los leucocitos de los productos sanguíneos alteran la regulación de las células T con la consiguiente formación de anticuerpos en el receptor dirigidos contra antígenos leucocitarios expresado en la superficie de los leucocitos, glóbulos rojos y plaquetas del donante a los que destruyen. (21,22)

##### A.1.1 Reacción transfusional febril no hemolítica (rfnht)

Es uno de los efectos adversos no infecciosos más comunes de la transfusión, se estima una frecuencia de 0,5 al 38% dependiendo del producto transfundido y del tipo de paciente que recibe la transfusión. Es una reacción aguda, se produce durante la transfusión del hemoderivado o en las horas sucesivas a su realización. (23)

Fue caracterizada a finales de los años 1950 y comienzos de 1960 con relación a los signos y síntomas que el paciente manifestaba: fiebre (incremento superior a  $1^{\circ}\text{C}$  de su temperatura) no justificada por otras causas, generalmente acompañada de frío, tiritona, rigidez, y malestar. También puede acompañarse de náuseas, vómitos, dolor en el lugar de la transfusión,

jaqueca, disnea, dolor torácico, hipotensión, descenso de la saturación de oxígeno. <sup>(23)</sup> La RFNHT suele ser autolimitada y no compromete la vida del paciente. <sup>(23,24)</sup>

La RFNHT se describió en relación con la transfusión de hematíes pero cuando la tecnología permitió la transfusión de mezcla de plaquetas se observó un importante aumento de la frecuencia de este efecto adverso. <sup>(23)</sup> También puede producirse con la transfusión de hemoderivados autólogos. <sup>(24)</sup>

En su patogenia se han involucrado:

- La interacción entre anticuerpos citotóxicos presentes en el receptor y antígenos leucocitarios específicos HLA del donante. Es el mecanismo más frecuentemente descrito en la reacción producida por la transfusión de concentrados de hematíes. Situaciones que modifiquen estas citoquinas también pueden desencadenarla y pueden sufrirla pacientes que no tenían antecedentes de transfusión o de embarazo.
- La elaboración y activación de citoquinas por parte de las células residuales y que permanecen en el plasma que persiste en el hemoderivado. Este mecanismo de acción está relacionado con la transfusión de plaquetas de mezcla y está directamente vinculado con el tiempo de almacenamiento de éstas. <sup>(24)</sup> El plasma residual parece causar más reacciones que los propios leucocitos. <sup>(23)</sup>

El número mínimo de leucocitos necesarios para producir una reacción febril es desconocido y tampoco se sabe el papel que pueden tener los fragmentos de leucocitos. <sup>(25,26)</sup>

La administración de premedicación con antipiréticos (Paracetamol), o corticoesteroides pueden ayudar a disminuir su presentación pero los anti-histamínicos no son eficaces pues no existe un claro componente alérgico. <sup>(27)</sup>

#### A.1.2. Refratariedad a la transfusión de hemoderivados

La refratariedad a la transfusión de plaquetas es un inadecuado incremento en el recuento de plaquetas (inferior a  $20 \times 10^9/L$ ) después de 20 - 24 horas de realizar la transfusión, en ausencia de otros factores que puedan afectar a esta respuesta. Es una seria complicación clínica, ya que, aumenta el riesgo muerte por hemorragia. <sup>(28)</sup>

La etiología no inmunológica suele ser la causa más frecuente de la refratariedad transfusional (75%). Algunos autores piensan que la leucorreducción puede tener un efecto limitado en el control de esta respuesta transfusional. <sup>(29,30,31)</sup>

La aloinmunización a los glóbulos rojos puede ocurrir hasta en el 40% de las transfusiones y puede aumentar la dificultad para encontrar sangre compatible para el receptor. Esta situación está también en relación, entre otros factores, con el número de transfusiones, el tiempo y momento de realizar el estudio. <sup>(32)</sup> La dosis de leucocitos transfundidos con el nivel crítico es de  $5 \times 10^6/L$ . <sup>(2)</sup>

## A.2 Inmunomodulación

La presencia de leucocitos del donante puede producir una supresión de la función inmune celular en el receptor, es lo que se denomina **inmunomodulación asociada a la transfusión (TRIM)**, <sup>(33,34,35)</sup> y puede ser responsable de un número importante de complicaciones clínicas.

Este fenómeno fue descrito en 1973 por Opelz <sup>(36)</sup> en un estudio animal donde se describía una mayor supervivencia en los pacientes sometidos a trasplantes renales cuando recibían transfusiones alogénicas. Por este motivo, a comienzos de los años 80 se realizaba este tipo de transfusión a los receptores de riñones en un intento de retrasar o prevenir el rechazo del órgano transplantado. Su uso no fue del todo aceptado por el riesgo asociado de la transmisión de otras enfermedades fundamentalmente infecciosas.

Gantt <sup>(37)</sup> relacionó la TRIM con el aumento de la recurrencia de algunos tumores, fundamentalmente si los pacientes eran sometidos a cirugía terapéutica y Dellinger <sup>(33)</sup> con un aumento del número de brotes de la enfermedad de Crohn y un mayor del número de recurrencias de abortos espontáneos. En numerosos estudios <sup>(38-44)</sup> se ha descrito su posible asociación con el desarrollo de infecciones bacterianas fundamentalmente en pacientes quirúrgicos.

La eficacia de la reducción de leucocitos en la prevención de los efectos adversos relacionados con la TRIM se ha basado fundamentalmente en estudios observacionales <sup>(45-49)</sup> y ha sido fuente de importante controversia. Los resultados conflictivos podrían justificarse por la heterogeneidad de los estudios, de la metodología empleada y de la dificultad para eliminar todos los factores de confusión en pacientes especialmente susceptibles de padecer infecciones asociadas o de tener una evolución de su patología no favorable.

Los estudios controlados también dan resultados contradictorios. <sup>(50-54)</sup>

Dos revisiones sistemáticas y un metaanálisis realizadas en los años noventa concluyen que la efectividad de la leucorreducción en disminuir la recurrencias de cáncer, las infecciones postoperatorias y la mortalidad en pacientes sometidos a cirugía curativa de cáncer no está probada. <sup>(35,53,54)</sup>

## Transmisión de enfermedades infecciosas

### B.1 Víricas

Las infecciones víricas que pueden transmitirse a través de los leucocitos son fundamentalmente las causadas por la familia de los Herpes virus: Citomegalovirus (CMV), Epstein Barr virus (EB), Herpes virus 8 (HV-8) y el virus de la leucemia linfoma humana T (HTLV I y II).

El CMV, también conocido como HHV-5, es el prototipo de los miembros del subgrupo de los b herpesvirus y está ampliamente distribuido en la naturaleza. Puede transmitirse por contacto directo con las secreciones humanas incluyendo la saliva, la orina, leche materna, el semen, la transfusión de productos celulares (concentrado de hematíes, plaquetas y concentrados de neutrófilos) o trasplantes de órganos. <sup>(55)</sup> La infección del huésped es de por vida y en general tiene pocas consecuencias clínicas en el huésped si su estado inmunológico es adecuado. Sólo una pequeña proporción de individuos infectados padecen un cuadro clínico caracterizado por fiebre, mialgias, disfunción hepática, adenomegalias algunas semanas después de la exposición. Posteriormente el virus queda en estado de latencia en sus leucocitos (polimorfonucleares y monocitos). <sup>(55)</sup>

Los individuos infectados seropositivos y en estado de latencia puede oscilar entre el 40 y el 100% de la población dependiendo de la edad y localización geográfica. Por este motivo, aproximadamente el 50% de los donantes son seropositivos y los productos sanguíneos pueden, a través de los elementos celulares transmitir el CMV y ser responsable de infecciones primarias, reinfecciones o reactivaciones. <sup>(56)</sup> La alta prevalencia del CMV dificulta conseguir donantes seronegativos y equilibrar las demandas clínicas, ya que, cada vez se realizan más trasplantes y el número de pacientes oncológicos en tratamiento quimioterápico es más alto.

Su transmisión puede causar importante morbi-mortalidad en pacientes inmunocomprometidos y seronegativos para el virus (embarazadas, fetos, prematuros de menos de 1,2 Kg de madres seronegativas, candidatos a trasplantes de médula ósea y órganos sólidos, pacientes con inmunosupresión por diferentes motivos como tratamientos quimioterápicos o síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida). <sup>(55)</sup>

El método estándar para prevenir la infección es la transfusión de sangre seronegativa, no obstante el uso de sangre seronegativa no es segura al 100%. La Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB) dan como seguros unos límites de  $5 \times 10^6$ /cel en los componentes seronegativos.

La introducción de la leucorreducción universal, planteaba la cuestión de si continuar con el screening de los donantes era necesario. Bowden

(57) Nichols (58) Vamvakas (59) apoyan la mayor eficacia del cribaje serológico sobre la LRU y consideran prematuro el abandono del screening del donante, sin embargo la University Health System Consortium considera que los hemoderivados procesados con los más vigentes métodos de leucorreducción son equiparables a los componentes seronegativos. (60)

Los retrovirus HTLV I y II, involucrados en la patogenia de la leucemia-linfoma T del adulto se transmiten sólo a través de los linfocitos. La seroprevalencia del EBV es alta, por ello existe un muy bajo porcentaje de posibles receptores seronegativos (61) otros virus que se han descrito pueden transmitirse por la transfusión sanguínea son virus de la hepatitis G, hepatitis D, virus de Ébola, virus del Nilo. (62,63) La cantidad mínima infectante necesaria es desconocida, estudios epidemiológicos sugieren que puede ser extremadamente baja. (64)

## B.2. Infecciones bacterianas /protozoos

El efecto adverso más importante de la transfusión de unidades de plaquetas es la transmisión de infecciones de bacterias y protozoos. Su conservación a temperatura ambiente (18-22°C) las convierte en un medio de cultivo adecuado. (65,66)

Los productos sanguíneos pueden contaminarse si el donante tienen una bacteriemia asintomática durante la donación, han padecido una infección en los días previos de la que aparentemente se han recuperado pero siguen siendo contagiosos y si no se realizan adecuadas medidas de higiene sobre el brazo del receptor. (67)

Estimar el riesgo de infección bacteriana transmisible por componentes sanguíneos es difícil de determinar ya que los receptores suelen ser pacientes inmunocomprometidos y con otros factores de riesgo para padecer infecciones. (67,68) El riesgo de que un receptor de componentes sanguíneos reciba una unidad de plaquetas contaminada por bacterias es de 10 a 100 veces mayor que la contaminación vírica (HIV, HVB, HVC, HTLV I y II). Se estima que de 1: 1000 a 1: 2000 unidades de plaquetas pueden estar contaminadas.

En el Reino Unido el sistema SHOT (Serious Hazard of Transfusion) ha puesto de manifiesto que la contaminación bacteriana fue responsable de 28 muertes atribuidas a transfusión entre 1996-1999 (69), en Francia fueron la causa de 5 muertes de las 33 muertes atribuidas a transfusión entre 1996-1997. (70) El estudio BaCon (1998-2000) detectó 34 casos de muerte bacteriana y 9 muertes por sepsis, lo que supone una tasa de eventos/millón de unidades de 9,98 para las plaquetas de donante único; 10,6 para las plaquetas random y 0,21 para los concentrados de hematíes. El número de eventos mortales/millón fue de 1,94; 2,2 y 0,13 respectivamente. (71)

La auto transfusión no protege contra la contaminación bacteriana. <sup>(67)</sup>

Los organismos implicados con más frecuencia son gram-positivos (*Staphylococcus ssp*) gram- negativos (*Salmonella ssp*, *Enterobacter ssp*, *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, *Yersinia enterocolitica*), <sup>(61)</sup> el *Trypanosoma cruzi*, responsable de la enfermedad de Chagas *Babesia microti*, *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium sp* causante de la Malaria. <sup>(62,63)</sup>

En la actualidad no existen medidas de detección de la contaminación de las unidades de hemoderivados, solo es posible la medición del PH, los niveles de glucosa o medios rápidos de cultivos pero no están ampliamente difundidos en nuestro país. <sup>(64)</sup>

## Transmisión de enfermedades relacionadas con priones

### C.1 Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob pertenece a un grupo de enfermedades neurodegenerativas denominadas Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas. De ellas la forma adquirida y transmisible es la conocida como variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD). <sup>(72)</sup>

El agente infeccioso responsable de la (vCJD) en el hombre, es el mismo que el causante de la encefalopatía espongiforme bovina o enfermedad de las vacas locas. Se trata de un prión, una partícula proteínica infecciosa (PrP<sup>SC</sup>), por lo tanto, no contienen ADN ni ARN. <sup>(73)</sup>

La vCJD se caracteriza por la existencia de altas concentraciones de PrP<sup>SC</sup> en el tejido linforeticular (amígdalas, bazo, ganglios linfáticos). La afectación del tejido linfoide se debe a la adquisición por vía oral y la invasión del SNC se hace a través de las raíces nerviosas, médula espinal, nervio neumogástrico y no por vía hematógena. La acumulación de priones patógenos en las neuronas produce en éstas su destrucción y con ella una encefalopatía letal. El periodo de incubación puede ser superior a los 10 años, por eso no hay estudios epidemiológicos relevantes. <sup>(72,73)</sup>

El mecanismo de transmisión de la forma bovina al hombre no se conoce con exactitud pero se cree que se produce por el consumo de carne cruda de animales infectados. La transmisión humano - humano es posible a través de un transplante de duramadre, de córnea, de la inyección de hormona del crecimiento, el uso de electrodos reutilizados de electroencefalogramas de personas enfermas, etc. <sup>(72)</sup>

La primera muerte humana por vCJD se produjo en Inglaterra en 1995. Hasta la fecha se han demostrado 157 casos en el mundo, la mayoría en UK (146), de los cuales 139 fallecieron con una supervivencia media de 12 meses. <sup>(74)</sup>



La probabilidad de transmisión de priones a través de la transfusión sanguínea es muy reducida. Es difícil de prever el riesgo exacto, por lo que no se puede decir que sea nulo. No obstante, hasta el momento, no hay evidencia científica sobre este hecho. Solo se han descrito dos posibles casos de transmisión sanguínea en Inglaterra. (75,76)

La eliminación de los leucocitos de la sangre solo representan un forma mediocre de prevención de la transmisión con los medios actuales. Los leucocitos, las plaquetas y glóbulos rojos también pueden transmitir priones, lo cual, limita el potencial impacto de la leucorreducción. Por otra parte, el propio proceso de filtración puede conllevar a la liberación de los priones de los componentes celulares (por ejemplo estimulando la vesiculación de las plaquetas) favoreciendo la infectividad. Esto implicaría la necesidad de desarrollar filtros específicos que eliminasen priones anormales. (75)



# Justificación del informe y objetivos

La epidemia “de las vacas locas” sufrida en el Reino Unido a finales de los noventa que afecta al hombre como variante de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD), llevó a las autoridades sanitarias de este país, (ante el supuesto de que pudiera transmitirse por la sangre, hecho no confirmado en la actualidad), a realizar una política de precaución, basada en el principio de proporcionalidad de los riesgos en situación de incertidumbre. Por ello, implantaron la leucorreducción en todos los componentes sanguíneos.

El 18 de Septiembre de 1998 la FDA Blood Products Advisory Committee (BPCA) recomendó la reducción de los leucocitos de todos los componentes sanguíneos y el 26 de Enero de 2001 la Advisory Committee on Blood Safety and Availability (ACBSA) votó la recomendación de la implementación de la leucorreducción universal. La University Health Care Consortium (UCH) realizó una conferencia de consenso en octubre 2000 y concluyó que la relación riesgo beneficio asociada con la leucorreducción, sin tener en consideración aspectos económicos, era insuficiente para justificar la leucorreducción universal en USA. <sup>(17,77)</sup>

Los defensores de este procedimiento se apoyan en los efectos beneficiosos que se consiguen con la eliminación de leucocitos como son: <sup>(78)</sup>

- disminuir la incidencia de la refractariedad a las plaquetas causada por aloinmunización HLA.
- disminuir la transmisión de infecciones por CMV en pacientes inmunocomprometidos.
- disminuir la reacción febril no hemolítica en pacientes previamente transfundidos.
- disminuir la aloinmunización de pacientes candidatos a transplantes de órganos sólidos excepto del hepático.

Sus detractores se basan en sus desventajas como: <sup>(8)</sup>

- favorecer la proliferación bacteriana al reducir la actividad bactericida.
- perder componentes celulares de las unidades filtradas (entre 5-10%) lo que puede suponer un incremento de las unidades transfundidas para conseguir un mismo rendimiento en el receptor.

- aumentar las necesidades logísticas.
- incrementar el coste económico por unidad transfundida.

La amplitud con la que se utiliza la sangre humana en medicina exige que deba de garantizarse su calidad, su seguridad, así como, la de sus componentes, con el fin de evitar la transmisión de enfermedades a los receptores. <sup>(2)</sup>

El proceso de la transfusión sanguínea es complejo, es necesario tomar todas las medidas de precaución posibles durante las fases de extracción, procesamiento, distribución y utilización, recurriendo debidamente a los progresos científicos conseguidos en la identificación, neutralización y eliminación de agentes patógenos transmisibles a través de la transfusión sanguínea para evitar los efectos y reacciones adversas que de ella puedan derivarse. <sup>(77)</sup>

Estos son sin duda los objetivos de la medicina transfusional, pero la obtención de la máxima seguridad transfusional debe de realizarse dentro de los límites razonables y la evidencia científica existente y no sobre todos los riesgos imaginables. <sup>(77)</sup>

La seguridad transfusional, en la actualidad, es muy alta pero sin duda el riesgo cero está lejos de alcanzarse. <sup>(78)</sup> Obtener calidad y seguridad de la sangre no es gratuito y cada nueva tecnología o proceso lleva asociado un incremento del coste debiendo existir una adecuada relación entre el coste generado y el beneficio obtenido.

Transcurridos más de diez años de la epidemia de las vacas locas y a pesar de los nuevos conocimientos adquiridos en Medicina Transfusional, sigue existiendo, gran controversia en cuanto a la utilización de la leucorreducción universal. Los ensayos clínicos controlados, revisiones sistemáticas realizados son pocos, las indicaciones básicamente se han establecido en base a estudios observacionales y aunque parece existir consenso sobre sus ventajas y desventajas, no lo existe en cuanto a su implantación. <sup>(4,12,77,78,79,80,81)</sup>

Esto motivó la siguiente revisión sistemática con el objetivo de responder la siguiente pregunta científica:

**¿La leucorreducción por filtración prealmacenamiento de todos los componentes sanguíneos de todos los pacientes que precisan una transfusión ofrece beneficios frente a la eliminación de la capa leucocitaria (buffy-coat) y/o su filtración de forma selectiva u otras alternativas?**

Esta pregunta puede desglosarse en los siguientes objetivos:

#### Generales:

- Analizar la eficacia de la leucorreducción universal de los componentes sanguíneos celulares (concentrados de hematíes y unidades de plaquetas) en pacientes sin indicación clínica precisa de leucorreducción selectiva medida en términos de reducción de las complicaciones relacionadas con la transfusión de leucocitos alogénicos.
- Analizar su impacto en relación al riesgo de transmisión transfusional de la enfermedad de vCJD.
- Análisis presupuestario.

#### Específicos:

- Analizar la eficacia de la leucorreducción universal en la disminución de infecciones, estancia hospitalaria, otras complicaciones en postoperatorias y mortalidad en pacientes transfundidos.
- Analizar la posible relación entre la realización de leucorreducción universal y la recurrencia de enfermedades tumorales en pacientes transfundidos.
- Analizar la seguridad y posibles efectos adversos de la leucorreducción universal.



# Material y Métodos

## Búsqueda bibliográfica. Base de datos y estrategia

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura para el estudio de efectividad de la leucorreducción universal. A partir de los datos de efectividad de dicha revisión se ha realizado un análisis presupuestario comparado de este procedimiento.

Se realizó una primera búsqueda bibliográfica enfocada a identificar revisiones sistemáticas, utilizando la palabra clave “leukoreduction” (Leu?oreduc\$ or leu?deplec\$ or leu?ofilt\$ or WBC reduc\$ or white blood cell reduc\$ or (leu?ocyte adj1 remov\$) or (leu?ocyte adj1 deplec\$)). Abarcando hasta 2006, se encontraron dos informes de evaluación y dieciocho ensayos clínicos en la Cochrane Library.

Para evitar problemas en la traducción de los conceptos utilizados en la elección de descriptores, se realizó una consulta previa al listado de descriptores de la biblioteca virtual en salud [http:// www. bireme.br/](http://www.bireme.br/).

Posteriormente, se realizaron búsquedas en las bases referenciales MEDLINE (incluido PRE-MEDLINE mediante PUBMED), EMBASE (Evidence Based Medicine) IME (Índice Médico Español). En estas búsquedas hubo limitación por idioma, se consideraron las publicaciones en inglés, español, francés, italiano y portugués. Se estableció 1998 fecha de inicio de la búsqueda fecha en la que algunos países como el Reino Unido comienzan a implantar la leucorreducción universal como medida de seguridad transfusional después de la epidemia de encefalopatía espongiforme y como fecha de cierre junio 2006.

Todas las citas fueron manualmente revisadas e incluidas si eran revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos randomizados y estudios observacionales controlados en los que se comparase la leucorreducción por filtración prealmacenamiento de hemoderivados (concentrado de hematíes, plaquetas, plasma) frente a transfusiones de hemoderivados no procesados por este método. Se examinaron todas las revisiones sistemáticas y narrativas con el objetivo de identificar citas de artículos relevantes no recuperadas en la búsqueda original.

Para establecer la efectividad de una intervención se consideraron los ensayos clínicos controlados, los más adecuados para determinar el diseño de un estudio ya que minimiza, si está bien concebido y ejecutado, las posibilidades de sesgo. Si sobre la entidad clínica estudiada no existían ensayos controlados se consideraron los estudios observacionales.

Las estrategias de búsqueda empleadas se muestran en el ANEXO 1.

# Crterios de seleccin de los artculos recuperados

## CRITERIOS DE INCLUSIN

**Publicacin:** el estudio deba estar publicado o los datos deban estar disponibles.

**Diseo:** Ensayos clnicos con asignacin aleatoria. Estudios observacionales con grupo control en el caso de no encontrar ensayos clnicos.

**Calidad del estudio:** calidad media o alta (ANEXO 2).

**Poblacin:** Pacientes adultos a los que se les administran hemoderivados alognicos y sufren alguna reaccin adversa relacionada con la transfusin de leucocitos.

**Intervencin:** Leucorreduccin por filtracin prealmacenamiento. Los lmites de seguridad en la concentracin de leucocitos por unidad de hemoderivado fueron los aceptados segn las normas americanas ( $5 \times 10^6$ ) o las europeas ( $1 \times 10^6$ ).<sup>(82)</sup>

**Comparacin:** Cualquier alternativa o la ausencia de intervencin en el grupo control.

**Resultados:** Eficacia de la leucorreduccin universal en la reduccin de las diferentes reacciones adversas producidas por la transfusin de leucocitos alognicos (Reaccin febril no hemoltica transfusional, aloinmunizacin frente hemoderivados, efectos sobre la inmunomodulacin das de hospitalizacin, transmisin de infecciones o de enfermedades relacionadas con los priones). Se valor su influencia sobre duracin de la estancia hospitalaria y la mortalidad de los pacientes a los que se les administra una transfusin sangunea.

## CRITERIOS DE EXCLUSIN

- Estudios publicados antes de 1998, fecha en la que comienza a realizarse la LRU en el Reino Unido
- Poblacin neonatal e infantil.
- Mujeres embarazadas.
- Pacientes oncohematolgicos y por lo tanto inmunocomprometidos y candidatos a transfusiones mltiples.
- Hemoderivados procedentes de autodonacin



- Programas de donante único (aféresis) porque el aparato técnico con el que se realizan lleva incorporado filtros.
- Estudio que analizaran la eficacia o eficiencia de los filtros empleados en la leucorreducción
- Estudios realizados en modelos animales, in vitro o que analizarán parámetros de laboratorio.

## RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ARTÍCULOS SEGÚN LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Las Tablas 4, 5, 6 muestra el número de artículos obtenidos tras realizar las búsquedas en las diferentes bases de datos.

**Tabla 4. Número de artículos localizados en cada base de datos (sin duplicados)**

| BASES DE DATOS |        |                  |     |     | TOTAL |
|----------------|--------|------------------|-----|-----|-------|
| MEDLINE        | EMBASE | COCHRANE central | HTA | IME |       |
| 221            | 121    | 18               | 8   | 1   | 369   |
| Sin duplicados | 319    |                  |     |     |       |

**Tabla 5. Artículos excluidos por resumen**

| Motivo principal de exclusión                                      | Número de Artículos |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Estudios cuyo tipo o diseño no cumplían los criterios de inclusión | 49                  |
| Población diferente a la seleccionada                              | 75                  |
| Objetivo de la intervención distinta                               | 151                 |
| <b>TOTAL</b>                                                       | <b>275</b>          |

**Tabla 6. Artículos seleccionados para lectura a texto completo**

| REACCIÓN ADVERSA                            | EXCLUIDOS                                               | INCLUIDOS                      |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Reacción febril no hemolítica transfusional | 27,89                                                   | 86,87,88,89,90,91,92,          |
| Aloinmunización a hemoderivados             | 93,95,96,97,98                                          | 92                             |
| Inmunomodulación                            | 106,107,108,109, 110, 111,<br>112,113,114, 115, 116,117 | 99,100,101,102,103,<br>104,105 |
| Transmisión de infecciones                  | 121,122,123,124,125, 126                                | 118,119,120                    |
| Transmisión de priones                      | 128                                                     | 0                              |
| <b>TOTAL</b>                                | 26                                                      | 18                             |

## Evaluación crítica de los estudios seleccionados

Se ha realizado la evaluación crítica de los estudios originales seleccionados: 18 ensayos clínico cegados y aleatorizados, 2 revisiones sistemáticas y 5 estudios observacionales.

Para evaluar los ensayos clínicos se utilizaron las recomendaciones del *Critical Appraisal Skills Programme (CASP)* adaptadas por CASP España (CASPe) <sup>(83)</sup> y la escala de Jadad <sup>(84)</sup> (ANEXO 2).

La escala CASPe consta de once preguntas. Consideramos las tres preguntas de eliminación, que en este informe se denominaron preguntas clave, las cinco que correspondían a los aspectos esenciales para valorar la validez interna y tres que determinan la validez externa de un ECA

El máximo de puntuación a obtener con la escala Jadad es de 5. Los estudios con puntuación entre 0 y 2 se consideran de mala calidad. A los estudios controlados se les asignó un nivel de evidencia científica en función de la calidad del trabajo.

Para la evaluación de los estudios las revisiones sistemáticas y estudios observacionales se ha utilizado el Grading System for Recommendations in Evidence Based Clinical Guidelines. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SINGN) <sup>(85)</sup> Se han analizado variables de interés descritas en la literatura revisada así como en las guías de recomendaciones para la leucorreducción referentes a la población de estudio y relacionadas con el riesgo de desarrollar reacciones adversas motivadas por leucocitos.

## Análisis de impacto presupuestario

Para cuantificar el impacto presupuestario que supondría limitar el uso de la leucorreducción a aquellos pacientes para los que estaría expresamente indicada (leucorreducción selectiva), fue preciso conocer el número de bolsas de sangre utilizadas a nivel nacional y su coste, no habiéndose detectado otros costes asociados al cambio de estrategia, así como el número de pacientes para los que estaría indicada la leucorreducción selectiva.

El dato de donaciones anuales, utilizado como aproximación al número de bolsas consumidas, se obtuvo a partir de la información publicada por la Federación Nacional de Donantes de Sangre\* para 2005. Para obtener los costes de las bolsas utilizadas para donación de sangre, tanto para plaquetas como para hematíes, se contactó con distintos Centros de Transfusión Sanguínea (Sevilla, Huelva, Murcia) obteniéndose el precio de cada una de las bolsas. La proporción de pacientes que requieren leucorreducción fue obtenida a partir de la literatura <sup>(6)</sup>

La estimación del impacto presupuestario de un posible cambio de estrategia en el Sistema Nacional de Salud se realizó comparando los costes de la LRU, utilizada actualmente, que calculamos como el coste de las bolsas con filtro por unidades de sangre utilizadas anualmente, frente a la estrategia de LRS (coste de las bolsas con filtro por el número de pacientes que necesitan la leucorreducción más el coste de las bolsas sin filtro por el resto de unidades de sangre utilizadas anualmente).

|       |                                      |   |                                        |
|-------|--------------------------------------|---|----------------------------------------|
| LRU = | Precio de bolsa con filtro           | x | Nº de pacientes receptores transfusión |
| LRS = | Precio de bolsa con filtro           |   | Precio de bolsa sin filtro             |
|       |                                      |   | x                                      |
|       | Donaciones para receptores de riesgo | + | Donaciones para receptores de riesgo   |

\* Federación Española de Donantes de Sangre. Estadísticas Nacionales. España. (última actualización 17 agosto 2006) Disponible en: <http://www.donantesdesangre.net>.



# Resultados

Los estudios recuperados se han agrupado según las entidades clínicas descritas.

## A. Efectos Inmunológicos

### A.1 Aloinmunización HLA y antígenos leucocitarios

#### A.1.1. Reacción febril no hemolítica transfusional (RFNHT).

Se han recuperado dos ensayos clínico controlados<sup>(86,87)</sup> que analizaban la RFNHT y cinco estudios observacionales antes después<sup>(88,89,90,91,92)</sup> (Tabla 7).

El ensayo clínico realizado por Dzik<sup>(86)</sup> estudió esta reacción transfusional pero no como objetivo principal del ensayo, es un trabajo costo efectividad en el que incluyó como variables del análisis la estancia hospitalaria, la mortalidad hospitalaria y coste económico hospitalario de pacientes sometidos a transfusión de hemoderivados. El trabajo realizado por Lane<sup>(87)</sup> aportó información sobre los pacientes (531) incluidos en el Estudio de Activación Viral Transfusional, con serología positiva para el virus de la inmunodeficiencia humana adquirida y para el Citomegalovirus. En ambos trabajos los a los grupos control se les administró sangre sin eliminación previa de la capa leucoplaquetaria.

Dzik<sup>(86)</sup> describió 51 reacciones transfusionales que afectaron a 49 pacientes de la población analizada (3.127 pacientes). De ellas 15 fueron definidas como RFNHT, 11(0,77%) en el grupo control y 2 (0,22%) en el grupo intervención mostrando con la LRU una tendencia al descenso de esta complicación ( $p = 0,06$ ). Esta tendencia no se describió en las reacciones alérgicas ( $p = 0,79$ ) ni otros procesos relacionados con el acto transfusional ( $p = 1,00$ ). Lane<sup>(87)</sup> no encontró diferencias significativas en la aparición de RFNHT ( $p = 0,39$ ) pero sí las describió en aquellos pacientes que habían padecido un proceso febril en los siete días previos a la transfusión o cuando se les administraba más de cuatro unidades de hemoconcentrados ( $p = 0,0001$ ).

Lane<sup>(87)</sup> únicamente consideró la transfusión de concentrados de hematíes y Dzik<sup>(86)</sup> estudió conjuntamente los concentrados de hematíes y plaquetas.

En los estudios observacionales antes después <sup>(88,89,90,91,92)</sup> recuperados se estudiaron las reacciones adversas registradas en unidades transfusionales antes y después de la implantación de la LRU. No consta en ninguno de estos trabajos si antes de realizar la leucorreducción universal realizaban algún otro método de reducción de leucocitos. De ellos, en el único trabajo en el que claramente se excluyeron a los pacientes a los que se les realiza una leucorreducción selectiva (pacientes a los que por sus características clínicas los facultativos consideran imprescindible realizarles la transfusión de hemoderivados libres de leucocitos), es el realizado por Paglino.<sup>(91)</sup> Todos los trabajos describieron presentación o ausencia de RFNHT y solo Ibojie <sup>(89)</sup> identificó los casos relacionados con anticuerpos anti HLA leucocitarios. Este autor observó un claro descenso de la RFNHT con el uso de componentes sanguíneos leucorreducidos, paradójicamente detectó un incremento de la RFNHT no relacionada con la presencia de dichos anticuerpos. La realización de un tratamiento profiláctico de la RFNHT se realizó únicamente según el criterio de un facultativo a algunos pacientes en los trabajos de Ibojie <sup>(89)</sup> y Yazer <sup>(90)</sup> y de forma protocolizada en el de Uhlmann <sup>(88)</sup>. La RFNHT se relacionó con la administración de concentrados de hematíes en los estudios de Uhlmann <sup>(88)</sup> y King <sup>(92)</sup> y con concentrados de hematíes y plaquetas conjuntamente en el resto de estudios. Únicamente Paglino <sup>(91)</sup> valoró la transfusión de plaquetas como unidad o como pool y la descripción de esta reacción adversa como primaria o múltiple sólo la realizó King.<sup>(92)</sup> Todos los autores observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de la LRU en la disminución de RFNHT, excepto Uhlmann <sup>(88)</sup> ( $p = 0,33$ ). Ningún autor realizó estudio coste efectividad y en el trabajo realizado por Paglino <sup>(91)</sup> existió conflicto de intereses, su trabajo estaba financiado por la casa que comercializaba el filtro de leucorreducción (Pall Corporation and the Madeline Robinson Fund).

#### A.1.2. Aloinmunización y refractariedad a los hemoderivados

No hemos recuperado ningún estudio cuyo objetivo fuera el análisis de la refractariedad a las plaquetas con relación a la LRU. El único estudio controlado recuperado fue el de Van de Watering <sup>(94)</sup> (Tabla 8) que analizó esta complicación con la transfusión de concentrados de hematíes.

El autor estudió una población de 914 pacientes sometidos a cirugía cardíaca (CABG con o sin reposición valvular). El grupo control (GC = 127) recibió concentrados de hematíes sin byffy-coat y el grupo de intervención fue subdividido a su vez en pacientes a los que se les administró concentrados de hematíes filtrados prealmacenamiento (GI<sub>1</sub>=117) y filtrados post almacenamiento (GI<sub>2</sub> = 130).

**Tabla 7. Resultados de los estudios recuperados que analizan la reacción febril no hemolítica transfusional (RFNHT)**

| Autor/año  | Población   |                    | RESULTADOS                                                                                                                              |                                                                 |                                                                                                    |
|------------|-------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | N           | Tipo de paciente   | RFTNH                                                                                                                                   | Otras reacciones                                                | Hemoderivado                                                                                       |
| Dzick/02   | 2780        | Todos              | GC: 11 ( 0,77%)<br>Gl: 3 (0,22%)<br>p= 0,06                                                                                             | Alérgicas<br>0= 0,79<br>Otras<br>p= 1,00                        | GC: 6146 CH (X=2) 728<br>Plaquetas<br>No elimina byffy coat<br>Gl: 5760 CH (X =2) 585<br>Plaquetas |
| Lane/02    | 531         | HIV pos<br>CMV pos | No fiebre reciente<br>GC: 17,6 %<br>Gl: 16,1%<br>p = 0,39<br>Fiebre reciente<br>GC: 22,4%<br>Gl: 12,4<br>p = 0,001                      | Hipotensión<br>GC: 5,4%<br>Gl: 4,9%<br>p = 0,54                 | C.Hematies<br>GC: 2042 (X=6)<br>No elimina byffy coat<br>Cl : 1822 (X=4)                           |
| Uhlmann/01 | Transfusión | Todos              | GC: 39 ( 0,12%)<br>Gl: 13 ( 0,08%)<br>p = 0,33                                                                                          | Sin diferenciar<br>GC: 78 (0,25%)<br>Gl: 32 (0,20%)<br>p = 0,43 | C. Hematies<br>No elimina byffy coat                                                               |
| Ibojje/02  | Transfusión | Todos              | GC: 78 (0,4%)<br>Gl: 48 (0,2%)<br>p = 0,009                                                                                             | ND                                                              | C Hematies<br>Plaquetas<br>No consta eliminación<br>de leucocitos                                  |
| Yazer/04   | Transfusión | Todos              | C. Hematies<br>GC 231 (48%)<br>Gl 136 (18%)<br>p =0,001<br>Plaquetas<br>GC: 29 (34%)<br>Gl : 56 (8%)<br>P = 0,001                       | Otras<br>p <0,005                                               | C Hematies<br>Plaquetas<br>Método PRP                                                              |
| Paglino/04 | Transfusión | Excluye selectivos | C. Hematies<br>GC 38 Gl: 88<br>OR: 1,70 (1,40-2,25)<br>p = 0,001<br>Plaquetas<br>GC 95 Gl: 11<br>OR:19,47<br>(10,38-36,56)<br>p = 0,001 | NO                                                              | C. Hematies<br>Plaquetas<br>No consta eliminación<br>de leucocitos<br>Filtración selectiva         |
| King/04    | Transfusión | Todos              | GC: 60 (37%)<br>47 única, 4 múltiple<br>Gl: 37 (0,19%)<br>31 única, 3 múltiple<br>p = 0,0008                                            | Reacciones<br>totales<br>p = 0,024<br>Alérgicas<br>p=0, 59      | C.Hematies<br>No consta eliminación<br>de leucocitos                                               |

Estudió los anticuerpos antilinfocíticos en 277 pacientes (68,6%). Únicamente 40 (9,9%) presentaron positividad en las determinaciones post-cirugía con una distribución muy similar en las tres ramas del estudio.

No se observó aloinmunización en pacientes con exposiciones previas ( $p = 0,26$ ) ni incremento del porcentaje de reactividad en pacientes que ya tenían anticuerpos ( $p = 0,6$ ). En el análisis multivariante sólo los embarazos previos ( $p = 0,001$ ), las transfusiones previas ( $p = 0,012$ ) y el hematocrito en el momento del ingreso ( $p = 0,001$ ) mostraron significación estadística.

Al estudiar la aloinmunización frente a los glóbulos rojos los resultados fueron muy similares en los 20 pacientes estudiados. La formación de anticuerpos después de la transfusión y la cirugía fue igual en las tres ramas del estudio. En el análisis univariante no se evidenció correlación con la formación de aloanticuerpo frente a los glóbulos rojos y en el multivariante tampoco se demostró correlación con transfusiones previas ( $p = 0,11$ ), embarazos previos ( $p = 0,11$ ), tipo de cirugía ( $p = 0,14$ ), sexo ( $p = 0,16$ ) número de transfusiones, ( $p = 0,23$ ), embarazos previos ( $p = 0,41$ ) o rama del estudio ( $p = 0,63$ ).

**Tabla 8. Estudio incluido en la valoración de la LUR en la aloinmunización relacionada con la trasfusión**

| Autor /año         | Tipo de estudio                    | Calidad del estudio |
|--------------------|------------------------------------|---------------------|
| Van de Watering/03 | Ensayo clínico ciego y randomizado | CASPe 10 /JADAD 4   |

## A.2. Inmunomodulación

Se han recuperado siete ensayos clínicos <sup>(99,100,101,102,103,104,105)</sup> que estudiaron el efecto de la TRIM en pacientes intervenidos quirúrgicamente (Tabla 9). Se han descrito los resultados en relación a las variables consideradas.

### Infecciones postquirúrgicas

Los siete ensayos analizaban las infecciones en pacientes intervenidos quirúrgicamente y transfundidos con concentrados alogénicos de hemáties (Tabla 10). Todos definieron y describieron las infecciones postoperatorias (neumonías, infección respiratoria, infección en el lugar de la intervención, bacteriemia/septicemia, infección del tracto urinario, o de otras localizaciones) presentando los resultados de forma agregada (número total de infecciones durante el postoperatorio inmediato o tardío en algún lugar) sin realizar comparaciones según los diferente lugares de infección. Realizaron análisis multivariable con otros factores de confusión que pudieron influir



en los resultados (edad, sexo, situación clínica, tipo y duración de la intervención etc).

Cuatro de ellos se ocuparon de pacientes que habían sido sometidos a una CABG con o sin reposición valvular <sup>(99,100,101,103)</sup> en principio considerados como pacientes de alto riesgo con importantes necesidades transfusionales. En todos ellos se comparó la realización de leucofiltración frente a la eliminación de la capa leucocitaria (buffy-coat). Sólo Van de Watering<sup>(99)</sup> comparó los resultados realizando la filtración antes y después del almacenamiento del producto sanguíneo y Wallis <sup>(100)</sup> analizó los riesgos en pacientes a los que se les transfundieron concentrados de hematíes sin ningún procedimiento de leucorreducción.

**Tabla 9. Estudios seleccionados para la valoración de la Inmunomodulación (TRIM)**

| Estudio /año  | Cirugía                | N    | Producto administrado en el grupo control | Producto administrado en el grupo intervención                    | CASPe/Jadad |
|---------------|------------------------|------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------|
| V.Watering/98 | CABG                   | 914  | CH –Buffy-coa                             | CH filtrados prealmacenamiento<br>CH filtrados postalmacenamiento | 10/4        |
| Wallis/02     | CABG                   | 597  | CH –Buffy-coat y CH no reducidos          | HC filtrados prealmacenamiento                                    | 10/5        |
| Bilgin/04     | CABG                   | 496  | CH –Buffy-coat                            | CH filtrados prealmacenamiento                                    | 10/5        |
| Connery/04    | CABG                   | 104  | CH no reducidos                           | CH filtrados prealmacenamiento                                    | 9/3         |
| V. Hilten /04 | Aneurisma Gastrointest | 1200 | CH –Buffy-coat prealmacenamiento          | CH filtrados                                                      | 10/5        |
| Titlestad/01  | Colorrectal            | 442  | CH –Buffy-coat                            | CH filtrados prealmacenamiento                                    | 11/5        |
| V.Watering/01 | Cáncer Colorrectal     | 697  | CH –Buffy-coat                            | CH filtrados prealmacenamiento                                    | 9/4         |

CH: Concentrado de hematíes

Van de Watering <sup>(99)</sup> estudió de forma separada las dos subpoblaciones de su grupo intervención (filtración prealmacenamiento y postalmacenamiento) no encontrando diferencias significativas con relación al grupo

control (buffy-coat) ( $p = 0,13$ ) pero sí lo fueron si los analizaba de forma conjunta ( $p = 0,04$ ). El porcentaje de infecciones en los pacientes no transfundidos fue del 8,3% frente al 23% de infecciones en el grupo control y 16,9% en el subgrupo donde se aplicó filtración prealmacenamiento y 17,9% postalmacenamiento. Estas diferencias fueron más acentuadas si el paciente recibía más de tres unidades de concentrados de hemáties.

**Tabla 10. Ensayos clínicos controlados que investigan la asociación entre transfusión alogénica de leucocitos con infecciones postoperatorias**

| Estudio/año   | Cirugía                            | N    | Grupo control*<br>(% Infecciones)              | Grupo intervención*<br>(% infecciones) | p     |
|---------------|------------------------------------|------|------------------------------------------------|----------------------------------------|-------|
| Watering/98   | CABG                               | 914  | 287 (23,0) Buffy-coat                          | Pre 294 (16,9) Post 287 (17,9)         | 0,13  |
| Wallis/02     | CABG                               | 597  | 158 no reducidos (20,2)<br>175 buffy-coat (11) | 176 (12,6)                             | 0,1   |
| Bilgin/04     | CABG                               | 496  | (31,6) Buffy-coat                              | 237 (22,6)                             | 0,02  |
| Connery/04    | CABG                               | 104  | (25,8) No reducidos                            | 38 (13,2)                              | 0,22  |
| de Hilten /04 | Aneurisma<br>Gastro-<br>intestinal | 1200 | (48) Buffy-coat                                | 278 (46)                               | >0,05 |
| Titlestad/01  | Colorrectal                        | 442  | (45) Buffy-coat                                | 48 (38)                                | >0,05 |

\*La población de los grupos control e intervención corresponde a la población que de cada rama recibieron transfusión de hemoderivados.

Wallis <sup>(100)</sup> al analizar sólo a los pacientes que recibieron transfusión de concentrados de hemáties sí encontró relación entre el tipo de sangre administrada y el porcentaje de infecciones ( $p = 0,02$ ). También detectó relación entre el número de infecciones y la cantidad de hemocentrados transfundidos ( $p = 0,023$ ). Durante el seguimiento a los 30 y 90 días no halló diferencias significativas en los grupos randomizados. Es el único trabajo en el que se describió la administración de todos los hemoderivados con un tiempo de almacenamiento inferior a diez días y por tanto inferior al empleado por otros autores (93,95,97). Bilgin <sup>(101)</sup>, también demostró diferencias significativas ( $p = 0,02$ ) con mayor número de infecciones en el grupo control ( $p = 0,01$ ) y Connery <sup>(103)</sup> un número de infecciones inferior en el grupo intervención pero los resultados no presentaron significación estadística ( $p = 0,22$ ).

Según Van de Watering <sup>(99)</sup> y Bilgin <sup>(101)</sup> un factor que influyó a la hora de padecer más infecciones fueron las necesidades transfusionales del

paciente. Para Van de Watering <sup>(99)</sup> estuvieron por encima de tres unidades y para Bilgin <sup>(101)</sup> de cuatro. Este dato, de forma indirecta estaba relacionado con la situación del paciente y otros parámetros clínicos y quirúrgicos. Los resultados de Van Hilten <sup>(102)</sup>, no obstante, no mostraron diferencias con el número de unidades transfundidas.

Los estudios <sup>(104,105)</sup> que incluyeron pacientes intervenidos por patología oncológica del tracto digestivo observaron más infecciones en los pacientes transfundidos pero sin diferencias significativas entre la administración de sangre leucorreducida por filtración o con buffy-coat. El número de unidades transfundidas descrito como factor de riesgo para padecer infecciones en pacientes sometidos a CABG no fue un hallazgo en los estudios en los que se analizó patología del tracto gastrointestinal.

La descripción del número de infecciones en pacientes no transfundidos e intervenidos quirúrgicamente la hicieron Van de Watering <sup>(99)</sup>, Wallis <sup>(100)</sup> y Titlestad <sup>(104)</sup> encontrando, todos ellos, un menor número que en aquellos pacientes que si recibieron transfusión.

Excepto Van de Hilten <sup>(102)</sup> que no lo describió en la metodología del trabajo, todos los demás autores pautaron antibióticos profilácticos previos al procedimiento quirúrgico.

Ninguno de los estudios describió un incremento de las necesidades transfusionales en el grupo de pacientes a los que se les aplicó leucorreducción por filtración prealmacenamiento.

### Estancia media hospitalaria

Seis de los estudios controlados <sup>(99,100,101,102,103,104)</sup> consideraron la estancia media hospitalaria de sus poblaciones, Van de Watering <sup>(99)</sup> y Van de Hilten <sup>(102)</sup> también consideraron la estancia en los servicios de cuidados intensivos (Tabla 11).

Únicamente, Van de Hilten <sup>(102)</sup> encontró diferencias claramente significativas en la estancia hospitalaria, 4,5 días a favor de los pacientes a los que se les había realizado una transfusión con filtración de leucocitos ( $p = 0,03$ ). Los pacientes que presentaron patología gastrointestinal oncológica y con más afectación de recto, fueron también los que sufrieron alguna infección, los que tenían más edad, menores cifras de hematocrito previas a la intervención, drenajes, pérdidas de sangre importantes en la intervención y por lo tanto peor situación clínica.

Wallis <sup>(100)</sup> identificó más pacientes con episodios febriles en el grupo control que en el grupo intervención pero si comparaba la estancia media de los pacientes a los que se les administró sangre filtrada fue similar a los pacientes a los que se les administró sin buffy coat. Al unir estos dos grupos

de pacientes sí mostró una estancia hospitalaria menor que la de los pacientes a los que se les dio sangre sin leucorreducir. No aportó datos sobre la posible administración de antibióticos a los pacientes con episodios febriles

Para Connery <sup>(103)</sup> factores como la necesidad de ventilación mecánica relación fármacos utilizados, técnicas quirúrgicas empleadas, la diferente incidencia de enfermedades en el tiempo tuvieron más relación con la estancia hospitalaria del paciente que con el tipo de transfusiones recibidas.

El resto de autores no hallaron relación entre la estancia hospitalaria y el tipo de transfusión recibida.

**Tabla 11. Ensayos clínicos controlados que investigan la asociación entre transfusión alogénica de leucocitos con la estancia hospitalaria.**

| Estudio/año          | Cirugía                       | N    | Estancia hospitalaria (días)                 | Estancia UCI                              |
|----------------------|-------------------------------|------|----------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Watering/98</b>   | CABG                          | 914  | Media 10,7±7,2<br>p = 0,62                   | GC: 3,5 días<br>GI: 3,2 y 3,0<br>p = 0,43 |
| <b>Wallis/02</b>     | CABG                          | 597  | p > 0,05                                     | NC                                        |
| <b>Bilgin/04</b>     | CABG                          | 496  | GC: 13,8±10,7<br>GI : 13,3±13,7<br>p = 0,66  | GC: 5,6±7,2<br>GI : 5,5±7,3<br>p = 0,88   |
| <b>Connery/04</b>    | CABG                          | 104  | GC: 10,8±12,2<br>GI : 9,1±8,1<br>p = 0,68    | NC                                        |
| <b>de Hilten /04</b> | Aneurisma<br>Gastrointestinal | 1200 | GC: 23,6<br>GI : 19,1<br>p = 0,03            | GC: 2<br>GI: 2<br>p >0,05                 |
| <b>Titlestad/01</b>  | Colorrectal                   | 442  | GC: 14 (12-20)<br>GI: 14 (11-17)<br>p = 0,34 | NC                                        |

GC: Grupo Control; GI: Grupo de intervención; NC: No consta

## Mortalidad

Los siete ensayos clínicos recuperados analizaron la mortalidad en relación a la transfusión alogénica de leucocitos en los hemoderivados (Tabla 12).

Van de Watering <sup>(99)</sup> es el único autor que describió un inesperado incremento de la mortalidad 60 días después de la cirugía (fallecen el 7,8%

de los pacientes del grupo control y el 3,6 % y 3,3% de cada una de las ramas del grupo intervención). El análisis de la mortalidad no fue el objetivo inicial del estudio, por eso, los factores de riesgo de mortalidad no fueron analizados en el trabajo y la randomización no fue cegada, hechos que, tal vez, hayan influido en la distribución de los pacientes en las tres ramas del estudio. En el análisis multivariable la rama del estudio formó parte del modelo y se asoció con un aumento de la mortalidad después de ajustar por el tipo de intervención, duración, edad, sexo, antecedentes de infarto agudo de miocardio, cirugía cardíaca previa, o recuento de plaquetas previo a la intervención. La mortalidad fue menor en el grupo de pacientes en los que se había realizado cualquiera de los métodos de filtración ( $p = 0,25$ ). Al unir las dos ramas de grupo intervención (hemoconcentrados filtrados) se halló una mortalidad del 5,1% frente al 12,5% del grupo reducido por buffy-coat ( $p = 0,005$ ).

Bilgin <sup>(101)</sup> analizó la mortalidad a los 90 días de la CABG y no encontró diferencias significativas entre los GI y GC ( $p = 0,16$ ). En el análisis multivariante el número de transfusiones recibidas, la situación clínica (Parsonet), y el grupo de randomización fueron factores de riesgo independientes responsables de la mortalidad hospitalaria y el número de transfusiones recibidas, la edad y el sexo de la mortalidad a los 90 días. El número de transfusiones fue el único factor de riesgo relacionado con la presentación del fallo multiórgano. Connery <sup>(100)</sup> ( $p = 0,69$ ) y Titlestad <sup>(104)</sup> ( $p > 0,05$ ) tampoco encontraron diferencias aunque no dicen el momento en el que se realizó el análisis.

Van de Watering <sup>(99)</sup> y Bilgin <sup>(101)</sup> hallaron una relación dosis dependencia entre el número de unidades transfundidas (iguales o superiores a cuatro unidades) y la mortalidad ( $p = 0,014$ ) y ( $p = 0,01$ ) respectivamente. La población (1051 pacientes) que consideró Van de Hilten <sup>(102)</sup> es más heterogénea, pacientes sometidos a cirugía mayor (aneurismas programados y urgentes y cirugía oncológica gastrointestinal). La mortalidad hospitalaria de los pacientes transfundidos no mostró diferencias entre los grupos de estudio  $p = 0,2$  con una OR 0,80 (IC95% 0,53-1,21). Las diferencias se observaron en el grupo de pacientes sometido a cirugía gastrointestinal OR 0,47 (IC95% 0,23-0,99) después de ajustar por factores de riesgo como la edad, sexo, tipo y duración de la cirugía o número de unidades transfundidas. No existieron diferencias significativas en el número de fallos multiórgano en los grupos randomizados ( $p = 0,2$ ).

El estudio que realizó Van de Watering <sup>(105)</sup> en pacientes sometidos a cirugía colorrectal era un seguimiento a los cinco años de la intervención quirúrgica para ver la posible influencia de la transfusión de hemoderivados en el curso de la enfermedad. No halló diferencias significativas en la mortalidad a los 5 años ( $p = 0,69$ ) aunque en pacientes con patología del

recto o rectosigma observó un discreto incremento de la mortalidad en el grupo control las diferencias no son significativa ( $p = 0,20$ ).

#### Recurrencia de la enfermedad

El estudio realizado por Van de Watering <sup>(105)</sup> es el único que consideró la recurrencia de enfermedad tumoral. De una población de 697 pacientes recibieron transfusión 339 y no encontró diferencias entre el tipo de procedimiento de leucorreducción realizado y la supervivencia a los cinco años ( $p = 0,50$ ), o el tiempo libre de enfermedad ( $p = 0,54$ ). Los datos fueron similares en la subpoblación de pacientes con patología tumoral a nivel de recto sigma. En el análisis multivariable, la edad, el estadio de la enfermedad (Dukes) y la localización del tumor fueron los factores de riesgo que determinan la supervivencia media y el estadio de la enfermedad (Dukes) y la localización del tumor los que más influyeron en la recurrencia de la enfermedad.

#### Coste efectividad

El único trabajo en el que se hizo un estudio coste efectividad fue el de Van Hilten <sup>(102)</sup> en el se mostró una reducción de la estancia hospitalaria en 2,4 días al realizar leucorreducción de los hemoderivados en los pacientes estudiados. Esta medida suponía una reducción del coste hospitalario en 29,5 millones de euros anuales. Estimaron un incremento de 40 euros por unidad transfundida considerando que existía una compensación de gastos.

## B. Riesgo de transmisión de infecciones

### B.1. Infecciones víricas (Citomegalovirus y otros herpesvirus)

sanguíneos seronegativos para CMV, 3 estudios clínicos que examinaban la eficacia de componentes sanguíneos leucorreducidos, 3 estudios clínicos que comparaban los resultados en receptores de componentes sanguíneos seronegativos para CMV o leucorreducidos. Concluyó que los componentes seronegativos eran más eficaces que los componentes con leucorreducción en la prevención de la infección por CMV relacionada con la transfusión de componentes sanguíneos en pacientes de alto riesgo.

No fue tan concluyente Laupacis de la Canadian Blood Agency and HemaQuebec <sup>(60)</sup> que en una conferencia de consenso no consiguió dilucidar la controversia sobre el abandono de las pruebas serológicas. Esta decisión dependía de muchos factores como el desconocer la incidencia de transmisión con hemoderivados leucorreducidos o seronegativos, la probabilidad con la que la infección por CMV podía evolucionar a enfermedad, no existir evidencia de que el abandonando las pruebas serológicas no conlleve a un incremento del riesgo de infección. Sí estuvieron de acuerdo en que en ausencia de componentes seronegativos la administración de productos sanguíneos leucorreducidos aportaba suficiente seguridad si se asociaban las medidas de seguimiento adecuadas sobre todo en pacientes de alto riesgo.

Se han recuperado tres ensayos clínicos <sup>(118,119,120)</sup> que analizaban el efecto de la transfusión alogénica sobre la activación y reinfección por virus CMV o familia de los Herpesvirus (Tabla 12) sobre una población muy seleccionada, pacientes diagnosticados de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida Humana (HIV) seropositivos para el CMV y con anemia.

**Tabla 12. Ensayos clínicos que analizan la infección por CMV y la transfusión.**

| <b>Autor/año</b>   | <b>N</b> | <b>Tipo de estudio</b>                                              | <b>Calidad</b>      |
|--------------------|----------|---------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Colliers/01</b> | 531      | Ensayo clínico randomizado, doble ciego, prospectivo. Multicéntrico | CASPe 10<br>JADAD 4 |
| <b>Drew/03</b>     | 531      | Ensayo clínico randomizado, doble ciego, prospectivo. Multicéntrico | CASPe 10<br>JADAD 3 |
| <b>Asmuth/03</b>   | 531      | Ensayo clínico randomizado, doble ciego, prospectivo. Multicéntrico | CASPe 10<br>JADAD 3 |

Para Colliers <sup>(118)</sup> el estudio de activación ha sido es el primer objetivo del estudio, fue analizar la mortalidad según el paciente recibiera sangre

leucorreducida o no pero no encontró diferencias ( $p = 0,12$ ). Drew <sup>(119)</sup> estudió posibles cambios en la viremia de CMV y Asmuth <sup>(117)</sup> analizó también la posible activación de los virus de la hepatitis B (HVB); hepatitis c (VHC); virus de la leucemia linfoma T humana (HTLV-I y II) y del herpes virus 8 (HH8).

Colliers <sup>(118)</sup> y Drew <sup>(119)</sup> realizaron estudios de viremia DNA y cuantificación de células CD4 y CD8. Colliers no observó diferencias significativas ( $p = 0,88$ ) en los grupos de estudio en las semanas 1 a 4 después de la transfusión. Los niveles de CD4 después de la primera transfusión ( $p = 0,28$ ) y a largo plazo ( $p = 0,84$ ) fueron similares en pacientes que tomaban anti-retrovirales. El número de CD8 aumentó en relación al número de transfusiones pero sin diferencias entre el grupo intervención y control y lo mismo sucedió con otros parámetros biológicos. Drew <sup>(119)</sup> realizó una determinación de la viremia (nestet PCR) á los 7, 14, 21, 28 días y tres meses después de la transfusión y tanto en el grupo intervención como en el control sin encontrar diferencias significativas ( $p > 0,05$ ). No describió cambios en el genoma del virus antes o después de la transfusiones ( $p > 0,05$ ).

Colliers <sup>(118)</sup> consideró el número de nuevos eventos clínicos de la enfermedad en relación con la transfusión alogénica sin encontrar tampoco significación estadística entre los grupos de estudio ( $p = 0,28$ ). Tampoco se describieron diferencias en cuanto a la supervivencia media después de ajustar por niveles plasmáticos de DNA del VIH, uso de antiretrovirales, sexo, profilaxis para *Mycobacterium avium*, antecedentes de enfermedad por CMV o cantidad de unidades transfundidas ( $p = 0,77$ ). El recuento de CD4 menor de  $10^3/\mu\text{L}$  fue el único parámetro que mostró alguna relación aunque sin significación estadística ( $p = 0,08$ ).

Los dos autores <sup>(118,119)</sup> controlaron en todas las transfusiones la edad del hemoderivado (inferior a 14 días con un media de 9 días) y no observaron diferencias en función del número de unidades transfundidas ( $p = 0,40$ ) y ( $p = 0,68$ ).

Asmuth <sup>(120)</sup> tampoco observó activación viral en los 25 pacientes con infección por el VHB ni en los 54 HVC positivos donde las  $p$  fueron significativas pero la magnitud del cambio fue pequeña y desaparecía al ajustar por el tiempo de inicio del tratamiento antirretoviral ( $p = 0,23$ ) a los 7 días, ( $p = 0,03$ ) a los 28 días y ( $p = 0,33$ ) a los 6 meses). Sólo pudieron realizar el estudio cuatro pacientes de los 25 HTLV+; que tampoco mostraron signos de activación viral. Uno de ellos presentó un número elevado de copias en la determinación previa a la transfusión pero se mantuvieron estables durante todo el seguimiento, los otros tres pacientes, con niveles bajos de copias víricas previas a la transfusión, se mostraron estables durante los controles del seguimiento. Los 19 pacientes positivos para HHB mostraron



comportamientos diferentes pero también mantuvieron estables el número de copias a lo largo del estudio. Las características clínicas y analíticas fueron similares en los dos grupos de estudio excepto para el HH8 que mostraron relación con los niveles de CD4 de los pacientes ( $p>0,001$ ). (Tabla 13).

## B.2 Infecciones bacterianas / Protozoos

No se han recuperado revisiones sistemáticas, ensayos clínicos randomizados ni estudios observacionales controlados que estudiaran la eficacia de la leucorreducción universal en la prevención de las infecciones bacterianas o por protozoos por relacionadas con la transfusión.

| <b>Tabla 13. Resultados de los estudios que analizan las infecciones víricas relacionadas con la transfusión.</b> |                                                                           |                                                      |                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                                                                                   | <b>Collier/ 01</b>                                                        | <b>Drew/03</b>                                       | <b>Amuth/03</b>                               |
| <b>POBLACIÓN</b>                                                                                                  |                                                                           |                                                      |                                               |
| <b>Tamaño muestral</b>                                                                                            | 531                                                                       | 531                                                  | 531                                           |
| <b>Patología a estudio</b>                                                                                        | HIV + anemia                                                              | HIV y CMV +                                          | HIV                                           |
| <b>JADAD /Caspé</b>                                                                                               | 4/10                                                                      | 3/10                                                 | 3/10                                          |
| <b>Tipo de hemoderivado</b>                                                                                       | CH, Plaquetas                                                             | CH, Plaquetas                                        | SI no emergente 1ª transfusión                |
| <b>Serología receptor previa</b>                                                                                  | SI                                                                        | SI                                                   | SI                                            |
| <b>Serología del donante</b>                                                                                      | retrospectiva                                                             | retrospectiva                                        | retrospectiva                                 |
| <b>Otros virus</b>                                                                                                | NA                                                                        | NA                                                   | HVC,HVB, HTLV-I,II, HHV8                      |
| <b>Otros Tratamientos</b>                                                                                         | Antirretrovirales, Eritropoyetina                                         | Antirretrovirales, Ganciclovir                       | -                                             |
| <b>Otras variables laboratorio</b>                                                                                | CD4 15/ $\mu$ L<br>Hb 13g/L                                               | CD4 15/ $\mu$ L                                      | -                                             |
| <b>INTERVENCIÓN</b>                                                                                               |                                                                           |                                                      |                                               |
| <b>Almacenamiento</b>                                                                                             | <14 días, 9 días                                                          | <14 días 9 días                                      | <14 días 9 días                               |
| <b>Grupo intervención (LRU)</b>                                                                                   | 231(<5x106/ mL)                                                           | 246(<5x106/ $\mu$ L) (<72h)                          | 519                                           |
| <b>Grupo Control</b>                                                                                              | 239 (solo uno irradiado)<br>CH no modificado<br>Plaquetas leucorreducidas | 250<br>CH no modificado<br>Plaquetas leucorreducidas | CH no modificado<br>Plaquetas leucorreducidas |
| <b>AIT</b>                                                                                                        | SI                                                                        | SI                                                   | NC                                            |
| <b>Serología hemoderivado</b>                                                                                     | retrospectiva                                                             | retrospectiva                                        | -                                             |

| <b>Tabla 13. Resultados de los estudios que analizan las infecciones víricas relacionadas con la transfusión. (Continuación)</b> |                                                                             |                                                                                                                                           |                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>RESULTADOS</b>                                                                                                                | <b>Collier/ 01</b>                                                          | <b>Drew/03</b>                                                                                                                            | <b>Amuth/03</b>                                                                  |
| <b>Serología posterior</b>                                                                                                       | Cultivativa y cuantitativa<br>DNACMV p =0,88 en las sem 1 a 4               | 1,2,3,4 semanas<br>(cuanti/cuanti)400copias/ $\mu$ L<br>en todas ellas p >0,05 tanto en<br>receptores seropositivas como<br>seronegativas | HVB,HVC ELISA/RCP<br>HTLV por EIA/PCR<br>HVB p = NS<br>HVC P = NS<br>HTLV P = NC |
| <b>Monitorización</b>                                                                                                            | 1,2,3,4 semanas<br>12-24 meses                                              | 1,2,3,4 semanas<br>3 meses                                                                                                                | 1,4 semanas<br>6 meses                                                           |
| <b>HIV RNA</b>                                                                                                                   | p =0,97                                                                     | NC                                                                                                                                        | NC                                                                               |
| <b>Infección /Enfermedad CMV</b>                                                                                                 | Retinitis p =0,64<br>Orgánica =0,47                                         | GI = 13%<br>GC =12%                                                                                                                       | -                                                                                |
| <b>CD4T (C3/C4)</b>                                                                                                              | p = 0,28<br>A largo plazo p = 0,84                                          |                                                                                                                                           | p <0,001                                                                         |
| <b>FTNH</b>                                                                                                                      | p>0,05                                                                      |                                                                                                                                           | NC                                                                               |
| <b>Infecciones</b>                                                                                                               | p >0,05                                                                     |                                                                                                                                           | NC                                                                               |
| <b>Estancia Hospitalaria</b>                                                                                                     | NC                                                                          | NC                                                                                                                                        | NC                                                                               |
| <b>Supervivencia media</b>                                                                                                       | p = 0,08 tras ajustar por otras<br>variables como CD4, tratamiento,<br>sexo |                                                                                                                                           |                                                                                  |
| <b>Mortalidad</b>                                                                                                                | 1° objetivo p = 0,12                                                        | NC                                                                                                                                        | NC                                                                               |

## C. Enfermedades por transmisión de priones

No hemos recuperado ensayos clínicos randomizados ni estudios observacionales controlados que evidenciaran transmisión de la vCJD a través de los componentes sanguíneos.

Dada la complejidad la diversidad de las entidades clínicas analizadas en la discusión intentaremos seguir el mismo orden que seguimos en la exposición de los resultados.

# Discusión

La leucorreducción universal se ha implantado en numerosos países como medida preventiva para mejorar la calidad de los componentes sanguíneos celulares transfundidos. Los resultados expuestos ponen de manifiesto que esta medida, que comenzó a realizarse hace más de diez años, no ha cumplido las expectativas que se esperaba de ella.

Dada la complejidad la diversidad de las entidades clínicas analizadas en la discusión intentaremos seguir el mismo orden que seguimos en la exposición de los resultados.

## A. Efectos Inmunológicos

### A.1 Aloinmunización HLA y antígenos leucocitarios

#### A.1.1. Reacción febril no hemolítica trasfucional (RFNHT)

Históricamente la reacción febril no hemolítica transfusional, ha sido uno de los efectos adversos agudos relacionados con la transfusión descrito con más frecuencia (entre un 0,5 y un 38%) que depende del hemoderivado administrado y del tipo de paciente que lo recibe. <sup>(24)</sup>

La estandarización de este efecto adverso ha sido complicada, incluso su nomenclatura está en revisión por los especialistas, la sintomatología que lo caracteriza puede presentarse en ocasiones con ausencia de fiebre, hecho que ha podido contribuir a una inapropiada clasificación de esta reacción transfusional y por lo tanto a una infra descripción. <sup>(28)</sup>

La aplicación de la LRU para evitar la RFNHT ha sido tema de importante controversia fundamentalmente por la inexistencia de ensayos clínicos controlados. Esta carencia parece obvia si pensamos que la frecuencia de la RFNHT está en torno al 1% y el tamaño de la muestra necesaria para realizar el estudio debería ser muy amplio y presentaría por lo tanto grandes dificultades logísticas. Por este motivo se decidió incluir en esta revisión el trabajo de Dzik donde analiza esta reacción adversa pero no como objetivo principal de su estudio <sup>(86)</sup> y el de Lane <sup>(86)</sup> cuyos datos forman parte de un estudio sobre reactivación viral (VATS) y en una población muy concreta, pacientes con serología positiva para HIV y CMV.

Dzik <sup>(86)</sup> describe una incidencia de esta reacción transfusional pequeña, como otros autores, habla de una tendencia a su reducción al emplear hemoderivados leucorreducidos ( $p = 0,06$ ) con significación estadística

pero muy pequeña. El autor debería haber establecido los valores en los que da valor estadístico a esta tendencia para aportar mayor rigor. Trabaja sobre toda la población de pacientes transfundidos, no puede aportar información de qué poblaciones de pacientes pueden beneficiarse más de esta tecnología. Por el contrario sí lo hace Lane, <sup>(87)</sup> sobre una población subsidiaria de recibir múltiples transfusiones en el curso de su enfermedad.

El mecanismo más ampliamente aceptado en la etiología de esta reacción adversa es inmunológico pero no es él único implicado, ya que la eliminación de los leucocitos no conlleva la desaparición del efecto adverso sino a una reducción en su frecuencia <sup>(123,124)</sup> y como describe Lane <sup>(86)</sup> en pacientes HIV y CMV positivos el porcentaje de RFNHT es diferente en pacientes que han presentado un proceso febril próximo a la transfusión que en los que no lo han tenido. Esto, induce a pensar en alguna otra reacción inmune involucrada, no bien conocida por el momento, y dependiente tal vez del receptor, sin duda la situación inmune del donante también es importante puesto que es una reacción adversa en la que influye también el número de unidades transfundidas.

La RFNHT constituye una complicación banal de la transfusión, afecta sólo a una minoría de receptores, no siempre se repiten en transfusiones posteriores y su prevención suele ser fácil <sup>(27)</sup>. No existen datos publicados controlados sobre la eficacia de la profilaxis de la RFNHT con la administración de antitérmicos y/o antiinflamatorios previos a la transfusión. Los ensayos clínicos analizados no muestran diferencias, Dzik <sup>(86)</sup> no los emplea y sí los hace Lane <sup>(87)</sup> con resultados muy similares en el grupo control e intervención. Para este último autor influye más el tiempo de almacenamiento del hemoderivado y por lo tanto hace responsables a las citoquinas acumuladas durante este tiempo. Ninguno de los dos autores encuentra disminución en otras reacciones relacionadas con la transfusión y la eliminación de leucocitos en el prealmacenamiento.

Para una reacción adversa con una incidencia tan baja, calcular el número de pacientes que es necesario tratar para conseguir evitar que un paciente la sufra es complicado. Dzik <sup>(86)</sup> realiza un estudio coste efectividad analizando otros parámetros como la estancia hospitalaria, mortalidad, coste de recursos y sí realiza un análisis por intención de tratar.

Ninguno de los dos ensayos clínicos describen la erradicación de esta reacción adversa con la LRU, únicamente demuestran una disminución.

Los demás estudios recuperados son observacionales antes – después de la implantación de la LRU y por lo tanto no exentos de sesgos importantes. Todos ellos estudian las reacciones transfusionales registradas en los diferentes hospitales con centros de hemovigilancia. En todos se define de forma similar el concepto de RFNHT, pero posiblemente exista un infra registro dado que al ser pacientes de diferentes servicios clínicos y con dife-

rentes patologías que pueden enmascarar la reacción transfusional y por lo tanto no siempre sean detectadas o puede que el propio paciente no la haya identificado si la intensidad de los síntomas no es suficiente. Únicamente Paglino <sup>(91)</sup> describe la no-inclusión de los pacientes con antecedentes de RFNHT u otra indicación de recibir sangre sin leucocitos, leucorreducción selectiva, es probable que en el resto de estudios existan pacientes que han experimentado en otras ocasiones esta complicación.

Uhlmann <sup>(88)</sup> y King <sup>(92)</sup> describen la reacción relacionada con la transfusión de concentrados de hematíes y el resto de autores <sup>(89,90,91)</sup> lo hacen tanto de concentrados de hematíes como de plaquetas de forma agregada. Lo habitual es transfundir más de un concentrado de hematíes y las plaquetas (salvo que sean de donante único) suelen transfundirse más de cinco unidades a cada donante. No existen diferencias al describir esta reacción como producida por unidad transfundida o por evento transfusional.

Aunque es conocida la implicación del desarrollo de anticuerpos HLA, únicamente Ibojje <sup>(89)</sup> los estudia y describe un descenso en la presentación de la RFNHT relacionada con este mecanismo pero un incremento paradójico de la RFNHT no inmunológicas y para que no aporta una posible explicación.

Excepto Uhlmann <sup>(88)</sup>, que considera que la LRU es eficaz en evitar la RFNHT producida por los concentrados de hematíes, en todos los demás trabajos se describe un descenso con significación estadística en la frecuencia de aparición de la RFNHT si se administran hemoderivados con leucorreducción prealmacenamiento y no describen diferencias en otro tipo de reacciones transfusionales. No queda constancia de los cambios en la política transfusional de los diferentes hospitales dado que el tempo de estudio comprende un tiempo amplio y como ha podido influir, de forma aislada o junto a la LRU, en el descenso de la reacción transfusional estudiada.

#### A.1.2. Refratariedad a la transfusión de hemoderivados

La eficacia de la filtración de los concentrados de hematíes y plaquetas, frente a otros procedimientos de leucorreducción, en la prevención de la aloinmunización después de transfusiones repetidas y en poblaciones seleccionadas está ampliamente aceptada y demostrada con evidencia científica. <sup>(2,3,4,5,6)</sup> Sin embargo, la utilidad de filtrar todos los componentes sanguíneos para aquellos paciente que en principio van a ser subsidiarios de un único procedimiento transfusional no está aclarado.

La aloinmunización frente a antígenos HLA puede tener trascendencia clínica cuando se acompaña de refratariedad a la transfusión de plaquetas, es excepcional que ésta se asocie a complicaciones clínicamente

relevantes dado que existen métodos, como la transfusión de plaquetas fenotipadas en el HLA, para prevenir los efectos adversos. Por otra parte, los periodos de trombocitopenia durante los que los pacientes pueden precisar transfusiones repetidas de plaquetas son más breves, por lo que el impacto clínico de la aloinmunización HLA es cada vez menor. Posiblemente esto explique la ausencia de artículos recuperados que analicen esta complicación transfusional <sup>(30)</sup>.

El único ensayo clínico recuperado y donde se estudia la eficacia de filtrar antes y después del almacenamiento del componente sanguíneo o la eliminación de buffy coat no muestra diferencias en términos de aloinmunización en una población de pacientes que por su patología y el tipo de intervención quirúrgica al que van a ser sometidos van a precisar de forma obligatoria transfusión de hemoderivados (media de 4,5 unidades de concentrados de hematíes).

La formación de anticuerpos anti HLA después de un único procedimiento transfusional no ha sido muy estudiado en la literatura y se describen porcentajes entre 15 y 95 por ciento dependiendo del método utilizado en el laboratorio, el momento de su realización y el componente sanguíneo analizado. <sup>(124,125)</sup>

Van de Watering <sup>(94)</sup> no encuentra diferencias en los resultados al eliminar los leucocitos de los componentes sanguíneos por buffy-coat o por filtración y argumentan como hecho importante haber utilizado unos hemoderivados con un tiempo de almacenamiento corto (media de 13,4 días). Durante el almacenamiento de los concentrados de hematíes se necesita una capacidad de coestimulación para que desaparezca la activación de las células T y así descienda la frecuencia de aloinmunización después de la transfusión. <sup>(128)</sup> Tampoco observó diferencias en desarrollo de anticuerpos anti glóbulos rojos con relación a la forma de reducción de los leucocitos o con otras variables que pudieran sensibilizar a los pacientes y que sí influyeron en la formación de anticuerpos anti leucocitos como el embarazo o transfusiones previas. Las especificidades más frecuentemente halladas fueron alo anticuerpos E, K, c, Fy<sup>a</sup> coincidente con los publicado previamente en la literatura. <sup>(129,130)</sup>

Los datos publicados por Van de Watering <sup>(94)</sup> coincide con otros estudios observacionales no incluidos en esta revisión. <sup>(93)</sup>

Considerando el debate establecido sobre la LRU y la importancia de identificar los efectos beneficiosos que pueden esperarse en toda la población subsidiaria de ser transfundida y los que pueden esperarse en una población determinada o más susceptible de padecer efectos adversos no existe al día de hoy evidencia sobre posibles diferencias en el desarrollo de aloinmunización frente a los diferentes componentes sanguíneos.



## A.2. Inmunomodulación

La controversia sobre si la transfusión de componentes sanguíneos transfundidos a pacientes sometidos a una intervención quirúrgica deben de ser leucorreducidos de forma universal para prevenir complicaciones postquirúrgica no se ha resuelto ya que los resultados publicados no son concluyentes y en algunos casos son contradictorios.

Los ensayos clínicos controlados recuperados para esta revisión se ocupan de poblaciones de pacientes muy similares sometidos a cirugía cardíaca y cirugía oncológica del tracto gastrointestinal que invariablemente van a precisar hemoderivados durante la cirugía.

El momento de la randomización, que no ha sido igual en todos los ensayos y la existencia o no de cegamiento y los criterios de exclusión diferentes en los estudios han podido ser potenciales limitaciones. No hemos podido identificar en todos los estudios el momento en el que se realizan ambos, aunque todos los autores describen unas características demográficas y metodológicas similares en las ramas del ensayo. El análisis únicamente de los pacientes transfundidos reduce esta limitación.

### Infecciones postoperatorias

Estudios observacionales <sup>(44-48)</sup> y ensayos clínicos previos <sup>(49-53)</sup> describían las transfusiones alogénicas de sangre como factor de riesgo independiente de padecer infecciones después de haber sido intervenidos quirúrgicamente. Eran estudios donde en general no se realizaban ajustes por otros factores de riesgo como la severidad de la enfermedad, no se consideraban otros factores que se pudieran ser responsables de infección o se excluían de ciertos tipos de infección como las del tracto urinario y los metaanálisis realizados incluían pacientes muy heterogéneos. <sup>(103,104)</sup> Todo ello contribuía a la discordancia de los resultados.

Los resultados de los estudios revisados son bastante concordantes, y no describen diferencias significativas en el número de infecciones entre los pacientes que reciben sangre leucorreducida y filtrada pre almacenamiento y los pacientes que reciben sangre leucorreducida por buffy-coat. Estos resultados coinciden con un metanálisis previo <sup>(107)</sup> aunque no incluido en esta revisión por los motivos ya descritos.

El procedimiento de filtración prealmacenamiento consigue eliminar más del 99,9% de los leucocitos de los concentrados de hematíes, el buffy-coat reduce aproximadamente dos tercios de los leucocitos existentes sin filtración. Ambos procedimientos reducen el efecto TRIM mediado por leucocitos alogénicos y son en más efectivos en este objetivo que si transfundimos sangre no modificada. Lo importante es eliminar un alto porcen-

taje de leucocitos pero parece, como concluye Walis <sup>(100)</sup> que las diferencias entre los dos métodos no son importantes.

Sí existe concordancia entre algunos autores <sup>(99,100,101)</sup> que ven relación entre las complicaciones infecciosas y la necesidad transfusional. Los pacientes no transfundidos se infectan con menos frecuencia que los transfundidos. Otros autores también describen relación entre infecciones y número de unidades transfundidas. <sup>(99,101)</sup> Sin duda la situación clínica del enfermo y otros factores clínicos y quirúrgicos pero también la ruptura de los mecanismos de adaptación que el paciente tiene frente a la enfermedad cuando son transfundidos y que contribuyen al desarrollo de una infección.

Las bacterias requieren hierro para su crecimiento, se ha descrito la relación entre los niveles de hierro y el riesgo de padecer infecciones. Los pacientes con enfermedades graves disminuyen la síntesis de eritropoyetina como un componente no específico de la inmunidad. Durante la sepsis los niveles séricos de hierro también protegen al huésped contra el daño producido por la catalización del hierro oxidado, la anemia también es un mecanismo de adaptación frente a la sepsis. La administración de hematíes durante la transfusión puede romper estos mecanismos y contribuir al acumulo de hierro. Este puede ser el mecanismo en los enfermos poli transfundidos pero no el único ya que la relación entre infecciones y numero de unidades transfundidas no es observada en todos los estudios. <sup>(99,100,101)</sup> No se observa un mayor efecto protector, descrito por otros autores. <sup>(105)</sup> en los pacientes a los que se les realiza una intervención cardiaca que a los que se les realiza una cirugía gastrointestinal y colorrectal justificado por las mayores necesidades transfusionales de los primeros añadido a la activación del sistema inflamatorio causado por la anastomosis cardiopulmonar.

Un tiempo de almacenamiento de los concentrados de hematíes superior a quince días se ha demostrado de importancia ya que se produce una liberación de sustancias activadoras del sistema inflamatorio, este es un parámetro que algunos autores han controlan tanto en el grupo intervención como en el control. <sup>(99,100,101,104)</sup>

### Estancia Hospitalaria

La reducción de la estancia hospitalaria transfundiendo hemoderivados filtrados prealmacenamiento no es suficiente argumento para justificar la leucorreducción universal. Excepto Van de Hilten <sup>(102)</sup> ninguno de los demás autores describen una reducción significativa ni de la estancia en las unidades de cuidados intensivos ni en la estancia hospitalaria global al menos en las cirugías analizadas en los trabajos. Wallis <sup>(100)</sup> describe una mayor estancia en los pacientes que reciben transfusión sin leucorreducir y que coincide con el grupo de pacientes que más infecciones sufren. Otros

parámetros como la necesidad de ventilación mecánica parece más determinante.

No hay datos sobre los gastos de otros recursos.

#### Recurrencia de enfermedad

Si se asume que el efecto de la inmunomodulación está mediado por leucocitos alogénicos, los pacientes que recibieran sangre sin leucorreducir deberían presentar más recidivas que los que la reciben reducida y esta comparación no es la que se produce en el ensayo analizado. No sería ético realizar estudios en los que no se administre transfusión a los pacientes si la necesitan, por ello solo es posible comparar diferentes productos sanguíneos.

Sólo un estudio analiza el fenómeno TRIM<sup>(99)</sup> en pacientes que recibieron sangre leucorreducida por filtración prealmacenamiento o byffy-coat sin encontrar evidencia de un efecto beneficioso de ninguno de los métodos y coincide con lo previamente descrito en estudios controlados<sup>(131,132,132,133)</sup> y metaanálisis<sup>(53,54)</sup> previos. Las necesidades transfusionales están en relación con la situación y severidad de la de la enfermedad, responsables a su vez de la recurrencia de la enfermedad.

Por otra parte el cáncer colorrectal, tal vez, no sea la entidad tumoral más indicada para el estudio de la recurrencia tumoral relacionada con cambios de la inmunomodulación por la transfusión alogénica, ya que, no se ha probado la existencia de una respuesta inmune específica de las células cancerígenas colorrectales,<sup>(135)</sup> aunque pueden generar células T citotóxicas, su relevancia en el crecimiento tumoral puede estar limitada por la pérdida de expresión de las moléculas HLA y de las moléculas de adhesión. La existencia de pocos trabajos que estudien la recurrencia de la enfermedad tumoral plantean la necesidad de realizar más estudios controlados en cánceres en los que en su patogenia participen virus inductores o alteraciones inmunológicas y con un diseño más complejo para poder realizar afirmaciones con mayor nivel de evidencia científica.

#### Mortalidad

La asociación entre la cantidad de leucocitos alogénicos transfundidos en los hemoderivados y un aumento de la mortalidad es limitada.

La transfusión contribuye a difundir un fenómeno inflamatorio que en principio es local y que tal vez, pueda influir en el padecimiento de una infección pero su relación con la mortalidad y/o el fallo multiórgano es más difícil de establecer ya que en términos absolutos los fallecimientos son un hecho muy reducido en la población de los estudios analizados.

Por otra parte, los datos obtenidos en pacientes sometidos a cirugía cardíaca no son aplicables a otro tipo de cirugía. La cirugía extracorpórea

empleada induce una respuesta inflamatoria difusa que puede predisponer a diferentes complicaciones. <sup>(136)</sup> Si la supresión de leucocitos eliminara este efecto, los resultados beneficiosos descritos por Van de Watering <sup>(105)</sup>, es previsible que no fueran identificados en otros tipos de cirugía. Otros mecanismos responsables de la mortalidad y diferentes de las infecciones postquirúrgicas son poco conocidos o definidos, probablemente porque el efecto de confusión de la relación entre severidad de la enfermedad y la transfusión, que es muy estrecha entre los pacientes que reciben múltiples transfusiones, no se conoce. <sup>(34, 105)</sup>

También se ha relacionado la transfusión alogénica con diferentes efectos adversos clínicos o fallo multiórgano pero esta relación no se confirma en los ensayos revisados ya que a los autores <sup>(101,102)</sup> les resulta difícil separar los efectos adversos de la transfusión de los efectos de los factores de confusión. <sup>(31)</sup> Únicamente Bilgin <sup>(101)</sup> establece en su análisis multivariable una clara relación entre el fallo multiórgano y politransfusión ; más de tres unidades según Van de Watering <sup>(99)</sup> y más de cuatro unidades según Bilgin <sup>(101)</sup>. En general, los pacientes que precisan altos requerimientos de concentrados de hematíes es posible que también necesiten otros hemoderivados a su vez portadores de leucocitos alogénicos, hecho no estudiado en detalle en los ensayos de esta revisión.

El almacenamiento superior a los quince días produce importantes cambios en los hematíes (disminución de la deformabilidad, pérdida de liberación de oxígeno en la microcirculación, alteración de los componentes enzimáticos, protéicos y lipídicos, aumento de la adhesividad a las células endoteliales, aumento de las membranas celulares, antígenos leucocitarios HLA-1, aumenta la microvesiculación, y hemólisis) pueden influir en la disminución del flujo tisular, del fallo del órgano y de la mortalidad. Todos los ensayos describen que se administraron en un tiempo inferior y se prepararon según la normativa vigente.

El único parámetro diferente entre los estudios en el análisis de la mortalidad ha sido el diferente tiempo de seguimiento elegido por los autores, analizan los fallecimientos durante el periodo de ingreso hospitalario, a los 30, 60, 90 o 64 meses y que puede actuar como sesgo de la población analizada.

Cuando la falta de exposición a la intervención no se considera en el planteamiento del estudio, el riesgo relativo de los resultados postoperatorios no reflejan la eficacia del tratamiento y dan una inadecuada información de la efectividad. La eficacia es una medida del resultado del beneficio de un tratamiento evaluado desde unas condiciones ideales y los beneficios observados deben poder transferirse a la población global. <sup>(136)</sup> El único estudio que contempla esta posibilidad es Wallis <sup>(100)</sup> y no existe variación de efecto con relación a los otros estudios en cuanto al comportamiento de

las reacciones adversas transfusionales a pacientes intervenidos quirúrgicamente, pero, se pone en evidencia la necesidad de reducir el número de leucocitos presentes en los hemoderivados (leucorreducción por filtración o buffy-coat) sin encontrar diferencias entre los métodos, planteando con ello la necesidad de toma de decisiones en función del coste económico.

Excepto dos trabajos <sup>(101,102)</sup> los demás han sido unicentro, esto ha podido influir en los resultados ya que las políticas hospitalarias, las individualidades de los servicios de cirugía, la heterogeneidad de los registros, los problemas de registro se controlan mejor que en los multicentro. Dentro de los estudios multicentro, estos factores también pueden actuar como factores de confusión en los hospitales que aportan un menor número de pacientes. No obstante en un estudio multicéntrico previo realizado en Canadá <sup>(41)</sup> tampoco encontraron diferencias.

Las nuevas tendencias médicas menos transfusionales, el avance técnico y tecnológico que permite un mejor control de la cirugía, la administración protocolizada de antibióticos profilácticos preoperatorios también han podido influir en los resultados descritos.

Los constituyentes específicos que regulan la inmunomodulación son desconocidos. La filtración prealmacenamiento parece reducir los efectos TRIM producidos por leucocitos inmunológicamente activos o por los modificadores de respuesta biológicos generados en los gránulos de los leucocitos y en los restos de membrana que se acumulan durante el almacenamiento. Ningún sistema de filtración puede eliminar los efectos mediados por los péptidos HLA solubles u otros mediadores solubles circulantes en el plasma alogénico. Esto permite explicar que las complicaciones derivadas de la transfusión alogénica no puedan eliminarse exclusivamente con un procedimiento de laboratorio.

## B. Infecciones víricas (Citomegalovirus y otros herpesvirus)

La eficacia de la administración de componentes sanguíneos seronegativos para CMV y componentes leucorreducidos para prevenir la transmisión del CMV en pacientes inmunocomprometidos se conoce desde los años 80. <sup>(58,59)</sup>

La implantación de la leucorreducción universal en algunos países planteaba la cuestión de si la eficacia de la administración de productos sanguíneos leucorreducidos con filtros prealmacenamiento sin cribaje para CMV era la misma que la de los hemoderivados seronegativos y si se podía

evitar la realización de dicho cribaje viral. Laupacis <sup>(60)</sup> en su informe y Vamvakas <sup>(59)</sup> en la revisión sistemática y meta-análisis publicada en 2005 concluyen que a pesar de los avances técnicos y tecnológicos en medicina transfusional que se han producido en la última década sigue existiendo riesgo de adquirir una infección por CMV a través de la transfusión de hemoderivados tanto si se administran productos sanguíneos seronegativos como leucorreducidos y que los componentes sanguíneos seronegativos son más eficaces que los leucorreducidos en la prevención de la infección por CMV fundamentalmente en pacientes sometidos aun trasplante alogénico de médula ósea.

En la actualidad el riesgo clínico de la infección por CMV en pacientes inmunocomprometidos no es tan grave como en el pasado. Son muchos menos los pacientes que desarrollan enfermedad o mueren por este motivo tal vez gracias a una monitorización más sensible y eficaz de la antigenemia del CMV (pp65) y a un tratamiento precoz con fármacos más activos (ganciclovir) y tal vez en un futuro esta política transfusional pueda cambiar.

Gran parte de los receptores de hemoderivados son seropositivos. Si su estado inmunológico es adecuado, el riesgo de reinfección o reactivación es bajo y si se produce suele ser un proceso autolimitado y de poca sintomatología. Se estima que la frecuencia de células mononucleares infectadas por CMV y capaces de producir reactivación de la infección en individuos sanos es de 0,01 – 0,12%. La reactivación del virus requiere una diferenciación celular específica y un estímulo alogénico. La baja incidencia de la infección y la poca morbilidad hace que la administración de componentes sanguíneos seguros de CMV no sea necesaria pero esto no es así de tajante en los pacientes inmunocomprometidos. <sup>(137)</sup>

El papel de la trasfusión alogénica como un estímulo de la reactivación vírica, la contribución de la inmunomodulación asociada a la reactivación del CMV y los efectos inmunomodulares propios de la transfusión pueden determinar importante morbimortalidad. Los leucocitos alogénicos pueden reactivar, *in vitro*, el HIV, efecto que no sucede con los hematíes y plaquetas. Estudios retrospectivos han sugerido que la transfusión de concentrados de hematíes a pacientes con HIV tiene un efecto adverso en la evolución de la enfermedad ya que pueden activar virus latentes incluyendo el CMV y acortar la vida del paciente. <sup>(138)</sup>

En este sentido están planteados los únicos ensayos clínicos recuperados en esta revisión. <sup>(118,119,120)</sup> Todos ellos realizaban el estudio en una población similar, pacientes con síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida con importante alteración del sistema inmune (bajo recuento de células CD4), seropositivos para CMV y con anemia y por lo tanto con necesidades transfusionales.

Ninguno de los tres autores han descrito una menor reactivación del CMV <sup>(118,119)</sup> ni de los otros herpesvirus <sup>(120)</sup> en los pacientes a los que se les administraban hemoconcentrados leucorreducidos con filtros prealmacenamiento o sin modificar.

El riesgo de transmisión de CMV por sangre de donantes seropositivos a receptores seropositivos es más difícil de detectar una infección mediada por transfusión ya que la seroconversión no se realiza. Estos pacientes pueden experimentar un incremento similar de anticuerpos CMV con transfusiones de donantes CMV seropositivos o seronegativos. <sup>(139)</sup> esto apoya el hecho de que las infecciones que aparecen después de la transfusión pueden ser reactivaciones o nuevas infecciones por una cepa diferente de CMV.

La leucorreducción no elimina el riesgo de exposición CMV de la sangre seropositiva, ni la posible adquisición de otras variantes de CMV que es frecuente en pacientes inmunocomprometidos <sup>(58)</sup>. Ni Collier <sup>(118)</sup> ni Drew <sup>(119)</sup> han incluido pacientes seronegativos, lo cual, no permite afirmar que los resultados hubieran sido diferentes de haberlo hecho.

Por otra parte se desconoce el número mínimo de leucocitos necesarios para producir alguna consecuencia inmunológica después de la transfusión. Si es bajo, el sistema de filtración ha podido influir pero no podemos conocer el efecto que los potentes antiretrovirales los antivirales como el ganciclovir empleados en la actualidad han ejercido o factores que dependen de la situación del donante (periodo ventana, situación de latencia, nivel de anticuerpos).

Colliers <sup>(118)</sup> y Drew <sup>(119)</sup> realizan un seguimiento semanal (durante cuatro semanas) después de la transfusión por técnicas de amplificación de DNA viral y no encuentran variaciones significativas entre los grupos de estudios sin conseguir poner en evidencia que la leucorreducción disminuya la reactivación del CMV. La misma conclusión realiza Amuth <sup>(120)</sup> en relación al HVB, HTLV I y II y HHV8 y HVC. El hecho de compartir vías comunes de infección entre HIV, HVC y HVB hacía esperar que si existía activación de alguno de ellos con la transfusión, pudiera producirse en varios de ellos. Únicamente encontró variaciones la infección por HVC y tuvieron más relación con el tratamiento antirretroviral que con las transfusiones ya que se produjeron en aquellos pacientes que iniciaron la terapia durante el periodo de estudio.

Posiblemente el estado inmunológico del paciente haya influido. El hecho de que los pacientes sean inmunocomprometidos con niveles muy bajos de CD4 impida una respuesta frente al estímulo inmune. Estudios recientes afirman que la transfusión alogénica aumenta la expresión de  $\beta$  citoquinas y otros factores solubles que pueden limitar la replicación del VIH y que tal vez sea el mismo mecanismo para otros virus y que en este

tipo de pacientes los leucocitos alogénicos trasfundidos puedan ejercer cierto papel protector. <sup>(140)</sup>

Asmuth <sup>(120)</sup> describe una seroprevalencia mayor del HTLV en pacientes infectados por HIV que la que se conoce en donantes sanos, diferente entre los distintos subgrupos de pacientes HIV positivos. Parece claro que no está en relación con los niveles de CD4 y que existen otros factores de riesgo. El HH8 es un herpes virus 2g cuya prevalencia en hombres homosexuales HIV positivos es 30% diferente también en otros subgrupos de pacientes y mucho más alta que en la población normal (5%-10). El virus aumenta el número de los polimorfonucleares de pacientes cuando disminuyen los CD4, la situación de inmunidad celular del individuo es importante para la replicación o prevención de la enfermedad. La perturbación de ésta por las citoquinas y por la aloinmunización podría influir en la activación viral. Este efecto no ha sido demostrado por el autor, no obstante el tamaño de la muestra era para poder detectar esta diferencia.

El tiempo de almacenamiento de los componentes sanguíneos conlleva destrucción celular, cambios de propiedades funcionales de los leucocitos, posible liberación de citoquinas y también de partículas virales con poder infectantes. El control de esta variable tanto por Colliers <sup>(118)</sup> como por Drew <sup>(119)</sup> han podido influir en los resultados.

Se han descrito casos de reinfección con una cepa diferente de CMV sobre todo en pacientes HIV esto no ha sido observado por Drew <sup>(119)</sup> que ha realizado el análisis del genoma vírico y en ningún caso cambió. La única limitación que se le puede atribuir es un periodo de seguimiento corto (14 días).

La activación viral puede diferir entre la primera y la última transfusión, pero Colliers <sup>(118)</sup> no ve este fenómeno en su población, tal vez influya el diferente riesgo de progresión de enfermedad de los pacientes considerados aunque los parámetros predictores fueron muy similares a los usados en la práctica clínica. Es el único autor que también estudia otros efectos adversos de la transfusión en los pacientes HIV y no describe un mayor porcentaje de fiebre no hemolítica, ni otros efectos TRIM como mayor número de infecciones hospitalarias, estancia hospitalaria más prolongada o mayor mortalidad.

Son necesarios estudios que comparen la leucorreducción frente a leucorreducción y componentes sanguíneos CMV negativos. Esto requeriría un estudio muy extenso con una población en la que sería necesario incluir un elevado número de pacientes para conseguir unos datos estadísticamente significativos y este tipo de ensayo clínico es prácticamente imposible de realizar.



# Análisis de impacto presupuestario

La Tabla 14 muestra la estimación del coste de la estrategia de LRU, que ascendería a 38.270.316 €. En el número de donaciones no se ha incluido el correspondiente a la Región de Murcia pues, al no seguir esta estrategia, no influye en el cálculo del impacto de un posible cambio hacia la LRS. Se ha supuesto que la proporción entre bolsas de doble filtro y de filtro único es de 9 a 1.

**Tabla 14. Leucorreducción Universal. Estimación de costes**

| Donaciones          | €/unidad* | Unidades  | Coste         |
|---------------------|-----------|-----------|---------------|
| <b>Doble filtro</b> | 25        | 1.423.276 | 35.581.905,00 |
| <b>Filtro único</b> | 17        | 158.142   | 2.688.410,60  |
| <b>TOTAL</b>        |           | 1.581.418 | 38.270.315,60 |

\* Fuente de los precios: Centro Regional de Transfusión Sanguínea de Sevilla y Huelva. Centro de Hemodonación de Murcia.

En las tablas 15 y 16, se estima el coste de la estrategia de LRS, suponiendo un 5% y un 10% de receptores para los que estaría indicada la leucorreducción. Se ha supuesto, al igual que en la estimación anterior, que la proporción entre bolsas de doble filtro y de filtro único es de 9 a 1. Los resultados muestran que el coste en el caso de un 5% de receptores ascendería a 9.174.359 euros, y a 10.705.725 euros en el caso de un 10% de receptores.

**Tabla 15. Leucorreducción Selectiva (5% de receptores). Estimación de costes**

| Donaciones                 |           | €/unidad       | Unidades  | Coste     |              |
|----------------------------|-----------|----------------|-----------|-----------|--------------|
| <b>Sin leucorreducción</b> | 1.502.347 | Plaquetas      | 4,81      | 1.352.112 | 6.503.660,60 |
|                            |           | Conc. Hematíes | 5,04      | 150.235   | 757.182,94   |
| <b>Leucorreducidas</b>     | 79.071    | Plaquetas      | 25        | 71.164    | 779.095,25   |
|                            |           | Conc. Hematíes | 17        | 7.907     | 134.420,53   |
| <b>TOTAL</b>               |           |                | 1.581.418 | 9.174.359 |              |

\* Fuente de los precios: Centro Regional de Transfusión Sanguínea de Sevilla y Huelva. Centro de Hemodonación de Murcia (Resolución de 30 de octubre de 2003 del Servicio Murciano de Salud. BOE núm 276 de 18 de noviembre de 2003.)

**Tabla 16. Leucorreducción Selectiva (10 % de receptores). Estimación de costes**

| Donaciones                 |           |                | €/unidad | Unidades  | Coste        |
|----------------------------|-----------|----------------|----------|-----------|--------------|
| <b>Sin leucorreducción</b> | 1.423.276 | Conc. Hematíes | 4,81     | 1.280.949 | 6.161.362,67 |
|                            |           | Plaquetas      | 5,04     | 142.328   | 717.331,20   |
| <b>Leucorreducidas</b>     | 158.142   | Plaquetas      | 25       | 142.328   | 3.558.190,50 |
|                            |           | Conc. Hematíes | 17       | 15.814    | 268.841,06   |
| <b>TOTAL</b>               |           |                |          | 1.581.418 | 10.705.725   |

\* Fuente de los precios: Centro Regional de Transfusión Sanguínea de Sevilla y Huelva. Centro de Hemodonación de Murcia (Resolución de 30 de octubre de 2003 del Servicio Murciano de Salud. BOE núm 276 de 18 de noviembre de 2003.)

Por tanto, el impacto de un cambio de estrategia a nivel nacional que implicase pasar de la aplicación de una leucorreducción universal a otra selectiva, supondría una disminución de los costes de adquisición de bolsas de hemoderivados entre 27.564.590 y 29.095.956 euros anuales, suponiendo, como se señaló anteriormente que no hay otros costes relevantes a considerar.

# Conclusiones

**1.** La implantación de la LRU no se ha realizado en función de la evidencia científica, es fundamentalmente una decisión basada en el principio de precaución ante riesgos.

**2.** La leucorreducción se ha convertido en una técnica establecida en la prevención de complicaciones específicas de la transfusión: reacción febril no hemolítica, aloinmunización HLA, transmisión de Citomegalovirus. Tras el entusiasmo inicial, los ensayos controlados muestran que la aplicación de esta tecnología de forma universal no muestra beneficios frente a la eliminación de la capa leucocitaria (buffy-coat) y a la filtración de forma selectiva.

**3.** La realización de LRU permite conseguir una reducción del número de casos de reacción febril no hemolítica transfusional pero no ha conseguido eliminar esta reacción adversa de forma completa.

**4.** No hay evidencia sobre posibles diferencias en el desarrollo de aloinmunización frente a los diferentes componentes sanguíneos con la LRU y otras forma de reducción de leucocitos.

**5.** La reducción de leucocitos de los hemoderivado contribuye a la disminución del número de infecciones en pacientes sometidos a cirugía cardíaca y cirugía oncológica gastrointestinal pero no a su desaparición. Es beneficioso reducir el número de leucocitos presentes en los hemoderivados pero no hay diferencias significativas entre leucorreducción con filtración prealmacenamiento o leucorreducción con buffy-coat.

**6.** Los estudios recuperados no muestran diferencias significativas en la existencia de un incremento de la mortalidad, un incremento de las complicaciones relacionadas con el cáncer, un aumento de las recurrencias de la enfermedad o muerte relaciona con el cáncer al aplicar leucorreducción prealmacenamiento o reducción con buffy-coat en los pacientes que son sometidos a una cirugía de reconstrucción cardíaca o cirugía gastrointestinal.

**7.** La LRU no es más eficaz que la administración de hemoderivados seronegativos en evitar la transmisión del Citomegalovirus. Tampoco influye de forma significativa sobre la activación de este virus en pacientes que reciben componentes sanguíneos.

**8.** Los nuevos conocimientos sobre la fisiopatología de las enfermedades causadas por priones no justifica la LRU como medida preventiva.

**9.** El impacto de un cambio de estrategia a nivel nacional que implicase pasar de la aplicación de una leucorreducción universal a otra selectiva, supondría una disminución de los costes de adquisición de bolsas de hemoderivados entre 27.564.590 y 29.095.956 euros anuales.

# Recomendaciones

Puesto que no existe evidencia científica que justifique la leucorreducción universal de todos componentes sanguíneos y que no aporta beneficios sobre otras formas de reducción de leucocitos ya existentes (eliminación de la capa leucocitaria y/o filtración selectiva) parece razonable sustituirla y dedicar el esfuerzo técnico y económico que conlleva su realización a la mejora de otros aspectos de la medicina transfusional y a la incorporación de nueva tecnología .



# Referencias

1. Cleemput I, LeysM, Ramaekers D, Bonneus L. Balancing evidence and public opinion in health technology assessments: the case of leukoreduction. *Int J Technol Assess Health Care*. 2006.22 :403 -7.
2. Chapman JF, Forman K, Kelsey P, Knowles SM, Murphy LM, Williamson LM. Guidelines on the clinical use of leucocyte depleted blood components. *Transfus Med*. 1998.8: 59-71.
3. Angelbeck JH, Ortolano GA. Universal leukocyte reduction: Is it appropriate medical practice or not?. *J Infus Nurs*.2005. 28:273-81.
4. Ratko TA, Cummings JP, Oberman HA, Crookston KP, DeChristopher PJ, Eastlund DT et al. Evidence-based recommendations for the use of WBC-reduced cellular blood components. *Transfusion*. 2001. 4:1310-9.
5. Goudnough LT, Shader A, Brecher ME. Transfusion medicine: looking to the future. *Lancet*. 2003. 361:161-69.
6. Roddie PH, Turner ML, Williamson LM. Leucocyte depletion of blood components. *Blood Rev*. 2000.14 :145 - 56.
7. Karger R, Kretschmer V. Inline-filtration. *Transf Apher Sci*. 2002. 27:137-152.
8. Sweeney JD. Universal leukoreduction of cellular blood components in 2001? Yes. *Am J Clin Pathol*. 2001.115:666-73.
9. Strumper-Groves D. Perioperative blood transfusion and outcome. *Curr Op Anaesthes*. 2006.19:198 - 206.
10. Álvarez M, Gonzalez R, Hernandez JM. Residual risk of transfusion transmitted viral infections in Spain. 1997-2002 and impact of nucleic acid testing. *Euro Surveill*. 2005 10:20-22.
11. Dzik W, Corwin H, Goodnough LT, Higgs M, Kaplan H, Murphy M, Ness P, Shulman I, Yomtovian. Patient safety and blood transfusion: new solutions. *Trns Med Rev*.2003.17:169-80.
12. Meyer TPH; Zehnter I, Hofmann B, Zaisserer J, Burkhart J, RappS, Weinauer F, Schmitz J, Illert WE. Filter buffy-coats (FBC). A source of peripheral blood leukocytes recovered from leukocyte depletion filters. *J Immunol Meth*. 2005. 307: 105 - 66.

13. Bravo-Lindoro AG. Leucorreducción.¿Para que? ¿Cuándo? ¿Cómo?. Gac Med Mex. 2002. 138:s40 - s43.
14. Paunovic D, van der Meer P, Kjeldsen-Kragh J, Kekomaki R, Larsson S, Greppi N et al. Multicenter evaluation of a whole-blood filter that saves platelets. Transfusion. 2004. 44:1197 -1203.
15. Seghatchian MJ. Update on leucocyte depleted blood components. Components SIG Satellite Symposium in conjunction with Annual Scientific Meeting of the British Society for haematology in Association with British Blood Transfusion Society, Bournemouth, UK. 1993 21:1-11.
16. Gibis B, Baladi JF. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Leukoreduction: the techniques used, their effectiveness and cost. 1998. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA).
17. Caplan AL. Universal WBC reduction. Transfusion.2001.41:1190-1191.
18. Thurer RL; Luban NLC; AuBuchon JP. Universal WBC reduction. Transfusion. 2000. 6:751-2.
19. Real Decreto 1088/2005 de 16 septiembre por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión. BOE número 225 de 20 de septiembre 2005, páginas: 31288-31304.
20. Directiva Europea 2004/33/CE de la Comisión de 22 de marzo 2004. por la que se aplica la Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que se refiere a determinados requisitos técnicos de la sangre y los componentes sanguíneos. DO L 91de 30.3.2004 p 25.
21. Wortham ST, ortolano GA, Wenz B. A brief history of blood filtration: clot screams, microaggregate removal, and leukocyte reduction. Transfus Med Rev. 2003. 17:216-222.
22. Ortolano GA, Russel RL, Angelveck JA, Schaffer J, Wenz B. Contamination control in nursing with filtration:Part 2. Emerging rationale for bedside (final) filtration of prestorage leukocyte reduced blood products. J Infus Nurs. 2004. 27 : 157-165.
23. Heddle NM. Universal leukoreduction and acute transfusion reactions: putting the puzzle together. Transfusion.2004. 44:1-4.
24. Chambers LA; Kruskall MS, Pacini DG, Donovan LM. Febrile reactions after platelet transfusion: the effect of single versus multiple donors. Transfusion. 1990. 30: 219-21.



25. Heddle NM, Klama L, Singer J et al. The role of the plasma from platelet concentrates in transfusion reactions. *N Engl J Med.* 1994. 331:625-628.
26. Federowicz I, Barret BB, Andersen JW, et al. Characterization of reactions after transfusion of cellular blood components that are white cell reduced before storage. *Transfusion.* 1996.36:21-28.
27. Patterson BJ, Freedman J, Blanchette V, Sher G, Pinkerton P, Hannanch B, et al. Effect of premedication guidelines and leukoreduction on the rate of febrile non haemolytic platelet transfusion reactions. *Transfus Med.* 2000. 10: 199-206.
28. Heddle NM. The efficacy of leukodepletion to improve platelet transfusion response: A critical appraisal of clinical studies. *Transfus Med Rev.* 1994. 8:15-28.
29. Higgins VL. Leukocyte reduced blood components: patient benefits and practical applications. *Oncol Nurs Forum.* 1996. 23: 6559-669.
30. Doughty HA, Murphy MF, Metcalfe P, Rohatiner AZ, Lister TA, Waters AH. Relative importance of immune and non-immune causes of platelet refractoriness. *Vox Sang.* 1994.66 :200 - 205.
31. Blajchman MA, Bardossy L, Carmen RA ; Goldman M, Heddle NM, Singal DP. An animal model of allogeneic donor platelet refractoriness: The effect of the time of leukodepletion. *Blood.* 1992. 79: 1371-75.
32. Brand A, van de Watering LM, Claas FH. Clinical significance of leukoreduction of blood components. *Vox Sang.* 2000.78 Suppl 2 :227-9.
33. Dellinger EP, Anaya DA. Infectious and immunologic consequences of blood transfusion. *Crit Care.* 2004. 8 Suppl 2:S18-23.
34. Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion associated immunomodulation: fact or fiction?. *Blood.* 2001. 97:1180 -1195.
35. Blajchman MA. Immunomodulation and blood transfusion. *Am J Therap.* 2002.9: 389 - 95.
36. Opelz G, Sengar DP, Mickey MR, Terasaki PI. Effects of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc.* 1973. 5: 253 - 9.
37. Gantt G. Red blood cells for cancer patients. *Lancet.* 1981. 2 : 363.
38. Vamvakas EC. Pneumonia as a complication of blood product transfusion in the critically ill: Transfusion related immunomodulation (TRIM). *Crit Care Med.* 2006. 34:151-159.

39. Dzik WH. Leukoreduction of blood components. *Curr Opin Hematol.* 2002. 9 : 521 - 526.
40. Llewelyn CA, Taylor RS, Todd AAM, Stevens W, Murphy MF, Williamson LM. The effect of universal leukoreduction on postoperative infections and length of hospital stay in elective orthopedic and cardiac surgery. *Transfusion.* 2004.44:489-500.
41. Hebert PC, Fergusson D, Blajchman MA, Wells GA, Kmetz A, Coyle D et al. Clinical outcomes following institution of the Canadian universal leukoreduction program for red blood cell transfusions. *JAMA.* 2003. 289:1941-1949.
42. Williamson LM, Murphy MF, Llewelyn C, Todd A, Taylor R, Stevens W. Leucocyte depleted blood in prevention of post operative infections following elective orthopaedic and cardiac procedures. *Vox Sang.* 2002. 83:457-460.
43. Baron JF, Gourdin M, Bertrand M, Mercadier A, Delort J, Kieffer E, Coriat P. The effect of universal leukodepletion of packed red blood cells on postoperative infections in high risk patients undergoing abdominal aortic surgery. *Anesth Analg.* 2002. 94: 529-37.
44. van de Watering L. Effects of leukocyte depletion of blood transfusions on postoperative complications. *Perfusion.* 2001. 16 Suppl:57-60.
45. Miholic J, Hudec M, Domanig E. Risk factors for severe bacterial infections after valve replacement and aortocoronary bypass operations: an analysis of 246 cases by logistic regression. *Ann Thorac Surg.* 1985. 40:224-8.
46. Maetani S, Nishikawa T, Tobe T, Hirakawa A. Role of blood transfusion in organ system failure following major abdominal surgery. *Ann Surg.* 1986. 203: 275-81.
47. Murphy PJ, Connery C, Hicks GL, Blumberg N. Homologous blood transfusion as a risk factor for postoperative infection after coronary artery bypass graft operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992. 104: 1092-9.
48. Fernandez MC, Gottlieb M, Menitove JA: Blood transfusion and postoperative infection in orthopaedic patients. *Transfusion.* 1992. 32: 318-22.
49. Ford CD, VanMoorleghe G, Menlove RL. Blood transfusion and postoperative wound infection. *Surgery.* 1993. 113: 603-7.
50. Heiss NM, Mempel W, Delanoff C. Blood transfusion modulated tumor recurrence: first results of a randomised study of autologous

- versus allogeneic blood transfusion in colorectal cancer surgery. *J Clin Oncol.* 1994. 12 : 1859 - 1867.
51. Buch ORC, Hop WCJ, Van Papendrecht MAWH: Blood transfusion and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J med* 1993. 328: 1372- 76.
  52. Houbiers JGA, Brand A, van de Watering LM. Randomized controlled trial comparing transfusion of leucocyte depleted or buffy coat depleted blood in surgery for colorectal cancer. *Lancet.* 1994. 344: 573-578.
  53. Vamvakas E. Transfusion associated cancer recurrence and infection: meta-analysis of the randomised controlled clinical trials. *Transfusion.* 1996. 36: 175-86.
  54. McAlister FA, Clarck HD, Wells PS, Laupacis A. Perioperative allogeneic blood transfusion does not cause adverse sequelae in patients with cancer: a meta-analysis of unconfounded studies. *Br J Surg.* 1998. 85: 171-78.
  55. Blajchman MA, Goldman M, Freedman JJ, Sher GD. Proceedings of a consensus conference: prevention of post-transfusion CMV in the era of universal leukoreduction. *Transfus Med Rev.* 2001.15:1-20.
  56. Preiksaitis JK, Sandhu J, Strautman M. The risk of transfusion-acquired CMV infection in seronegative solid-organ transplant recipients receiving non-WBC-reduced blood components not screened for CMV antibody (1984 to 1996): experience at a single Canadian Center. *Transfusion.* 2002.42:396-402.
  57. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers MH et al . A comparison of filtered leukocyte reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegativa blood products for the prevention of transfusion associated CMV infection after marrow transplant. *Blood.* 1995. 86: 3598-3606.
  58. Nichols WG, Price TH, Gooley T et al. Transfusion transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoreduced blod products. *Blood.* 2003. 101: 4195 - 4200.
  59. Vamvakas EC. Is white blood cell reduction equivalent to antibody screening in preventing transmission of cytomegalovirus by transfusion? A review of the literature and meta-analysis. *Transfus Med Rev.* 2005. 19:181-199.
  60. Laupacis A, Brown J, Costello B, Delage G, Freedman J, Hume H et al. Prevention of posttransfusion CMV in the era of universal WBC reduction: a consensus statement. *Transfusion.* 2001. 41: 560 -9.

61. Alfieri C, Tanner J, Carpentier L, Perpete C, Svoie A, Paradis K . Epstein var virus transmission from a blood donor to an organ transplant recipient with recovery of the same virus strain from the recipient's blood and oropharynx. *Blood*. 1996. 87:812-7.
62. Figueroa DR. Risk of transmisión of infectious diseases by transfusion. *Ginecol Obstet mex*. 1998. 66: 277-83.
63. Sandler SG, Yu H, Rassai N. Risks of blod transfusion and their prevention. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2003. 1:307-13.
64. Cleemput I, Ramaekers D, Leys M, Bonneux L. Leucoreduction. Une mesure envisageable dans le cadre de la politique nationale de sécurité des transfusions sanguines. Bruxelles : Centre fédérale d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2004.
65. Blajchman MA, Ali AM, Bacteria in the blood supply: an overlooked issue in transfusion medicine. En: nance SH. Editor *Blood safety : currente challenges*. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks. 1992: 213-28.
66. Prowse CV. Leucodepletion, bacterial testing and pathogen removal update and position for Scotland: april2001. *Transfus Apher Sci*.2001.25 :217-18.
67. Perrota PL, Snyder EL. Non- infectious complications of transfusion therapy. *Blood Rev*. 2001. 15: 69-83.
68. Blajchman MA, Goldman M, Baeza F. Improving the Bacteriological Safety of Platelet Transfusions. *Transfus Med Rev* 2004.18:11-24.
69. Busch MO, Kleiman SH, Jackson B, Stramer SL, Hewlett I, Preston S. Committee report. Nucleic acid amplification testing of bolood donors for transfusion transmitted infectious diseases: Report of the Interorganizational Task Force on Nucleic Acid Amplification Testintg of Blodd Donors. *Transfusion*. 2000. 40:143-59.
70. Vamvacas EC. Assesment of the risk of transfusion transmitted viral infections. *Evidence Based Practice of Transfusion Medicine*. Meryland: AABB Press. 2001. p: 101-20.
71. Sauleda S, Hernández JM, Virus emergentes en la transfusión. XII Congreso Nacional de la SETS. Santander. 2001.
72. Murphy MF. New variant Creutzfeldt-Jakob Disease (nvCJD): The risk of transmission by blood transfusion and the potencial benefit of leucocyte reduction of blood components. *Transfus Med Rev*. 1999.13:75-83.

73. Ludlam CA, Turner ML. Managing the risk of transmission of variant Creutzfeldt Jacob disease by blood products. *Br J Haematol.* 2005. 132: 13-24.
74. St Romaine C, Hazlehurst G, Jewell AP. Leucodepletion for transmissible spongiform encephalopathies. *Br J Biomed Sci.* 2004. 61:48-54.
75. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RSG, Amar K, Couesens S, Mackenzie J, Will RG: possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet.* 2004. 363:417-21.
76. Peden AH, Head MW, Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW: Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet.* 2004. 364: 527- 29.
77. Saunders C, Herbert P, Rowe G, Hayward M, Wilkins K, Milligan J et al. In-vitro evaluation of the PALL Leukotrap affinity prion reduction filter as a secondary device following primary leucoreduction. *Vox Sang.* 2005. 89:220-228.
78. Vamvakas EC, Blajchman MA. Universal WBC reduction: The case for and against. *Transfusion.* 2001. 41:691-712.
79. Goudnough LT. Universal leukoreduction of cellular blood components in 2001?. *Am J Clin Pathol.* 2001. 115:674-77.
80. Corwin HL, AuBuchon JP. Is leukoreduction of blood components for everyone?. *JAMA.* 2003. 289:1993-95.
81. Shapiro MJ. To filter blood or universal leukoreduction: what is the answer? *Crit Care.* 2004.8:s27-s30.
82. Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de enero de 2003 por la que se establecen normas de calidad y seguridad para la extracción, verificación tratamiento, almacenamiento y distribución de sangre humana y sus componentes y por la que se modifica la Directiva 2001/83/CE. DO. L33/30 de 8-2-2003.
83. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura [Internet]. Alicante: CASPe España, Coordinación General,. 2005. [consulta 14/05/2006].
84. RL:<http://www.redcaspe.org/herramientas/lectura/11economica.pdf> .
85. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomised clinical trials: is blinding necessary?. *Control Clin Trials* 1996. 17: 1-12.
86. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SING). Grading system for recommendations in evidence based clinical guidelines. Edimburgo. 2000.

87. Dzik WH, Anderson JK, O'Neill EM, Assmann SF, Kalish LA, Stowell CP. A prospective, randomized clinical trial of universal WBC reduction. *Transfusion*. 2002. 42:1114-22.
88. Lane TA, Gernsheimer T, Mohandas K, Assmann SF. Signs and symptoms associated with the transfusion of WBC-reduced RBCs and non-WBC-reduced RBCs in patients with anemia and HIV infection: results from the Viral Activation Transfusion Study. *Transfusion*. 2002. 42:265-74.
89. Uhlmann EJ, Isgriggs E, Wallhermfecht M, Goodnough LT. Prestorage universal WBC reduction of RBC units does not affect the incidence of transfusion reactions. *Transfusion*. 2001. 41:997-1000.
90. Ibojie J, Greiss MA, Urbaniak SJ. Limited efficacy of universal leukodepletion in reducing the incidence of febrile non haemolytic reactions in red cell transfusions. *Transfus Med*. 2002.12:181-85.
91. Yazer MH, Podlosky L, Clarke G, Nahirniak SM. The effect of prestorage WBC reduction on the rates of febrile non hemolytic transfusion reactions to platelet concentrates and RBC. *Transfusion*. 2004. 44:10-15.
92. Paglino JC, Pomper GJ, Fisch GS, Champion MH, Snyder EL. Reduction of febrile but not allergic reactions to RBCs and platelets after conversion to universal prestorage leukoreduction. *Transfusion*. 2004. 44:16-24.
93. King KE, Shirey RS, Thoman SK, Bensen-Kennedy D, Tanz WS, Ness PM. Universal leukoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to RBCs. *Transfusion*. 2004.44:25-29.
94. Pruss A, Kalus U, Radtke H, Koscielny J, Baumann-Baretti B, Balzer D, Dörner T, Salama A, Kiesewetter H. Universal leukodepletion of blood components results in a significant reduction of febrile non-hemolytic but not allergic transfusion reactions. *Transf Apher Sci*. 2004. 30 :41-46.
95. Van de Watering L, Hermans J, Witvliet M, Versteegh M, Brand A. HLA and RBC immunization after filtered and buffy coat-depleted blood transfusion in cardiac surgery: A randomized controlled trial. *Transfusion*. 2003. 43:765-71.
96. Vamvakas EC. Meta-analysis of randomized controlled trials of the efficacy of white cell reduction in preventing HLA-alloimmunization

and refractoriness to random-donor platelet transfusions. *Transfus Med Rev.*1998. 12:258-70.

97. Enright H, Davis K, Gernsheimer T, McCullough JJ, Woodson R, Slichter SJ. Factors influencing moderate to severe reactions to PLT transfusions: experience of the TRAP multicenter clinical trial. *Transfusion.* 2003. 43:1545-52.
98. Schonewille H, Brand A. Alloimmunization to red blood cell antigens after universal leucodepletion. A regional multicentre retrospective study. *Br J Haematol.* 2005. 129:151-56.
99. Blumberg N, Heal JM, Gettings KF. WBC reduction of RBC transfusions is associated with a decreased incidence of RBC alloimmunization. *Transfusion.* 2003. 43:945-52.
100. Van de Watering LM, Hermans J, Houbiers JG, van den Broek PJ, Bouter H, Boer F et al. Beneficial effects of leukocyte depletion of transfused blood on postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Circulation.*1998. 97:562-68.
101. Wallis JP, Chapman CE, Orr KE, Clark SC, Forty JR. Effect of WBC reduction of transfused RBCs on postoperative infection rates in cardiac surgery. *Transfusion.* 2002.42:1127-34.
102. Bilgin YM, van de Watering LM, Eijnsman L, Versteegh MI, Brand R, van Oers MH et al. Double-blind, randomized controlled trial on the effect of leukocyte-depleted erythrocyte transfusions in cardiac valve surgery. *Circulation.* 2004. 109:2755-60.
103. Van Hilten JA, van de Watering LM, van Bockel JH, van de Velde CJ, Kievit J, Brand R et al. Effects of transfusion with red cells filtered to remove leucocytes: randomised controlled trial in patients undergoing major surgery. *BMJ.* 2004.328:1281-89.
104. Connery CP, Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, Hillel Z, Rahman FG, Katritsis D et al. Does leukofiltration reduce pulmonary infections in CABG patients? A prospective, randomized study with early results and mid-term survival. *Acta Cardiol.*2005. 60:285-93.
105. Titlestad IL, Ebbesen LS, Ainsworth AP, Lillevang ST, Qvist N, Georgsen J. Leukocyte-depletion of blood components does not significantly reduce the risk of infectious complications. Results of a double-blinded, randomized study. *Int J Colorectal Dis.* 2001.16:147-53.

106. Van de Watering LMG, Brand A, Houbiers JGA, Kranenbarg WMK, Hermans J, Van de Velde CJH. Perioperative blood transfusions, with or without allogeneic leucocytes, relate to survival, not to cancer recurrence. *Br J Surg.* 2001.88:267-72.
107. Brand A, van de Watering. Clinical significance of leukoreduction of blood components. *Vox Sang.* 2000.78:227-29.
108. Vamvakas EC. Meta-analysis of randomized controlled trials investigating the risk of postoperative infection in association with white blood cell-containing allogeneic blood transfusion: the effects of the type of transfused red blood cell product and surgical setting. *Transfus Med Rev.*2002. 16:304-14.
109. Fergusson D, Khanna MP, Tinmouth A, Hebert PC. Transfusion of leukoreduced red blood cells may decrease postoperative infections: Two meta-analyses of randomized controlled trials. *Can J Anesth.*2004.1:417-25.
110. Van de Watering Effects of leukocyte depletion of blood transfusions on postoperative complications. *Perfusion.* 2001.16:57-60.
111. Blajchman MA. Immunomodulation and blood transfusion. *Am J Therap.* 2002.9:389-95.
112. Blumberg N, Heal JM. Transfusion immunomodulation and leukoreduction. *Probl Gen Surg.* 2000. 17:7-17.
113. Silliman CC, Moore EE, Johnson JL, Gonzalez RJ, Biffi WL. Transfusion of the injured patient: proceed with caution. *Shock.* 2004. 21:291-99.
114. Blajchman MA. Transfusion immunomodulation or TRIM: What does it mean clinically? *Hematology.* 2005. 10:208-14.
115. Van Hulst M, Bilgin YM, van de Watering LM, de Vries R, van Oers MH, Brand A et al. Cost-effectiveness of leucocyte-depleted erythrocyte transfusion in cardiac valve surgery. *Transfus Med.* 2005.15:209-17.
116. Strumper-Groves D. Perioperative blood transfusion and outcome. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006. 19 :198-206.
117. Vamvakas EC. Is white blood cell reduction equivalent to antibody screening in preventing transmission of cytomegalovirus by transfusion? A review of the literature and meta-analysis. *Transfus Med Rev.* 2005. 19:181-99.
118. Tartter PI, Mohandas K, Azar P, Endres J, Kaplan J, Spivack M. Randomized trial comparing packed red cell blood transfusion with



- and without leukocyte depletion for gastrointestinal surgery. *Am J Surg.* 1998. 176:462-66.
119. Collier AC, Kalish LA, Busch MP, Gernsheimer T, Assmann SF, Lane TA et al. Leukocyte-reduced red blood cell transfusions in patients with anaemia and human immunodeficiency virus infection. The viral activation transfusion study: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2001. 285:1592-1601.
  120. Drew WL, Chou S, Mohr BA, Assmann SF, Miner RC, Laycock ME et al. Absence of activation of CMV by blood transfusion to HIV-infected, CMV-seropositive patients. *Transfusion.* 2003.43:1351-57.
  121. Asmuth DM, Kalish LA, Laycock ME, Murphy EL, Mohr BA, Lee TH et al. Absence of HBV and HCV, HTLV-I and -II, and human herpes virus-8 activation after allogeneic RBC transfusion in patients with advanced HIV-1 infection. *Transfusion.* 2003. 43:451-58.
  122. Ljungman P. Risk of cytomegalovirus transmission by blood products to immunocompromised patients and means for reduction. *Br J Haematol.* 2004. 125:107-116.
  123. Ronghe MD, Foot ABM, Cornish JM, Steward CG, Carrington D, Goulden N et al. The impact of transfusion of leucodepleted platelet concentrates on cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2002; 118:1124-27.
  124. Narvios AB, de Lima M, Shah H, Lichtiger B. Transfusion of leukoreduced cellular blood components from cytomegalovirus-unscreened donors in allogeneic hematopoietic transplant recipients: Analysis of 72 recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2005.36:499-501.
  125. Nichols WG, Price TH, Gooley T, Corey L, Boeckh M. Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoreduced blood products. *Blood.* 2003. 101:4195-4200.
  126. Roback JD. CMV and blood transfusions. *Rev Med Virol.* 2002.12:211-19.
  127. Butt NM, Clark RE. High frequency of positive surveillance for cytomegalovirus (CMV) by PCR in allograft recipients at low risk of CMV. *Bone Marrow Transplant.* 2001. 27:615-19.
  128. Venters GA. New variant Creutzfeldt Jakobs disease: the epidemic that never was. *BMJ.* 2001.323:858-61.
  129. Heddle NM, Klama LN, Griffith L. A prospective study to identify risk factors associated with acute reactions to platelet and red cells transfusions. *Transfusion.* 1993. 33: 794-97.

130. Heddle NM. Febrile non-haemolytic transfusion reactions to platelets. *Curr Opin Hematol.* 1995. 2: 478-83.
131. Faucher R, Genetet B, Gueguen M et al. Transfusion therapy and HLA antibody response in patients undergoing open heart surgery. *Transfusion.* 1982.22:320-22.
132. Gleichman H, Breiniger J. Over 95 per cent sensitisation against allogeneic leucocytes following single massive blood transfusion. *Vox Sang.* 1975. 28:66-73.
133. Mincheff M. Changes in donor leukocytes during blood storage: implications on post-transfusion immunomodulation and transfusion associated GVHD. *Vox Sang.* 1998. 74 (Suppl 2) :189-200.
134. Fluit CR, Kunts VA, Drenthe-Schonk AM: Incidence of red cell antibodies after multiple blood transfusion. *Transfusion.* 1990. 30:532-35.
135. Winters JL, Pineda AA, Gordon LD. RBC alloantibody specificity and antigen potency in Olmsted County, Minnesota. *Transfusion.* 2001. 41:1413-20.
136. Buch ORC, Hop WCJ, Maruquer RL. Autologous blood and infections after colorectal surgery. *Lancet.* 1994. 343:668-69.
137. Busch ORC, Hop WCJ, van Papendrecht MAWH. Blood transfusion and colorectal cancer. *N Engl J med.* 1993. 328: 1372-76.
138. Preiksaitis JK. The cytomegalovirus-"safe" blood product: is leukoreduction equivalent to antibody screening? *Transfus Med Rev.* 2000. 14(2):112-36.
139. Buch MP, Lee TH, Heitman J. Allogeneic leukocytes but not therapeutic blood elements induce reactivation and dissemination of latent human immunodeficiency virus type 1 infection. *Blood.* 1992. 80:2128-35.
140. Adler SP, Baggett J, McVoy M. Transfusion associated cytomegalovirus infections in seropositive cardiac surgery patients. *Lancet* 1985. 2: 743-47.
141. Wang Y, Tao L, Mitchell E. Alloimmunization elicits DC8+ T cell-derived chemokines, HIV suppressor factors and resistance to HIV infection in women. *Nat Med.* 1999. 5: 1004-9.

# Anexos

## Anexo 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica

### *MEDLINE*

|      |                                                                                                                                                                                     |           |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| #1.  | blood transfusion/ or exp blood component transfusion/                                                                                                                              | (47949)   |
| #2.  | blood transfusion.mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]                                                                                                                                       | (51211)   |
| #3.  | exp Leukocyte Reduction Procedures/                                                                                                                                                 | (2911)    |
| #4.  | (Leu?oreduc\$ or leu?deplec\$ or leu?ofilt\$ or WBC reduc\$<br>or white blood cell reduc\$ or (leu?ocyte adj1 remov\$) or<br>(leu?ocyte adj1 deplec\$)).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw] | (716)     |
| #5.  | Filt\$4.ti,ab.                                                                                                                                                                      | (54693)   |
| #6.  | 3 or 4 or 5                                                                                                                                                                         | (57641)   |
| #7.  | (1 or 2) and 6                                                                                                                                                                      | (1416)    |
| #8.  | *cytapheresis/ or *plateletpheresis/                                                                                                                                                | (825)     |
| #9.  | 7 not 8                                                                                                                                                                             | (1346)    |
| #10. | exp leukocyte transfusion/ or exp blood transfusion,<br>autologous/ or exp blood transfusion, intrauterine/<br>or exp plasma exchange/                                              | (14446)   |
| #11. | 9 not 10                                                                                                                                                                            | (1010)    |
| #12. | (randomized-controlled-trial or controlled clinical trial<br>or clinical-trial).pt.                                                                                                 | (472134)  |
| #13. | "Randomized-Controlled-Trials"/                                                                                                                                                     | (48065)   |
| #14. | Random Allocation/ or Placebos/                                                                                                                                                     | (83493)   |
| #15. | Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/                                                                                                                                        | (101021)  |
| #16. | exp Clinical Trials/                                                                                                                                                                | (194519)  |
| #17. | (clin\$ adj trial\$).ti,ab                                                                                                                                                          | (110083)  |
| #18. | (singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or trip\$) adj<br>(blind\$ or mask\$).ti,ab.                                                                                                         | (88732)   |
| #19. | (random\$ or placebo\$).ti,ab.                                                                                                                                                      | (432384)  |
| #20. | exp Research Design/                                                                                                                                                                | (217182)  |
| #21. | exp Evaluation Studies/                                                                                                                                                             | (596529)  |
| #22. | exp Epidemiologic-studies/                                                                                                                                                          | (944594)  |
| #23. | Follow-Up Studies/                                                                                                                                                                  | (339286)  |
| #24. | Prospective Studies/                                                                                                                                                                | (219362)  |
| #25. | exp Risk/                                                                                                                                                                           | (463229)  |
| #26. | exp Cohort Studies/                                                                                                                                                                 | (608662)  |
| #27. | (comparative-study or control\$ or prospectiv\$ or<br>volunteer\$).ti,ab                                                                                                            | (1842708) |

|      |                                                                                                                   |           |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| #28. | (ODDS and RATIO\$).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]                                                                    | (69374)   |
| #29. | (RELATIVE and RISK\$).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]                                                                 | (57200)   |
| #30. | (CASE and CONTROL\$).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]                                                                  | (183307)  |
| #31. | 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or<br>22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 | (3532567) |
| #32. | limit 31 to humans]                                                                                               | (2758508) |
| #33. | limit 31 to animals                                                                                               | (771141)  |
| #34. | 33 not 32                                                                                                         | (577761)  |
| #35. | 31 not 34                                                                                                         | (2954806) |
| #36. | 11 and 35                                                                                                         | (404)     |
| #37. | exp meta-analysis/                                                                                                | (7349)    |
| #38. | META-ANALYSIS.mp.                                                                                                 | (24941)   |
| #39. | (meta-anal\$ or metaanal\$).ti.                                                                                   | (8530)    |
| #40. | (meta adj1 anal\$).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]                                                                    | (26831)   |
| #41. | META-ANALYSIS.pt.                                                                                                 | (14237)   |
| #42. | TECHNICAL-REPORT.pt.                                                                                              | (1531)    |
| #43. | "Review Literature"/                                                                                              | (1761)    |
| #44. | (systematic adj1 (review\$ or overview)).ti.                                                                      | (5907)    |
| #45. | REVIEW.pt. and (search\$ or handsearch or inclusion criteri\$ or exclusion<br>criteri\$).mp.                      | (30073)   |
| #46. | (review adj3 literature).ti.                                                                                      | (42804)   |
| #47. | (report and (case\$ or patient\$)).ti.                                                                            | (165460)  |
| #48. | 46 not 47                                                                                                         | (20862)   |
| #49. | letter.pt.                                                                                                        | (588153)  |
| #50. | "Historical Article [Publication Type]"/                                                                          | (233379)  |
| #51. | (review adj \$case\$).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw]                                                                 | (250)     |
| #52. | 49 or 50 or 51                                                                                                    | (816936)  |
| #53. | 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 43 or 44 or 48                                                                      | (51807)   |
| #54. | 53 not 52                                                                                                         | (49701)   |
| #55. | 11 and 54                                                                                                         | (7)       |
| #56. | 36 or 55                                                                                                          | (404)     |
| #57. | limit 56 to yr="1998 - 2006"                                                                                      | (238)     |
| #58. | Excluyendo duplicados                                                                                             | (221)     |

### *EMBASE*

|     |                                                                               |          |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------|----------|
| #1. | 'blood-component-transfusion'/de                                              | (1.535)  |
| #3. | 'blood *1 transfusion' OR 'rbc *1 transfusion' OR 'rbcs<br>*1 transfusion':ab | (65.810) |
| #4. | (blood OR rbc*) AND 'transfusion':ti                                          | (17.414) |
| #6. | 'blood transfusion'/exp/mj                                                    | (41.685) |
| #7. | 'blood transfusion reaction'/exp                                              | (1.950)  |
| #8. | #1 OR #3 OR #4 OR #6 OR #7                                                    | (85.707) |

|      |                                                                                                                                                                                                                                                               |              |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| #9.  | 'leukocyte-reduction-procedures'/de                                                                                                                                                                                                                           | (3.062)      |
| #10. | 'blood *1 filter' OR 'blood *1 filtration'                                                                                                                                                                                                                    | (2.466)      |
| #11. | leu?oreduc* OR leu?odeple* OR leu?filt* OR 'leu?ococyte *1 removal'<br>OR 'white blood cell reduction' OR 'wbc reduction'                                                                                                                                     | (696)        |
| #12. | #9 OR #10 OR #11                                                                                                                                                                                                                                              | (5.893)      |
| #13. | #8 AND #12                                                                                                                                                                                                                                                    | (1.616)      |
| #15. | 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial'                                                                                                                                                                                            | (170.439)    |
| #16. | random*:ti,ab                                                                                                                                                                                                                                                 | (373.524)    |
| #17. | ('single *2 blind':ti,ab) OR ('double *2 blind':ti ,ab)<br>AND [1998-2006]/py                                                                                                                                                                                 | (32.365)     |
| #18. | #15 OR #16 OR #17                                                                                                                                                                                                                                             | (440.379)    |
| #19. | #13 AND #18                                                                                                                                                                                                                                                   | (119)        |
| #20. | 'statistical analysis'/exp OR 'observational study /exp OR 'prevention<br>study'/exp OR 'comparative study'/exp OR 'controlled study'/exp                                                                                                                     | (3.221.505)  |
| #21. | ((odds:ti,ab AND ratio*:ti,ab) OR (relative:ti,ab AND risk*:ti,ab)<br>OR (case:ti,ab AND control*:ti,ab ) OR (cohort:ti,ab AND study:ti,ab))<br>AND [1998-2006]/py                                                                                            | (153.929)    |
| #22. | #20 AND #21                                                                                                                                                                                                                                                   | (100.931)    |
| #23. | #13 AND #22                                                                                                                                                                                                                                                   |              |
| #24. | ('meta analysis':it) OR (metaanal*:ti) Or ('meta *1 analysis':ti)                                                                                                                                                                                             | (33.313)     |
| #25. | 'systematic *1 review':ti                                                                                                                                                                                                                                     | (5.896)      |
| #26. | 'cochrane database syst rev':ta OR 'acp journal cl<br>ub':ta OR 'health technol assess':ta OR 'evid rep<br>technol assess summ':ta OR 'evid based dent':ta OR<br>'evid based nurs':ta OR 'evid based ment health':<br>ta OR 'clin evid':ta AND [1998-2006]/py | (4.785)      |
| #27. | #24 OR #25 OR #26                                                                                                                                                                                                                                             | (41.235)     |
| #28. | #13 AND #27                                                                                                                                                                                                                                                   | (9)          |
| #29. | 'adverse drug reaction'/exp                                                                                                                                                                                                                                   | (214.202)    |
| #31. | (transfusion:ti OR incidence:ti) AND (reaction*:ti OR 'adverse effect':ti)                                                                                                                                                                                    | (1.116)      |
| #34. | #29 OR #31                                                                                                                                                                                                                                                    | (215.159)    |
| #35. | #13 AND #34                                                                                                                                                                                                                                                   | (59)         |
| #36. | #19 OR #23 OR #28 OR #35                                                                                                                                                                                                                                      | (191)        |
| #37. | #19 OR #23 OR #28 OR #35 AND [embase]/lim AND [1999                                                                                                                                                                                                           | (122)        |
|      | <b>Después de eliminar duplicados</b>                                                                                                                                                                                                                         | <b>(121)</b> |

## ANEXO 2.

### Guía CASPe.

| <b>A: ¿Son válidos los resultados del ensayo?</b>                                                                                                                                                                              |                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Preguntas de eliminación</b>                                                                                                                                                                                                |                                                                                              |
| 1.- ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?<br>Una pregunta debe definirse en términos de:<br>- La población de estudio.<br>- La intervención realizada.<br>- Los resultados considerados.                   | <input type="checkbox"/> SI<br><input type="checkbox"/> NO SE<br><input type="checkbox"/> NO |
| 2.- ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?<br>¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización                                                                                                     | <input type="checkbox"/> SI<br><input type="checkbox"/> NO SE<br><input type="checkbox"/> NO |
| 3.- ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?<br>¿El seguimiento fue completo?<br>¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados? | <input type="checkbox"/> SI<br><input type="checkbox"/> NO SE<br><input type="checkbox"/> NO |
| <b>Preguntas de detalle</b>                                                                                                                                                                                                    |                                                                                              |
| 4.- ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal de estudio?<br>- Los pacientes<br>- Los clínicos<br>- El personal de estudio                                                               | <input type="checkbox"/> SI<br><input type="checkbox"/> NO SE<br><input type="checkbox"/> NO |
| 5.- ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?<br>En términos de los otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.                                                                   | <input type="checkbox"/> SI<br><input type="checkbox"/> NO SE<br><input type="checkbox"/> NO |
| 6.- ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?                                                                                                                                         | <input type="checkbox"/> SI<br><input type="checkbox"/> NO SE<br><input type="checkbox"/> NO |

| <b>B: ¿Cuáles son los resultados?</b>                                                                                                                                   |                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7.- ¿Cuán grande fue el efecto del tratamiento?<br>¿Qué resultados se midieron?<br>¿Qué estimadores se usaron?                                                          |                                                                                              |
| 8.- ¿Cómo es la precisión de la estimación del efecto del tratamiento?<br>¿Cuáles son sus intervalos de confianza?                                                      |                                                                                              |
| <b>C: ¿Pueden ayudarnos estos resultados?</b>                                                                                                                           |                                                                                              |
| 9.- ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?<br>¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes? | <input type="checkbox"/> SI<br><input type="checkbox"/> NO SE<br><input type="checkbox"/> NO |
| 10.- ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?<br>En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?                                 | <input type="checkbox"/> SI<br><input type="checkbox"/> NO SE<br><input type="checkbox"/> NO |
| 11.- ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?<br>Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tu al respecto                   | <input type="checkbox"/> SI<br><input type="checkbox"/> NO                                   |

## Escala de Jadad

| <b>VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE ENSAYOS CLÍNICOS</b>                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.- ¿Se describía como estudio aleatorizado?<br><input type="checkbox"/> Si, se describe y es adecuado (1+1)<br><input type="checkbox"/> Solamente se afirma (1)<br><input type="checkbox"/> No o se describe y es inadecuado (0)                      |
| 2.- ¿Se describió el estudio como doble ciego?<br><input type="checkbox"/> Si, se describe y es adecuado (1+1)<br><input type="checkbox"/> Solamente se afirma (1)<br><input type="checkbox"/> No o se describe y es inadecuado (0)                    |
| 3.- ¿Hay una descripción de los abandonos y exclusiones?<br><input type="checkbox"/> Si (1)<br><input type="checkbox"/> No (0)                                                                                                                         |
| <p>Rango de puntuación: 0-5 Mala calidad:0-2</p> <p>Jalad AR, Moore RA, Carrol D, Jenkinson C, Reynolds DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Controlled Clin Trials 1996; 17(1): 1-12</p> |



9 788493 251500

Precio: 6 €



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO